

## 患者报告结局在心血管临床试验中的应用

彭越 蒲博轩 雷璐碧 李京阔 葛金卓 王薇 于炎武 李艳 张丽华

(中国医学科学院 北京协和医学院 国家心血管病中心 阜外医院 国家心血管疾病临床医学研究中心, 北京 100037)

**【摘要】** 患者报告结局(PROs)是直接来自患者的任何关于患者健康状态的报告,从患者角度为临床研究及实践提供最直接和真实的疗效评价指标。随着个体化医学模式的发展和以患者为中心医学理念的推动,PROs 日益受到重视,已被越来越多的研究者关注和提倡。了解 PROs 在临床试验中的应用是进一步提高临床研究质量的必要步骤。现以心血管领域为例,就临床试验中 PROs 的应用现状进行阐述总结,以期国内临床试验 PROs 的应用和发展提供参考建议。

**【关键词】** 患者报告结局;临床试验;心血管领域

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.11.005

## Application of Patient-Reported Outcomes in Cardiovascular Clinical Trials

PENG Yue, PU Boxuan, LEI Lubi, LI Jingkuo, GE Jinzhuo, WANG Wei, YU Yanwu, LI Yan, ZHANG Lihua

(National Clinical Research Center for Cardiovascular Diseases, National Center for Cardiovascular Diseases and Fuwai Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100037, China)

**【Abstract】** Patient-reported outcomes (PROs) are any reports on the patient's health status that comes directly from the patient, providing the most direct and realistic efficacy evaluation indicators for clinical research and practice from the patient's perspective. With the development of individualized medicine model and the promotion of patient-centered medicine concept, PROs are receiving increasing attention and have been promoted by more and more researchers. Understanding the application of PROs in clinical trials is a necessary step to further improve the quality of clinical research. Taking the cardiovascular field as an example, this paper elaborates and summarizes the application status of PROs in clinical trials, in order to provide reference and suggestions for the application and development of PROs in domestic clinical trials.

**【Key words】** Patient-reported outcomes; Clinical trial; Cardiovascular field

随着现代医学模式的转变,美国医疗保健质量委员会提出将以患者为中心的护理确定为高质量医疗保健的6个领域之一,并建议临床医生不仅要照顾患者的身体和情感需求,还需维持或改善他们的生活质量<sup>[1]</sup>。考虑到患者是接受治疗的主体,在临床研究和实践中有必要对患者对于治疗的反应和感知进行认识及评价。患者报告结局(patient-reported outcomes, PROs)通过测量患者对自身疾病症状及对日常生活所造成的影响所持的态度和感受,是从患者角度为临床研究和实践提供有关疾病进展变化和疗效评价的独特指标,目前已被越来越多的研究者关注和提倡<sup>[2]</sup>。

随着 PROs 成为一个倍受关注的领域,且其具有非侵入性、以患者为中心、易于获取等优点<sup>[3]</sup>,越来越多的临床研究<sup>[4-6]</sup>将 PROs 作为关键的主要或次要终

点之一,用于了解患者的观点感受及健康状况。PROs 作为最直接、真实反映临床疗效的评价指标,是以患者为中心的临床疗效评价模式的直接体现<sup>[7]</sup>,而了解和评价 PROs 的应用也是进一步提高临床研究质量的必要步骤。现就心血管领域临床试验中 PROs 的应用现状进行讨论阐述,以期国内临床试验 PROs 的研究应用提供参考与借鉴。

### 1 PROs 的定义及概述

美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)对 PROs 的定义为“直接来自患者的任何关于患者健康状况的报告,不需要临床医生或其他任何人对患者的反应进行解释”。其结果可用绝对值来衡量(如症状、体征或疾病状态的严重程度),也可用与先前测量值比较的变化来衡量<sup>[8]</sup>。因此,

PROs 可测量一系列来自患者的主观结果,范围从纯粹的症状(如疼痛和疲劳)到更复杂的概念(如生活活动能力),再到极其复杂的概念(如生活质量和健康的各个方面),可用于患者或一般健康调查中的总体人群<sup>[9]</sup>。

将 PROs 纳入临床试验,体现了从患者的角度描述疗效和健康状况的必要性,因为:(1)某些治疗效果只有患者知道;(2)希望了解患者对治疗有效性的看法,患者可能会对治疗效果提供独特的视角;(3)当临床医生通过对患者临床访谈问题的回答来评估一些观点时,这些信息可能会丢失,而对患者观点的系统评估可能会提供有价值的信息<sup>[10]</sup>。PROs 是对死亡率和住院率等传统临床结局指标的重要补充,在临床试验中纳入 PROs,可捕获和测量治疗负担的大小,为优化患者临床护理提供来自患者的真实声音,并且 PROs 还可为临床试验内外的各种利益相关者(包括患者、临床医生和卫生技术评估/价值评估人员)的决策提供重要证据<sup>[11]</sup>。

## 2 PROs 在心血管临床试验中的应用

### 2.1 临床试验中 PROs 的应用现状

通过各种出版物和倡议书,FDA 和各种专业协会鼓励将 PROs 纳入临床试验已超过 10 年,其中最具影响力的是 FDA 在 2009 年发布的关于 PROs 的指导文件<sup>[8]</sup>,该文件强调了在临床试验中使用 PROs 的重要性。在心血管疾病领域,美国心脏协会和欧洲心脏病学会等也制定了科学声明<sup>[12-13]</sup>,呼吁将 PROs 纳入心血管相关研究,以补充临床测量。患者报告结局测量工具(patient-reported outcome measurements, PROMs)是指用来测量患者健康状况的工具,通常是问卷形式。总的来说,PROMs 可分为两类,分别用于通用性疾病评价和特定疾病评价,前者如欧洲五维度健康量表和 36 条简明健康状况调查表。而在心血管疾病领域,经验证的心血管疾病特异性的 PROMs 主要包括用于冠心病患者的 MacNew 心脏病健康相关生活质量问卷和西雅图心绞痛量表,用于心力衰竭或瓣膜病患者的明尼苏达州心力衰竭生活质量问卷和堪萨斯城心肌病问卷,用于心房颤动患者的生活质量问卷和多伦多症状检查表,针对脑卒中患者的脑卒中影响量表和脑卒中特异性生活质量量表,以及针对外周动脉疾病患者的外周动脉问卷和血管生活质量问卷。除此之外还有一些症状特异性或功能特异性问卷,如行走受损问卷和冠心病患者的杜克活动状态指数等<sup>[12]</sup>。

随着患者的治疗感受和观点受到更多的重视,PROs 已被越来越多的临床试验纳入作为结果评价。如 PARTNER 试验<sup>[14]</sup>将不适合手术瓣膜置换术的严

重主动脉瓣狭窄患者随机分为经导管主动脉瓣置换术或常规治疗组,在基线、1、6 和 12 个月时评估患者健康状况。该研究结果显示经导管主动脉瓣置换术显著改善了接受该手术患者的症状负担、功能状态和生活质量。LITE 随机临床试验<sup>[15]</sup>比较低强度和高强度家庭步行运动对外周动脉疾病患者步行距离的影响,使用了行走受损问卷,结论是不支持通过低强度的家庭步行运动来改善外周动脉疾病患者客观测量的步行表现。另一项研究<sup>[16]</sup>比较经皮冠状动脉介入治疗与冠状动脉旁路移植术对改善心绞痛症状及生活质量的作用,结果发现二者的健康状况都有所改善,但冠状动脉旁路移植术对心绞痛负担的影响较小。还有许多其他心血管临床试验也纳入 PROs 作为试验的评价指标,如比较冠状动脉和晚期肾脏病侵入性或保守治疗后的心绞痛相关状况<sup>[17]</sup>;CABANA 随机临床试验<sup>[18]</sup>比较导管消融术与药物治疗对心房颤动患者生活质量的影响;EMPEROR-Preserved 试验<sup>[19]</sup>比较恩格列净是否能改善射血分数正常的心力衰竭患者的健康状况和生活质量;低危主动脉瓣狭窄患者经导管主动脉瓣置换术后的健康状况与手术主动脉瓣置换术的比较<sup>[20]</sup>;心力衰竭和继发性二尖瓣关闭不全患者经导管二尖瓣修复术后的健康状况结局<sup>[21]</sup>等。除心血管疾病领域的特异性 PROMs 外,许多其他合并症或危险因素的 PROMs 也常在心血管临床试验中使用,如抑郁症筛查量表、简易智能精神状态检查量表和匹兹堡睡眠质量指数量表等。

迄今为止,患者健康状况调查已被纳入数百项心血管临床研究,包括随机临床试验、观察性研究和临床实践中质量改进干预措施的评估等<sup>[12]</sup>。尽管 PROs 越来越多地被纳入临床试验,但该指标并未得到充分利用,当它们被纳入时,通常不作为心血管临床试验的关键结果,只是作为次要结果或“附加”子研究。研究人员利用中国临床试验注册中心和 ClinicalTrials.gov 数据库的数据对干预性临床试验进行了横断面调查,评估了 2010—2020 年 PROs 在中国临床试验中的应用,共有 34 033 项试验被纳入分析,其中有 10 093 项(29.7%)将 PROs 作为主要或次要结局,大多数试验(70.3%)未纳入任何 PROMs。随着中国临床试验数量的增加,临床试验中患者对治疗的体验和期望也需更多的关注<sup>[22]</sup>。应鼓励在心血管大型临床试验中评估 PROs,因为除了改善生存或延长寿命外,还应关注减轻疾病负担和改善整体福祉。2023 年 7 月,国家药品监督管理局药品审评中心发布了《以患者为中心的药物临床试验设计技术指导原则(试行)》<sup>[23]</sup>等 3 个临床试验相关的指导原则,该系列指导原则倡导以患者

需求为出发点,从临床试验的设计到实施都紧密围绕以患者为中心的理念。由此可见,PROs 在中国药品监管决策与价值评估中展现出越来越重要的作用<sup>[24]</sup>。

## 2.2 临床试验中 PROs 的应用规范

在中国临床试验 PROMs 应用的这项研究<sup>[22]</sup>中,研究人员发现,当以严格科学的方式审查研究方案时,PROs 的描述和报告经常是不充分的。临床试验方案是研究计划、实施、报告和评估的基础,在研究设计阶段,需要有详尽完整的试验方案,并详细说明研究的科学性、研究方法以及伦理学思考等一系列问题<sup>[25]</sup>。《规范临床试验方案内容声明》(SPIRIT 2013)<sup>[26]</sup>于 2013 年发布,旨在促进高质量临床研究方案的起草,介绍试验方案应包含的要点和细节等,提高试验方案的透明度和完整性并提高临床试验的质量。而随着 PROs 的重要性已得到许多国际卫生政策和监管机构以及患者的认可,相关研究者<sup>[27]</sup>于 2018 年共同修订了《临床试验方案纳入患者报告结局的指南-扩展声明》(SPIRIT-PRO Extension)。SPIRIT-PRO Extension 指南建立的目的是在 SPIRIT 2013 声明的基础上采用循证医学证据进一步阐述 PROs 的具体内容,鼓励和促进对临床试验中 PROs 部分进行详细规划,从而改进临床试验方案中 PROs 内容的设计。具体包括在方案中提供完善的理论基础,说明具体的 PROs 目标或假设;恰当选择合适的 PROMs;明确 PROs 数据收集计划和方式,避免缺失数据以及预先明确统计分析计划等。方案撰写者可从 SPIRIT-PRO Extension 指南的具体指引中获益,从而促进临床试验方案的完整性<sup>[28]</sup>。

另外,关于临床试验中 PROs 的报告规范也十分重要,临床试验报告的统一标准(CONSORT)执行人员开发了一个 CONSORT PRO 扩展版,旨在促进试验中 PROs 的透明报告,对于以 PROs 为主要或次要终点的随机对照试验,推荐了 5 个 CONSORT PRO 清单条目。改进 PROs 数据报告将有助于解释 PROs 结果以用于临床实践,并为患者护理和卫生政策提供信息<sup>[29]</sup>。

## 2.3 将 PROs 纳入临床试验的挑战

尽管许多研究者和组织积极地支持将 PROs 整合到临床试验中,但将 PROs 整合到临床试验中一直具有挑战性,主要是由于以下几个原因:(1)PROs 作为一个相对的“软终点”,比起公众广泛认同的“硬终点”(如死亡率和住院率)与疾病进展的替代标志物(特别是在心血管疾病试验中),在结论说服力方面还存在挑战。人们相信这些“硬终点”更客观、更明确,因而更依赖于这些结果指标,尽管这些结果可能忽略了发病率等重要方面。(2)要为 PROs 生成足够的证据,

PROs 提出了特定的预算和时间挑战,以及实施过程中存在的独特障碍,如方案实施和现场培训。(3)临床试验的结果报告通常不提供 PROs 的解释说明,这使得读者无法完全理解 PROs 的结果,就会使 PROs 结论产生一种神秘感,而这种神秘感在其他终点结果中并不存在<sup>[11]</sup>。(4)要想得到可靠和有价值的结果,选择合适的 PROMs 进行测量显得尤为重要<sup>[30]</sup>。在确定使用哪个 PROMs 前,首先要明确研究目标、研究人群和研究内容<sup>[31]</sup>。工具的有效性、可靠性、响应性、可解释性、精确性和可行性也很重要,但这些属性不是 PROMs 的固定属性,取决于研究人群<sup>[32]</sup>。(5)对于心血管临床试验和实践而言,确定 PROs 测量中有意义的、循证的变化水平也是一个主要挑战,对于什么构成有临床意义的变化尚未达成共识<sup>[13]</sup>,解决这一问题仍需进一步的努力。基于锚定的方法是确定 PROs 临床有意义变化的首选方法之一<sup>[33]</sup>,该方法通过评估 PROs 变化与已知变量(例如 6 分钟步行试验距离、最大摄氧量、纽约心功能分级)可接受的临床相关变化之间的关联来量化临床有意义的变化<sup>[34-35]</sup>。

## 3 展望

PROs 是衡量疾病负担的关键,但它们在心血管领域中受到的关注有限,建议在心血管临床试验中更广泛地考虑和纳入 PROs 指标,尤其是在评估诊疗方案或干预措施的有效性和安全性时。而如何在临床试验中规范 PROs 的应用,可参考 SPIRIT-PRO Extension 指南进行科学严谨的试验设计,有助于获得高质量的数据后进行科学的结果评估和推论,以便数据可应用于所有利益相关者(包括临床医生、患者、监管机构、赞助商和卫生政策制定者)的循证决策。此外,将 PROs 知识从临床试验转化为临床实践的过程尚未充分建立,而倾听患者的声音对于共同决策和以患者为中心的护理至关重要,将 PROs 数据整合到综合疗效评估的过程将最终提高心血管疾病患者的护理质量以及为临床决策和循证指南提供信息。相信在未来的临床试验和诊疗实践中,患者的体验将会受到更多的关注和重视,患者在卫生决策中的地位和作用也会愈发重要。加强推动 PROs 的发展及应用,完善临床疗效评价的模式,使患者本人更多地参与到疗效评价及疾病管理中来,也是提升医疗服务质量和患者满意度的必由之路。

## 参考文献

- [1] Institute of Medicine Committee on Quality of Health Care in America. Crossing the quality chasm: a new health system for the 21st century [M]. Washington (DC): National Academies Press (US), 2001:39-60.
- [2] 陈薇,刘建平. 临床疗效研究中的患者报告结局[J]. 中国中西医结合

- 杂志, 2009, 29(8): 746-749.
- [3] Rotenstein LS, Huckman RS, Wagle NW. Making patients and doctors happier—The potential of patient-reported outcomes[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(14): 1309-1312.
- [4] Kotecha D, Bunting KV, Gill SK, et al. Effect of digoxin vs bisoprolol for heart rate control in atrial fibrillation on patient-reported quality of life; the RATE-AF randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2020, 324(24): 2497-2508.
- [5] Jia Y, Wen J, Qureshi R, et al. Effect of redundant clinical trials from mainland China evaluating statins in patients with coronary artery disease: cross sectional study[J]. *BMJ*, 2021, 372: n48.
- [6] Kochar B, Martin CF, Kappelman MD, et al. Evaluation of Gastrointestinal Patient Reported Outcomes Measurement Information System (GI-PROMIS) symptom scales in subjects with inflammatory bowel diseases [J]. *Am J Gastroenterol*, 2018, 113(1): 72-79.
- [7] 李小贤, 赵焯, 林峰, 等. 电子化患者报告结局在新药临床试验疗效评价中的应用[J]. *药物评价研究*, 2021, 44(5): 909-916.
- [8] U. S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Guidance for industry patient-reported outcome measures; use in medical product development to support labeling claims [EB/OL]. [2009-12]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/patient-reported-outcome-measures-use-medical-product-development-support-labeling-claims>.
- [9] Thompson DR, Ski CF. Patient-reported outcome measures in cardiovascular nursing[J]. *Eur J Cardiovasc Nurs*, 2015, 14(5): 370-371.
- [10] U. S. Department of Health and Human Services FDA Center for Drug Evaluation and Research, U. S. Department of Health and Human Services FDA Center for Biologics Evaluation and Research, U. S. Department of Health and Human Services FDA Center for Devices and Radiological Health. Guidance for industry: patient-reported outcome measures; use in medical product development to support labeling claims; draft guidance [J]. *Health Qual Life Outcomes*, 2006, 4: 79.
- [11] Coles TM, Hernandez AF, Reeve BB, et al. Enabling patient-reported outcome measures in clinical trials, exemplified by cardiovascular trials[J]. *Health Qual Life Outcomes*, 2021, 19(1): 164.
- [12] Rumsfeld JS, Alexander KP, Goff DC, et al. Cardiovascular health: the importance of measuring patient-reported health status; a scientific statement from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2013, 127(22): 2233-2249.
- [13] Anker SD, Agewall S, Borggrefe M, et al. The importance of patient-reported outcomes; a call for their comprehensive integration in cardiovascular clinical trials[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(30): 2001-2009.
- [14] Reynolds MR, Magnuson EA, Lei Y, et al. Health-related quality of life after transcatheter aortic valve replacement in inoperable patients with severe aortic stenosis[J]. *Circulation*, 2011, 124(18): 1964-1972.
- [15] McDermott MM, Spring B, Tian L, et al. Effect of low-intensity vs high-intensity home-based walking exercise on walk distance in patients with peripheral artery disease; the LITE randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2021, 325(13): 1266-1276.
- [16] Cohen DJ, van Hout B, Serruys PW, et al. Quality of life after PCI with drug-eluting stents or coronary-artery bypass surgery[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(11): 1016-1026.
- [17] Spertus JA, Jones PG, Maron DJ, et al. Health status after invasive or conservative care in coronary and advanced kidney disease[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(17): 1619-1628.
- [18] Mark DB, Anstrom KJ, Sheng S, et al. Effect of catheter ablation vs medical therapy on quality of life among patients with atrial fibrillation; the CABANA randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2019, 321(13): 1275-1285.
- [19] Butler J, Filippatos G, Jamal Siddiqi T, et al. Empagliflozin, health status, and quality of life in patients with heart failure and preserved ejection fraction; the EMPEROR-Preserved trial[J]. *Circulation*, 2022, 145(3): 184-193.
- [20] Baron SJ, Magnuson EA, Lu M, et al. Health status after transcatheter versus surgical aortic valve replacement in low-risk patients with aortic stenosis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(23): 2833-2842.
- [21] Arnold SV, Chinnakondepalli KM, Spertus JA, et al. Health status after transcatheter mitral-valve repair in heart failure and secondary mitral regurgitation; COAPT trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(17): 2123-2132.
- [22] Zhou H, Yao M, Gu X, et al. Application of patient-reported outcome measurements in clinical trials in China [J]. *JAMA Netw Open*, 2022, 5(5): e2211644.
- [23] 国家药品监督管理局药品审评中心. 以患者为中心的药物临床试验设计技术指导原则(试行) [EB/OL]. [2023-07-27]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/42c008e2817004cd19b73949142380bd>.
- [24] 史钊, 窦蕾, 李顺平. 国内外患者报告结局的应用现状与研究进展[J]. *中国全科医学*, 2023, 26(4): 401-408.
- [25] Chan AW, Tetzlaff JM, Gøtzsche PC, et al. SPIRIT 2013 explanation and elaboration: guidance for protocols of clinical trials[J]. *BMJ*, 2013, 346: e7586.
- [26] Chan AW, Tetzlaff JM, Altman DG, et al. SPIRIT 2013 statement: defining standard protocol items for clinical trials[J]. *Ann Intern Med*, 2013, 158(3): 200-207.
- [27] Calvert M, Kyte D, Mercieca-Bebber R, et al. Guidelines for inclusion of patient-reported outcomes in clinical trial protocols; the SPIRIT-PRO Extension [J]. *JAMA*, 2018, 319(5): 483-494.
- [28] 周慧, 姚弥, 陈杰, 等. 《临床试验方案纳入患者报告结局的指南-扩展声明》解读[J]. *中国新药杂志*, 2021, 30(14): 1296-1301.
- [29] Calvert M, Blazeby J, Altman DG, et al. Reporting of patient-reported outcomes in randomized trials; the CONSORT PRO extension[J]. *JAMA*, 2013, 309(8): 814-822.
- [30] 隆莉芝, 袁玲. 患者报告结局的应用近况及思考[J]. *中国全科医学*, 2020, 23(32): 4120-4127.
- [31] Che Hamzah J, Burr JM, Ramsay CR, et al. Choosing appropriate patient-reported outcomes instrument for glaucoma research; a systematic review of vision instruments[J]. *Qual Life Res*, 2011, 20(7): 1141-1158.
- [32] Fitzpatrick R, Davey C, Buxton MJ, et al. Evaluating patient-based outcome measures for use in clinical trials[J]. *Health Technol Assess*, 1998, 2(14): i-iv, 1-74.
- [33] Wilson IB, Cleary PD. Linking clinical variables with health-related quality of life. A conceptual model of patient outcomes[J]. *JAMA*, 1995, 273(1): 59-65.
- [34] Revicki DA, Erickson PA, Sloan JA, et al. Interpreting and reporting results based on patient-reported outcomes[J]. *Value Health*, 2007, 10(suppl 2): S116-S124.
- [35] Revicki D, Hays RD, Cella D, et al. Recommended methods for determining responsiveness and minimally important differences for patient-reported outcomes [J]. *J Clin Epidemiol*, 2008, 61(2): 102-109.

收稿日期: 2023-08-31