

# AMEND Webcast 3

## Guidelines

### С доктором Carla Pieterman

#### **Введение (Jo):**

Итак, приветствую всех. Сегодня здесь наш специальный докладчик, которую мы пригласили, — доктор Карла Питерман. Мы с доктором Питерман много работали вместе на протяжении многих лет, поэтому мы обращаемся друг к другу по имени, и я буду называть ее Карлой. Итак, Карла в настоящее время является научным сотрудником по эндокринологии в Университете Утрехта в Нидерландах на кафедре эндокринной онкологии, и это продлится как минимум до февраля, но мы поговорим об этом немного позже. Она врач-клиницист и исследователь, хотя сейчас она гораздо больше занимается исследованиями и не особо принимает пациентов. Еще в 2018 году ее докторская диссертация была посвящена долгосрочным результатам проявлений, связанных с МЭН1, и можно с уверенностью сказать, что с тех пор она проявляла интерес к синдромам МЭН1, и это включает в себя (и это не исчерпывающий список) роль координатора Dutch MEN Study Group и multi-centre Biobank, она член и движущая сила целевой группы МЭН1 Европейского общества нейроэндокринных опухолей (ENETS), а также член писательского комитета, который обновлял международные рекомендации по клинической практике МЭН1. Итак, сейчас можно с уверенностью сказать, мне нужно убедиться, что вы в курсе, что, несмотря на ее более позднюю роль, Карла здесь не для того, чтобы говорить о конкретных руководствах или клинических практических рекомендациях сегодня, а только о руководствах в целом. Большое спасибо, Карла, что присоединилась ко мне сегодня после долгого вступления, в котором я рассказала вам лишь небольшую часть того, чем ты занимаешься на протяжении многих лет, так приятно тебя видеть и говорить с тобой.

#### **Carla:**

Спасибо, Джо, и спасибо за это чудесное представление. Я с нетерпением жду нашей беседы и рада быть здесь. Как всегда, работать с тобой одно удовольствие.

#### **Jo:**

Ты так вежлива! Хорошо, итак, первый вопрос: можешь ли ты дать нам хотя бы общий обзор того, что такое медицинские рекомендации на самом деле, и как они чаще всего используются в клинической практике?

#### **Carla:**

Да, если свести это к очень короткому определению, медицинские рекомендации — это рекомендации, основанные на фактических данных, для повседневной клинической практики. Итак, если мы немного разобьем это на компоненты, то это для повседневной практики. Так что же они охватывают? Руководство по ежедневному уходу за пациентами, как правило, в рамках определенной темы, например, определенного заболевания или определенного лечения, или определенной процедуры. У вас есть рекомендации по лечению пневмонии, есть рекомендации по использованию измерений костной денситометрии и тому подобное. Для кого они предназначены?

Обычно основной целевой группой этих рекомендаций являются специалисты в области здравоохранения, которые принимают пациентов в рамках этой конкретной темы рекомендаций. Но они, безусловно, также используются пациентами, смежными специалистами, и они, безусловно, рассматриваются другими заинтересованными сторонами, такими как контролирующие органы, например.

Затем, переходя к компоненту «основанный на доказательствах» ('evidence-based'), ну, это означает, что рекомендации основаны на результатах исследований, а слова «основанный на доказательствах» противопоставляются словам «основанный на мнениях экспертов», и это означает, что рекомендации исходят из опыта экспертов в этой области. Однако я должна сказать, что все Руководства включают в себя определенную долю экспертного мнения, даже если они полностью основаны на доказательствах. Так что я как бы полагаюсь на доказательства — насколько руководство перегружено доказательствами, но мы поговорим об этом позже, вероятно. Еще одна важная вещь, которую следует упомянуть, заключается в том, что они обычно предназначены для ежедневной практики в определенных условиях. Так, например, если вы посмотрите на диабет, у вас могут быть рекомендации для первичной медицинской помощи, но также рекомендации для вторичной или больничной помощи, и вы могли бы ожидать, что эти два учреждения будут отличаться и им потребуются разные рекомендации, потому что контингент пациентов разный, но также и тип предоставляемой помощи отличается в этих двух учреждениях. Так что это своего рода разбивка медицинских рекомендаций или основанных на доказательствах практик для ежедневной практики.

**Jo:**

Великолепно, спасибо большое. Я подозреваю, что это будет сложный вопрос, но можете ли вы дать нам представление о том, как разрабатываются руководящие принципы, и сколько времени занимает этот процесс?

**Carla:**

Ну, да, это своего рода сложный вопрос, но его можно разбить на несколько элементов. Итак, во-первых, вам нужно начать разработку руководства, поэтому обычно инициаторами этого часто являются профессиональные общества. Например, в моей области работы в области эндокринологии это может быть Европейское общество эндокринологии (ESE) или в глобальном масштабе Эндокринологическое общество, но особенно в редких заболеваниях у вас также может быть разработка руководств, инициированная исследовательскими или экспертными сетями. Так, крупными примерами этого являются ENDO-ERN, то есть Европейская справочная сеть по редким эндокринным заболеваниям, которая может инициировать разработку руководств. Еще одним примером из области эндокринологии является ENSAT (Европейская сеть по изучению опухолей надпочечников), сеть надпочечников, которая также может инициировать разработку руководств. И затем, в совершенно другом месте у вас есть правительственные организации или организации, такие как Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) или, например, в Великобритании, Национальный институт здравоохранения и совершенствования медицинской помощи (NICE). Таким образом, любая из этих сторон может инициировать разработку руководства и определить тему, по которой необходимо руководство.

Когда у вас есть такой старт, вам нужен комитет или рабочая группа для разработки этих руководств. Какого типа люди обычно будут в этих рабочих группах? Важно, чтобы у вас были эксперты-методисты, которые знают, как проводятся исследования и как оценивать качество исследований. У вас будут эксперты по теме, о которой идет речь в руководстве, из разных дисциплин, которые

вовлечены в эту конкретную тему. Представители пациентов очень важны, и теперь во всех организационных руководствах предписано, что пациенты являются частью рабочей группы по руководствам, а иногда у вас есть и другие заинтересованные стороны.

**Jo:**

Полагаю, в какой-то момент должен появиться человек, потенциально интересующийся определенным заболеванием, чтобы сказать медицинскому сообществу: «Нам это нужно», или, как вы думаете, медицинские сообщества следят за тем, что и когда нужно обновить?

**Carla:**

Да, медицинские сообщества в целом, на основе своих общественных и рабочих групп, устанавливают приоритеты в отношении того, где необходимы руководства или руководства должны быть пересмотрены, и если это так, особенно в редких темах, вам действительно нужны такие специалисты, которые заботятся и могут продвигать разработку этих руководств, безусловно.

**Jo:**

Итак, ты также упомянула доказательства, так какие же доказательства нужны для разработки хорошего руководства? Возможно, для редкого заболевания это может быть особенно сложно, я думаю?

**Carla:**

Да, если вернуться к разработке, если у вас есть тема, и когда у вас есть рабочая группа, которая будет над ней работать, то обычно все начинается с формулирования четких клинических вопросов, по которым вы хотите иметь рекомендации в своих руководствах. Затем литература будет систематически изучаться, и рекомендации будут формулироваться на основе результатов этого поиска литературы. Для этого есть установленные методы. Одним из наиболее распространенных методов является подход GRADE, который означает Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations (Степень оценки рекомендаций, оценка, разработка и оценка). Это своего рода прозрачная структура, в которой вы можете разработать и представить краткое изложение доказательств, а также систематический подход к выработке рекомендаций по клинической практике, чтобы было действительно прозрачно и ясно, на чем основаны определенные рекомендации в вашем руководстве.

После того, как рабочая группа разработала эти клинические вопросы, проводится систематический поиск литературы. Что я подразумеваю под «систематическим поиском»? Это то, что перед тем, как вы действительно начнете поиск, вы начинаете с определения ваших поисковых терминов, какой тип исследования будет считаться релевантным и включенным в окончательный обзор, и действительно будет частью этой основы для рекомендаций. Так, чтобы привести вам пример, если у вас есть клинический вопрос, относящийся, например, к первичному гиперпаратиреозу, связанному с МЭН2, вы должны провести поиск литературы. Вы должны заранее оговорить, что вы включите в свой обзор только те исследования, которые касаются пациентов с МЭН2. Если есть исследования о гиперпаратиреозе при МЭН1, эти исследования не будут включены в ваш обзор, потому что они не имеют отношения к вашему вопросу. Вы также должны посмотреть на тип проведенного исследования. Итак, еще один пример: если мы рассмотрим эндокринные опухоли тимуса при МЭН1, вы можете прийти к выводу, что не хотите включать исследования, которые представляют собой отчеты о случаях, где представлены только один или два исключительных случая, поскольку это не лучший способ основывать свои доказательства.

Итак, все это устанавливается заранее, даже до того, как выполняется фактический поиск. Затем выполняется поиск литературы, и найденные исследования оцениваются на предмет их методологического качества, чтобы помочь увидеть, насколько надежен вывод этого исследования. Затем для всех исследований выбранные и заранее определенные результаты объединяются, а затем на этих результатах основываются рекомендации. Итак, пройдя через это, вам нужно будет построить эти руководящие принципы на том, что есть исследование по теме (должно быть исследование), но исследование также должно иметь определенное методологическое качество, чтобы основывать на нем свои доказательства. Потому что, когда вы, наконец, даете свои рекомендации на основе литературы, они получают своего рода уровень доказательств, и это уверенность в том, что вы считаете выводы всех этих доказательств действительно, действительно верными. Таким образом, очень мало доказательств: если хорошо подумать, все исследования обнаружили это, но у нас очень низкая уверенность в том, что это соответствует действительности. И если у вас есть очень сильный уровень доказательств, то вы думаете, хорошо, это то, что говорит исследование, и у нас есть уверенность, что это действительно правда. Итак, для разработки этих рекомендаций вам потребуется провести исследование по этой теме, и оно должно иметь определенное методологическое качество.

Теперь, возвращаясь к вопросу о редких заболеваниях, для хорошего методологического качества вам нужно определенное количество пациентов, чтобы обнаружить эффект, и может быть сложно получить достаточное количество пациентов для проведения высококачественных исследований. Другой момент, что в исследованиях редких заболеваний может быть сложно получить деньги на проведение определенных исследований, и, что противоречиво, может потребоваться больше денег для проведения исследований редких заболеваний, чем для распространенных заболеваний. Почему? Потому что у вас есть логистика необходимости работать вместе с несколькими центрами на международном уровне, трансатлантическом, и установление всего этого сотрудничества фактически сделало бы исследовательские усилия более дорогими для получения высокого методологического качества. Так что это определенно вызов для редких заболеваний и разработки руководств по редким заболеваниям, и затем, возвращаясь к вопросу о сроках, когда вы все это соберете, комитет по руководящим принципам сделает окончательные рекомендации на основе консенсуса, затем вам нужно написать статью, которую затем часто должны будут рассмотреть внешние эксперты, комитеты, и затем вам, наконец, нужно будет опубликовать свою статью. До этого этапа ее не видит широкая публика, поэтому этот процесс, как вы можете себе представить, может занять от одного до трех лет, чтобы завершиться.

**Jo:**

И это поверх любой другой работы, которую кто-либо из участников уже делает, будь то клиническая, исследовательская или и та, и другая. Это дополнительная работа поверх всего этого, которая, по-видимому, тоже неоплачиваемая?

**Carla:**

Особенно для клинических экспертов, которые имеют клинические обязанности по этим руководствам, разработка идет параллельно с их другими обязанностями, но затем, в зависимости от доступных ресурсов и того, является ли это общественно организованным руководством, вы можете иметь методологическую поддержку, предоставляемую организацией, где люди, чья работа заключается в разработке руководства, работают над ним. Так что это зависит от обстановки, но особенно клинические специалисты, которые участвуют в разработке руководства, делают это наряду со своими другими обязанностями.

**Jo:**

Итак, существует ли другой метод, который можно использовать для заболеваний, когда наблюдается нехватка или полное отсутствие доказательств, как мы видели в случае некоторых заболеваний?

**Carla:**

Да, именно так, и это определенно так, и это то, о чем мы говорили вначале, когда говорили, что разработка руководств основана на фактических данных, и это часто противопоставляется экспертной основе, хотя на самом деле это скорее комбинация обоих. Но в случае редкого заболевания, когда у вас ограниченное количество доказательств, вы все равно можете выполнить поиск в литературе, но вы увидите, что у вас либо очень мало исследований, либо методологически низкое качество, и в этом случае он может в большей степени полагаться на экспертное мнение, и существуют доступные методы, которые делают экспертное мнение более количественным и прозрачным. Одним из таких методов является метод Дельфи, который также используется в будущих практических рекомендациях MEN1, а также, например, в недавно опубликованных британских рекомендациях по опухолям гипофиза у детей. Этот процесс начинается с обзора литературы, а затем основная группа разрабатывает несколько утверждений по теме, которые затем отправляются в экспертную группу, которая может ответить на эти утверждения либо «Согласен», «Не согласен» или «Не отвечаю», и оставляет место для замечаний. Затем определенный процент согласия обычно означает, что заявление принимается (часто около 70-80%), а затем другие заявления разрабатываются во втором раунде, где происходит тот же процесс.

Итак, в первом раунде эксперты, входящие в состав экспертной группы, отвечают на все эти вопросы индивидуально, а основная группа все обобщает. Поэтому важно, чтобы группа экспертов, которую вы запрашиваете, была достаточно большой, чтобы вы знали, что если вы добавите еще одного, двух или трех экспертов, это, вероятно, не изменит состав ответа. Итак, если у вас есть два эксперта в экспертной группе, и вы спрашиваете двух других, есть вероятность, что ваши выводы будут полностью отличаться от двух до четырех. Но если вы спросите 50, а затем 54, вероятность того, что ваши выводы будут отличаться, намного меньше. Еще один момент, который следует помнить, заключается в том, что экспертная группа должна состоять из тех дисциплин, которые имеют отношение к теме. Так, если вы занимаетесь темой, которая включает операцию, то вам, вероятно, следует включить туда хирургов! Затем, когда у вас есть отдельные раунды, обычно проводится финальный раунд, на котором вся группа экспертов собирается вместе либо в цифровом формате, либо лично, чтобы обсудить все эти рекомендации, а также обеспечить взаимодействие между экспертами. В каждом из этих различных раундов результаты можно отслеживать, сообщать и они будут максимально прозрачными, что затем может привести к окончательным рекомендациям.

**Jo:**

В некоторых руководствах мы видели, что некоторые из этих рекомендаций обозначаются от одной до четырех точек, крестиков и тому подобного. Итак, это указывает на силу рекомендации, верно?

**Carla:**

Да, это из подхода GRADE. У вас есть уровень доказательств, который показывает, насколько вы уверены в этом доказательстве, и это те маркеры с этими крестиками в нем. Итак, у вас их четыре, и если у вас есть только один из четырех перечеркнутых, то это очень низкий уровень. Если у вас есть

два из четырех перечеркнутых, то это низкий уровень, если у вас есть три из четырех перечеркнутых, то это средний уровень, и это означает, что когда вы достигаете «среднего», это означает, что вы верите, что то, что вы обнаружили, близко к истинному эффекту. Затем, если вы достигаете «высокого уровня», то это четыре из четырех перечеркнутых маркеров, то это означает, что авторы очень уверены, что истинный эффект — это действительно то, что они показывают. Итак, эти маркеры — это уровень доказательств и то, насколько вы уверены, что определенный эффект является истинным. Итак, если я говорю, что у меня есть лечение А и лечение В, и результат моего обзора литературы заключается в том, что лечение В в два раза эффективнее лечения А, и у вас есть один маркер с крестиком, это означает, что авторы считают, что хотя все исследования показали, что лечение А лучше лечения В, истинный эффект может быть даже наоборот. Итак, вот что на самом деле означает очень низкий уровень доказательств. Затем, по мере продвижения вверх, появляется гораздо больше уверенности в том, что эффект действительно соответствует фактам. Теперь, основываясь на этих доказательствах, будет дана рекомендация, и тогда у вас будет разница между сильной и слабой рекомендацией, и это учитывает уровень доказательств, а также причину и все остальное, что окружает рекомендацию. Сильная рекомендация означает, что в большинстве ситуаций это действительно лучший курс действий, и в большинстве случаев вам следует предпринять это действие. Слабая рекомендация означает, что в большинстве случаев это хороший курс действий, но на самом деле может быть несколько ситуаций, когда это неправильный курс действий.

**Jo:**

Я полагаю, это может на самом деле направлять будущие исследовательские проекты, не так ли? Потому что если есть низкие рекомендации, может быть, экспертные центры посмотрят и скажут: «Может быть, нам действительно следует собрать некоторые доказательства по этому поводу, и это поможет со следующими рекомендациями?»

**Carla:**

Точно, точно! Те моменты, которые действительно слабы, это области, где нужны дальнейшие исследования. Абсолютно, да.

**Jo:**

Итак, я думаю, они могут быть немного открыты для интерпретации, если доказательства относительно слабы? Я имею в виду, я думаю, что пациенты, как правило, гораздо лучше осведомлены о рекомендациях сейчас, и они ссылаются на них, потому что они, как правило, также находятся в открытом доступе, и им говорят о них их врачи и другие люди, так как, возможно, вы объясните пациенту, что рекомендация не соответствует тому лечению, которое ему нужно, или почему врачу может потребоваться отклониться от рекомендации при лечении этого пациента?

**Carla:**

Я думаю, что это комбинация нескольких вещей. Руководства важны, потому что они являются профессиональными стандартами, и как профессионал, работающий в здравоохранении, вы должны соблюдать профессиональные стандарты. Но, как мы только что обсудили, сила этих рекомендаций в руководствах может отличаться, поэтому, если у вас слабая рекомендация, это означает, что это может быть не лучшим вариантом для вашего пациента в ваших обстоятельствах, и вы можете обсудить это с пациентом, объяснить и сказать: «В большинстве случаев это действительно хороший вариант, но есть и другие варианты», а затем вы переходите к обсуждению: «Что для вас важнее?». «Какой результат действительно важен в вашей повседневной жизни?». Вы проходите через процесс

совместного принятия решений, где вы говорите: «Хорошо, если эти исходы заболеваний или ситуации для вас действительно важны, и у нас есть эта сила рекомендации и эти доказательства, и они слабые, то, возможно, в вашей ситуации нам не следует следовать этому пути, но мы пойдем по другому пути». Аргументация другая, когда у вас есть действительно сильная рекомендация, где вы говорите: ну, почти во всех случаях это явно лучший курс действий с медицинской точки зрения, потому что результаты будут лучше.

Тем не менее, могут быть ситуации, когда вам нужно отклониться, потому что, как медицинский работник, ваша работа заключается в том, чтобы обеспечить наилучший уход для любого отдельного пациента, а руководства никогда не могут дать точных рекомендаций для одного отдельного пациента во всех его обстоятельствах. Итак, часто это все же обычный пациент, и вы также знаете, что не существует такого понятия, как «обычный пациент». Другой очень простой пример: если вам рекомендуют сделать МРТ для определенной диагностической процедуры, а у этого пациента кардиостимулятор, несовместимый с МРТ, то вам следует — это ваша профессиональная обязанность отклониться от руководства, в котором говорится, что вам нужна МРТ, потому что это может быть проблемой для пациента! Так что это действительно очень простой пример того, когда вам следует отклониться, так что это может быть вашей обязанностью отклониться от руководства в какой-то момент.

**Jo:**

Знаешь, это всегда увлекательно, но, полагаю, когда в некоторых случаях разработка руководства занимает так много времени, к тому времени, как оно опубликовано и люди о нем узнают, возможно, что-то уже изменилось?

**Carla:**

Безусловно, и здесь также вступает в силу ваша медицинская ответственность. Итак, если руководства были опубликованы, а затем появились новые важные доказательства, вы несете ответственность за их оценку и внедрение в клиническую практику, даже если руководства еще не изменены. Например, если я посмотрю на ситуацию в Нидерландах, национальные руководства, которые в настоящее время разрабатываются Федерацией для медицинских специалистов, они изменились на модульный подход, где каждое руководство разделено на несколько модулей, которые адаптируются и изменяются на модульном уровне вместо того, чтобы изменять и адаптировать все руководство. Причина этого в том, что когда изменяется модуль, вы можете увидеть, какой модуль имеет новые доказательства, которые полностью актуальны сейчас, и если вы изменяете только модуль, он проходит гораздо более быструю временную шкалу, так что вы можете сделать это в течение года. Таким образом, вы можете оставаться в курсе всех доказательств, чтобы двигаться вперед.

**Jo:**

Это звучит так, будто Нидерланды определенно на шаг впереди в подобных вещах! Это звучит невероятно разумно.

**Carla;**

Я не знаю, как обстоят дела с разработкой руководств во всех других странах, так что многие другие страны, возможно, уже внедрились, но, как ты заметила, разработка занимает так много времени, что за это время могут появиться другие доказательства.

**Jo:**

Да, как я уже сказала, это бесконечно увлекательно, вся область руководств, и я уверена, что тебе будет очень грустно покидать весь этот мир трехлетних встреч по разработке руководств, потому что мы знаем, что с февраля ты переходишь на новую должность в Национальном онкологическом обществе или, скорее, в Нидерландском онкологическом обществе, так что расскажи нам, чем ты собираешься заниматься.

**Carla:**

Итак, я отправляюсь в Нидерландское онкологическое общество, благотворительный фонд в Нидерландах, который финансирует исследования рака, и я собираюсь стать их координатором данных для их программы биобанка и исследовательской инфраструктуры, и это своего рода установление приоритетов и того, как мы можем поддерживать и продвигать исследовательскую инфраструктуру в правильном направлении. Так что это большой шаг, но в конечном итоге невероятный шанс и возможность использовать опыт, который я приобрела в уходе за пациентами и в исследованиях, чтобы помочь улучшить будущие исследования.

**Jo:**

Что ж, как я уже говорила тебе до того, как мы начали запись, ты внесла огромный вклад, в частности, в сообщество МЭН1 и сообщество МЭН в целом, и было так приятно работать с тобой на протяжении многих лет, и я надеюсь, что мы все еще сможем иногда соприкоснуться и узнавать, что ты делаешь, потому что я думаю, что это будет одинаково ценно, так что спасибо тебе большое за все, что ты сделала, и особенно сегодня, за то, что ты присоединилась ко мне и говорила о рекомендациях, и я думаю, что это будет очень полезно для всех. Большое спасибо, Карла.

**Carla:**

Большое спасибо, Джо. Было приятно быть здесь, как всегда, и мы обязательно должны оставаться на связи.