

# GRADE: 在推荐分级中体现对资源利用的考虑

## Incorporating Considerations of Resources Use into Grading Recommendations

Gordon H Guyatt, Andrew D Oxman, Regina Kunz, Roman Jaeschke, Mark Helfand, Alessandro Liberati, Gunn E Vist, Holger J Schünemann, 代表GRADE工作组

指南小组成员对资源利用是否会影响个体患者的治疗决策有不同看法。由于医疗费用上涨,必须考虑资源利用的影响,但指南小组成员可能会发现这有很大的挑战性。

作为阐述根据 GRADE (推荐等级的评估、制定与评价) 制定推荐意见的系列文章中的最后一篇,我们将关注指南小组成员和临床医师如何在制定推荐意见及临床实践时体现有关的资源利用问题。制定临床推荐必然会涉及到对资源分配进行评估,而这种评估常常被误认为是对成本的评估。本文旨在讨论考虑成本时要面临的问题,解释为什么需侧重评估资源利用而非成本及制定推荐意见时如何考虑资源利用问题。

### 1 成本作为结局指标提出了特殊挑战

从某种意义上说,成本是另一种可能的重要结局指标——与病死率、发病率及生活质量一样——与对患者进行的各种干预措施紧密相连。除这些临床结局指标外,一种干预措施可能增加或降低成本。但成本在许多方面(见框)<sup>[1]</sup>又不同于其它结局指标。这些差异会导致一些问题——包括制定干预措施的推荐意见时可能会遗漏成本这一结局指标——我们将在下文讨论。

### 2 应使用资产负债表来评估效益与成本

尽管存在区别,但资源利用与其它结局指标一样,决策者需要估计试验组与对照组的差异大小。资产负债表能简单有力地显示可供选择的干预措施的利弊,包括增量资源利用<sup>[2]</sup>。表1和2中举例说明了由一个大型国际临床试验(在33个国家进行)获得的证据概况及相应的经济学分析,该临床试验研究硫酸镁对先兆子痫的作用<sup>[3,4]</sup>。

\* 原载于 *BMJ*, 2008, 336: 1170-1173.

#### 框 成本在哪些方面不同于其它保健结局

- 卫生保健结局的利弊由患者承担,而卫生保健成本则由整个社会(如以政府为代表)、出资者及患者共同分担。
- 大家对成本是否应该影响医生对个体患者的治疗决策态度不一。
- 卫生保健成本在不同地区甚至同一地区可能差异很大,并随时间迅速改变。
- 社会在购买卫生保健资源前,必须考虑到不同国家卫生保健资源的利用(机会成本)差异巨大。一种昂贵的药物供应1年,在美国可能花掉1名护士的工资,而在中国则可能花掉30名护士的工资。
- 当卫生保健支出需要占用其他花费时,对其是否应由卫生系统、公共经费、或整个社会来承担,人们的观点大相径庭。
- 与资源利用相关的问题具有高度的政治性,可能会导致指南小组的利益冲突(如小组成员可能与工业或政府有关连)。

### 3 证据概况应体现资源利用而不仅是货币价值

我们建议指南制定者应阐明资源利用的最佳估计,而不是成本的最佳估计。成本反映资源的消耗和资源的单位成本。鉴于单位成本变异很大,若只报道总费用,使用者就无法判断对单位成本的估计是否适用于他们的情况。

此外,应详细说明不同处理措施的资源消耗,有助于使用者判断资源利用是否适用于他们的具体实践模式,并能让他们聚焦与其自身最相关的问题(如药品费用对药房最相关,而医院成本对医院管理者最重要)。最后,如能随后报道分配给各资源的货币价值,或报道单位成本,使用者就能确定单位成本是否适于他们的具体情况。

表 1 和 2 显示了阐明资源利用和使用环境的重要性。硫酸镁的成本、给药方式及医院成本在国民总收入高、中、低的国家间差异很大。我们的表描述了这些差异,但很多经济学分析不会涉及。除非明确说明了资源利用的情况,否则除了实际参与者外,其他人无法估计干预措施的相关增量成本。

#### 4 考虑资源利用时, 具体应用环境至关重要

成本在不同时间和区域的极大差异所包含的意义各不相同。首先指南小组应尽可能详细地描述患者人群、干预措施、对照及医疗环境。对照的选择是经济学分析中的特殊问题。如果对照选择不当(例

如,选择空白对照而非疗效不显著的治疗措施),有可能得出错误结论<sup>[5]</sup>。

其次,指南小组可能无意中忽略资源利用问题,因此制定推荐意见时只基于其他考虑到的因素的利弊。第三,如果小组成员考虑到了资源利用的影响,在评估成本的作用前,应先判断其他结局指标的证

#### 5 要有广泛的视角

可以想象,一个推荐意见可以是针对非常狭窄的人群,如单个医院的药房、单个医院或保健组织;相应地,也可针对一个医疗区域、一个国家或国际人群。

表 1 临床医生是否应将硫酸镁用于预防子痫的数据总结: 临床结局指标

结局指标	先兆子痫的严重程度	典型对照的风险	典型绝对风险值 (95%CI)	相对风险率 (95%CI)	参与者数目	证据质量
子痫	重度*	27/1 000	16 fewer/1 000 (11 ~ 19)	0.41 (0.29, 0.58)	11 444	高 <sup>†</sup>
	非重度	15/1 000	9 fewer/1 000 (6 ~ 11)			
孕妇死亡	重度	6/1 000	3 fewer/1 000 (0.6 more ~ 4 fewer)	0.54 (0.26, 1.10)	10 795	中 <sup>‡</sup>
	非重度	3/1 000	1 fewer/1 000 (0.3 more ~ 2 fewer)			
副作用§	重度或非重度	46/1 000	196 more/1 000 (165 ~ 231)	5.26 (4.59, 6.03)	9 992	高 <sup>†</sup>

\*重度子痫被定义为(两次舒张压>110 mmHg或两次收缩压>170 mmHg,且蛋白尿>3+)或(两次舒张压>100 mmHg或两次收缩压>150 mmHg,且蛋白尿>2+,同时至少有两个即将发生子痫的体征或症状),或对随机化分组前48 h内服用抗高血压药物的女性:(进入试验前48 h内,最高舒张压>110 mmHg或最高收缩压>170 mmHg,且进入试验时蛋白尿>3+),或者(进入试验前48 h内,最高舒张压>100 mmHg或最高收缩压>150 mmHg,且蛋白尿>2+,同时至少有两个即将发生子痫的体征或症状)。

†该证据来自随机试验,其级别不会因为研究的局限性、结果的不精确性、不一致性、证据的间接性或发表偏倚而降低。

‡由于可信区间太宽,证据级别因结果的不精确性而降低。

§最常见的是面色潮红,其他还有恶心呕吐、语言不清、肌力减退、头昏、嗜睡、昏迷和头痛。

表 2 临床医生是否应总结硫酸镁用于预防子痫的数据: 从卫生系统角度评价资源利用

资源	成本*	典型绝对风险值 (95%CI)	参与者数目 (试验组)	证据质量	注释
硫酸镁每次用量 (每人每次6 × 10 ml)					-
医疗环境					
高收入国家	每位病人高于20美元		9 996	高 <sup>†</sup>	-
中等收入国家	每位病人高于3美元				
低收入国家					
硫酸镁的给药方式 (每人一针剂)					
具体环境					
高收入国家	每位病人66美元		9 996	高 <sup>†</sup>	硫酸镁给药时所需资源包括接生者的时间(主要花费)、静脉插管或针头、注射器、静脉液体及药物
中等收入国家	每位病人14美元				
低收入国家	每位病人8美元				
其他的医院资源 (差异显著)					
具体环境					
高收入国家	12 839美元	每位病人少于20美元 (0 ~ 60美元)	9 996	中 <sup>‡</sup>	其他医院资源使用在试验组和对照组间差异很大。由于子痫对对照组的影响,其他医院成本在影响这些成本的很多其他因素方面进行了调整。
中等收入国家	1 416美元	每位病人少于4美元 (0 ~ 10美元)			
低收入国家	157美元	每位病人少于2美元 (1 ~ 3美元)			

\* 1美元=0.5英镑=0.7欧元。

†该证据来自随机试验,其级别不会因为研究的局限性、结果的不精确性、不一致性、证据的间接性或发表偏倚而降低。

‡由于可信区间太宽,证据级别因结果的不精确性而降低。

但很少有指南使用者会乐于接受窄于整个卫生系统的视角的指南。例如,在政府资助的卫生系统中,从患者角度考虑最可能忽略产生的成本;从药房角度考虑很可能忽略因成功预防药物副作用(如中风或心肌梗死)而导致下游成本的节约;从医院角度考虑常忽略门诊成本,无论是已发生的还是因控制而未发生的门诊成本<sup>[6]</sup>。

更广泛的角度——也即社会角度——是最全面的,因为它包括了所有成本,而不考虑由谁承担。这一角度往往是最好的,尤其当健康干预具有广泛影响时(如一项可提高心衰患者功能活动并减少家庭中照顾者的照顾时间和费用的干预措施)。分析成本效果时是否应考虑健康效益的影响——如健康带来的收益改变——则更具争论性。经济学指南建议应单独分析这方面的影响,而不仅仅作为常规成本效果分析的一部分。

尽管一份特定的健康计划可能没有下游成本,但对大多数决策者,能够意识到的增量长期资源利用与不同干预措施有关是有益的。同样临床医生处理一位患者时,要对该患者及其家庭负责,但这种责任的履行是在有资源约束和机会成本的更广泛环境下——即一种治疗措施所使用的资源不能用于其他方面,这会影响到卫生系统最好地满足它所服务人群的能力。

## 6 判断资源利用的证据质量

与罕见的严重副作用证据一样,资源利用的证据可能来自原始资料而非健康收益的证据。这可能是由于临床试验不能完整报道资源利用的情况,或试验环境下的资源利用情况不能完全反映实际的临床环境,或相关资源利用超出试验期间的使用。

临床试验中报道的资源利用质量评价标准与其他结局指标的标准相同,在本系列文章的第2篇中有描述;如表1中所举的病例。同试验中的其他结局指标一样,资源利用的证据质量可能因为资源不同而不同。如当研究硫酸镁对先兆子痫患者的作用时,与医院的资源使用相比,我们对药物本身及给药方式的资源使用更有把握(表2)。

## 7 制定正规的经济学模型可能会有帮助

单位效果的成本在正式经济学分析中的表示方法:每单位效果的成本,如预防一次中风所需成本(成本效果分析);每增加一个质量调整生命年所需的成本(成本效用分析);或成本和效果都用货币单位表示(成本效益分析)。这样的总结有助于对质

量评估结果的判断。遗憾的是,发表成本效果分析,尤其是药物的成本效果分析时,容易出现错误或偏倚<sup>[7]</sup>,且这样的分析只适于特定环境。

因此,指南小组可以考虑制定自己的正式经济学模型。但指南小组若要制定这样的模型,必须拥有必要的专业知识和资源。不同干预措施消耗的资源差异越大,一项干预措施的净效益对于增量成本是否值得的不确定性就越大;而与资源消耗相关的证据质量越高,全面经济学模型就越有助于制定医疗决策。

当需要将复杂性和不确定性考虑到计算单位效益的成本时,制定模型的透明度就会降低。另外,任何模型的质量都有赖于它所使用的原始数据的质量。如果对利弊或资源使用的估计来源于低质量证据,则用任何模型都只能是依靠高度推理。

可制定一定的标准来评定由成本效果或成本效用的统计模型得到的结果的可信度<sup>[8-11]</sup>。但这样的模型常常基于大量假设条件,且因模型中纳入的评价标准不同,证据质量差异会很大。鉴于此,我们不推荐概括证据时将成本效果或成本效用模型考虑进来。尽管它们可能会影响指南小组的评定,或影响国家或第三方支付者是否考虑某一干预措施项目的利益。

表1和表2的数据有助于我们计算在高、中、低收入国家预防一次重度先兆子痫和一次非重度先兆子痫的增量成本(表3)。即使——正如本例所示——成本效果估计是可靠的,也不能清晰地提供相应的适当措施。大多数人认为预防一次子痫的成本用于治疗严重先兆子痫是值得的。对非重度先兆子痫的患者,尤其在低收入国家要做出决策则更困难。总之,决策者需要权衡预防先兆子痫获得的相对价值与卫生系统或社会使用硫酸镁所花费资源的效益。

## 8 结束语

制定临床决策是很复杂的。指南有助于临床医生和患者面对复杂的选择,提高医疗质量,并确保最

表3 使用硫酸镁预防一次子痫发生的增量成本

国民收入	子痫的严重程度	
	重度	非重度
高	4 125美元	7 333美元
中	813美元	1 444美元
低	688美元	1 222美元

\* 1美元=0.5英镑=0.7欧元。

有效地利用有限的资源。为确保指南能正确地指导医疗决策而不是传递错误信息,要求其制定必须基于现有的最佳证据,同时指南小组评定证据质量、根据证据质量制定推荐意见及考虑资源使用情况时,都应做到系统化和透明化。

根据本系列文章中我们所介绍的方法制定的指南,对证据质量和推荐强度进行了明确分级,能够最好地为临床医生和他们的患者服务。一线医生或制定地方指南的医生不需要重复这一已经由拥有足够资源的指南制定者完成的工作。但为了最佳地使用指南,需要了解制定指南所使用的证据和对证据的判断。他们应能够从推荐意见中得出简明的摘要,包括所使用的证据质量和推荐强度的分级信息,并能理解各级别证据的意义以及不同级别的证据对做出医疗决策的影响。

**总结:** 成本不同于其他医疗结局指标——成本由患者、雇主及社会共同分担,且对由谁承担成本这一问题,意见不一致;某些人认为医生的医疗决策不应受成本的影响;成本在不同地区甚至同一地区也有不同,应制定资产负债表来判断净效益对于增量成本是否值得;概括证据时必须使用资源利用情况而不仅是货币价值;指南小组可能忽略成本;制定正式的经济模型可能有帮助——也可能帮助不大。

GRADE 工作组成员有: Phil Alderson, Pablo Alonso-Coello, Jeff Andrews, David Atkins, Hilda Bastian, Hans de Beer, Jan Brozek, Françoise Cluzeau, Jonathan Craig, Ben Djulbegovic, Yngve Falck-Ytter, Beatrice Fervers, Signe Flottorp, Paul Glasziou, Gordon H Guyatt, Margaret Haugh, Robin Harbour, Mark Helfand, Sue Hill, Roman Jaeschke, Katharine Jones, Ilkka Kunnamo, Regina Kunz, Alessandro Liberati, Nicola Magrini, Merce Marzo, James Mason, Jacek Mrukowics, Susan Norris, Andrew D Oxman, Vivian Robinson, Holger J Schünemann, Jane Thomas, Tessa Tan Torres, David Tovey, Peter Tugwell, Mariska Tuut, Helena Varonen, Gunn E Vist, Craig Wittington, John Williams 和 James Woodcock。

**贡献:** 所有作者和 GRADE 工作组的成员均参与了本文的构思、审阅和定稿。GHG 撰写了首稿并整合作者和审阅者的意见进行了后续修改。他是本文的负责人。署名处列出的所有作者对文章的结构和内容,提供的案例,文稿的审阅和反馈意见都贡献了自己的想法。GHG 是责任人。

**基金:** 无。

**利益冲突:** 所有作者均参与了 GRADE 的传播, GRADE 的成功也给他们的学术生涯带来了积极影响。署名处列出的作者均收到了参与本文和 GRADE 证据质量和推荐强度分级综述的差旅费和酬金。GHG 作为 UpToDate 的顾问,其工作是帮助 UpToDate 实践 GRADE。HJS 是美国胸科协会的编辑和方法学家。他的职责之一是推动 GRADE 的实施。他获得“The human factor, mobility and Marie Curie actions scientist reintegration European commission grant: IGR42192—GRADE”。AL 帮助意大利 NHS 的不同机构推广 GRADE 的使用,并通过意大利卫生部基金 NO 249 (2005-7) 实施 GRADE 和制定临床推荐。

**出处与同行评审:** 未委托,外部同行评审。

## 参 考 文 献

- Guyatt G, Baumann M, Pauker S, *et al.* Addressing resource allocation issues in recommendations from clinical practice guideline panels: suggestions from an American College of Chest Physicians task force. *Chest*, 2006, 129(1): 182-187.
- Eddy DM. Comparing benefits and harms: the balance sheet. *JAMA*, 1990, 263(18): 2493, 2498, 2501.
- Magpie Trial Collaborative Group. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The magpie trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2002, 359(9321): 1877-1890.
- Simon J, Gray A, Duley L. Cost-effectiveness of prophylactic magnesium sulphate for 9996 women with pre-eclampsia from 33 countries: economic evaluation of the magpie trial. *Br J Obstet Gynaecol*, 2006, 113(2): 144-151.
- Montori VM, Jaeschke R, Schünemann HJ, *et al.* Users' guide to detecting misleading claims in clinical research reports. *BMJ*, 2004, 329(7474): 1093-1096.
- Luce B, Manning W, Siegel J. Estimating costs in cost-effectiveness analysis. In: Gold MR, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC, eds. *Cost-effectiveness in health and medicine*. Oxford: Oxford University Press, 1996: 176-213.
- Friedberg M, Saffran B, Stinson TJ, *et al.* Evaluation of conflict of interest in economic analyses of new drugs used in oncology. *JAMA*, 1999, 282(15): 1453-1457.
- Garber AM, Phelps CE. Economic foundations of cost-effectiveness analysis. *J Health Econ*, 1997, 16(1): 1-31.
- Owens DK. Interpretation of cost-effectiveness analyses. *J Gen Intern Med*, 1998, 13(10): 716-717.
- Gold M, Siegel JE, Russell LB, *et al.* *Cost-effectiveness in health and medicine*. Oxford: Oxford University Press, 1996.
- O'Brien B, Drummond M, Richardson WS, *et al.* Economic analysis. In: Guyatt G, Rennie D, eds. *Users' guides to the medical literature*. Chicago: AMA Press, 2002, 621-644.

王菊芬, 陈耀龙 译 李幼平 审校

收稿日期: 2009-06-08

本文编辑: 刘雪梅