

· 新冠肺炎防治专栏 ·

新型冠状病毒肺炎防控期间眼科临床试验流程管理及受试者随访防护要点

张鹏 卢颖毅 宋爽 喻晓兵 戴虹

北京医院眼科 国家老年医学中心 中国医学科学院老年医学研究院 100730

通信作者:戴虹, Email: dai-hong@x263.net

【摘要】 新型冠状病毒肺炎(COVID-19)疫情的防控是目前头等大事,防控期间的各种措施对临床试验的正常进行将会带来不同程度的影响,而眼科临床试验中各种检查需近距离接触,有较高的交叉感染风险。本文从重大突发公共卫生事件下的临床试验项目的准则,疫情期临床试验工作的管理,包括受试者随访、疫情严重不良事件(SAE)处理、申办方合作办的管理要求,以及眼科临床试验过程中对环境、受试者、检查者以及检查设备的要求和管理细则等方面提出建议,希望对新型冠状病毒感染防控期间的眼科临床试验研究者及受试者中有所帮助。

【关键词】 新型冠状病毒; 临床试验; 随访管理; 眼科; 疫情防控

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20200217-00072

Key points of serious adverse event and protection of patients in ophthalmic clinical trials during novel coronavirus pneumonia outbreak

Zhang Peng, Lu Yingyi, Song Shuang, Yu Xiaobing, Dai Hong

Department of Ophthalmology, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Science, Beijing 100730, China

Corresponding author: Dai Hong, Email: dai-hong@x263.net

【Abstract】 The prevention and control of novel coronavirus pneumonia is the most priority recently, and various measures during the prevention and control period will have varying degrees of impact on the implement of clinical trials. However, various examinations in ophthalmological clinical trials need close contact between operators and patients, which put us at risk of cross-infection. This paper indicated some suggestions based on the criteria of clinical trials under major public health emergencies, the management of clinical trials during epidemic period, including the follow-up of subjects, the treatment of epidemic serious adverse event (SAE) and the management requirements of co-sponsors, as well as the requirements and management principles for environment, subjects, examiners and inspection equipment in the process of ophthalmic clinical trials. It may be helpful to the ophthalmic clinical trial researchers and subjects during the period of novel coronavirus infection.

【Key words】 Novel coronavirus; Clinical trials; Follow-up management; Ophthalmology

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20200217-00072

2019 年末,我国湖北省武汉市暴发新型冠状病毒肺炎[2019 新型冠状病毒疾病(corona virus disease-19, COVID-19)]疫情,全国范围内启动一级响应。为积极响应世界卫生组织和我国政府及国家卫健委的切断传染源、加强疫情防控的要求,应对目前疫情传播的形势,不去或少去公共场所及人群聚集的地方是降低传播风险的基本措施^[1],对医院就诊对象也有所限制,给医疗机构的日常工作流程安排带来了很大挑战。由于正在实施的临床试验研究对各个环节的时间节点、观察项目有特定的要求,因此这项工作受试者的随访、试验资料和数据收集、受试者检查和受访的时间点、试验期间的质量控制等都

有其特殊性。研究人员在疫情期间如何在保证研究的科学性、真实性和可靠性的前提下顺利完成试验的各项要求以及在对受试者进行检查过程中如何提高防范意识以防止研究者和受试者的交叉感染成为目前首要考虑的问题,这也是我们以前未曾强调和注意的事项。针对疫情防控的现状,为了保证临床试验项目的顺利实施,我们提出以下措施。

1 遵守重大突发公共卫生事件下的临床试验项目工作准则

正在实施的临床试验必须严格遵守中国临床研究能力提升与受试者保护高峰论坛(CCHRPP)组委会在重大疫情防控

形势下的最新要求。

CCHRRP 组委会发布的“重大突发公共卫生事件一级响应下临床试验管理共识(1.0版)”提出,临床试验工作应遵循以控制疫情为首要原则,按照各级政府及各单位防控管理规定,以将受试者和研究人员安全放在首位为准则,开展相关的试验工作。各临床试验科室应尽量依托互联网,利用信息化平台技术,尽可能采取远程协同办公的方式,达到临床试验管理的目的,减少临床试验相关人员的流动,降低疾病传播风险^[2]。

一旦出现方案偏离或违背立即报告,由相关专业人士判断试验的可持续性。试验中在不违背疫情防控的原则下尽最大努力减少方案偏离或违背是临床研究者应共同维护的目标^[3]。

所有尚未启动的临床试验项目建议推迟启动,所有在研项目建议暂停入组,恢复时间根据国家疫情防控要求决定。

2 疫情期临床试验工作的管理^[2]

2.1 受试者随访

受试者随访过程应执行下列原则:(1)研究科室项目负责人(principle investigator, PI)组织安排研究团队成员对在研项目进行梳理,由 PI 与申办方沟通并决定疫情期间受试者的访视方式和时间。尽量通过电话、微信或视频通话方式进行随访,研究者须如实详尽记录远程随访过程,随访由研究者或机构专业人员进行,内容和程序应统一。(2)疫情期间对受试者所有随访方式的改变及产生的方案违背(protocol violation, PV)事件均须按照正常流程上报伦理委员会,并以邮件形式向中心办公室备案。(3)对于近期必须到院随访但因交通封闭等不可抗力因素无法回院访视者,研究者需指导或安排受试者就近就医并尽量完成方案要求的相关检查,研究者通过远程沟通的方式判断所有检查结果。(4)当下确实无法完成的特殊检查项目可作为超窗或数据缺失处理,在条件允许或疫情过后尽快进行补充检查,并做好相应方案违背方案偏离(protocol deviation, PD)和 PV 的记录和说明,以便核查。(5)沟通后可以来院随访的受试者务必提前电话联系,了解受试者近况及是否存在疫区接触史,并告知其来院访视务必保证体温正常及没有其他疑似症状,且必须佩戴口罩。(6)研究团队需提前做好访视安排,及时做好随访区域消毒。(7)访视当天研究者须做好来院随访的受试者的登记工作,以备后续可追查。(8)受试者到院后应先测量体温,体温正常者按计划随访,体温升高的受试者须按照医院要求前往发热门诊进行排查,排除 9 新型冠状病毒(2019 novel coronavirus, 2019-nCoV)感染后方可继续随访。(9)尽可能对受试者做好病毒防护、隔离等宣教工作,提醒受试者主动保持与研究医生的联系,主动反馈个人的健康状况及用药信息等。

2.2 疫情期间严重不良事件的上报

疫情期间,临床试验严重不良事件(serious adverse event, SAE)应按规定要求如实上报。

2.3 申办方、合同研究组织、临床试验现场管理组织的要求和原则^[3]

疫情防控期个协作成员应遵循下列原则:(1)申办方、合同

研究组织(Contract Research Organization, CRO)、临床试验现场管理组织(Site Management Organization, SMO)各方成员在疫情有效控制原则上不允许来院,可通过电话、微信和邮件等方式沟通完成工作。若确有必要来院现场办公,须提前与 PI 或负责研究者联系,经研究者确认健康后方可来院工作,应做好来院办公人员的信息登记。(2)如确需临床协调员(clinical coordinator, CRC)现场协助完成随访工作的, CRC 尽量在随访需要时才来医院,其余时间原则上不允许在医院停留。(3)所有来院办公的 CRC 和临床研究监察员(clinical research associate, CRA)必须按照医院相关防护规定执行。

3 眼科临床试验中的防护措施

眼表是人体长期暴露于外界环境的主要组织,可能是病毒入侵的一道门户^[4], COVID-19 主要是通过飞沫和呼吸道接触传播。研究发现,2019-nCoV 的 spike 蛋白与人体多种组织细胞中的血管紧张素转化酶 2(angiotensin converting enzyme 2, ACE2)受体结合而侵入人体,研究认为 ACE2 在人的结膜、角膜组织中均有表达^[5],目前 2019-CoV 是否有可能通过眼表感染而进行传播及传播途径尚不清楚,但已有报道首发结膜炎症状后又确诊 COVID-19 的病例^[6]。眼科临床试验的眼部检查操作中,研究者与受试者近距离接触,受试者与检查者间的距离通常短于 1 m,而目前建议防控病毒通过飞沫传播的安全距离最少应为 1.5 m,因此眼科研究者在眼病诊疗过程中与患者近距离接触存在着交叉感染和职业暴露风险^[7]。

3.1 眼科临床试验环境的要求^[8]

对眼科临床试验环境要求应遵循下列原则:(1)就诊环境应保证一医一患,合理安排受试者访视时间,避免人员的聚集,采取分时段检查方法,减少交叉感染。(2)保证诊疗室和检查室每日通风,如有循环风空气消毒设备更好。(3)每日下班后受试者随访区域用紫外线灯消毒 30~60 min,照射光波长为 250~270 nm。

3.2 眼科受试者管理要求

眼科受试者随访应遵循下列要求:(1)与受试者的电话沟通 确保受试者及家属没有因为各种原因而被隔离,确定受试者及家属没有流行病学史,目前没有发热、咳嗽等症状,若有任何一项则应拒绝患者随访。受试者愿意来院随访应提前约定访视时间,并叮嘱受试者尽量 1 人到院随访,若身体状态不允许,则只允许 1 名家属随行,且必须做好个人防护,戴口罩和帽子。(2)当日受试者来访 根据医院来访患者问诊清单,填写相关内容,测量体温并签字记录,有随行者也要测量体温,并检查患者及家属是否防护合格。(3)受试者的复诊引导 指引受试者进行各项检查,尽量安排紧凑时间及地点,勿让患者到处走动,制定最短及合理路线,各种人员尽量单向流动。(4)检查期间个人防护 进行各项检查时叮嘱患者勿摘掉口罩,勿咳嗽、打喷嚏,如有不适提前沟通并做好相应处理。

3.3 眼科研究者防控要点

临床试验中研究者应加强个人防护。

3.3.1 研究者个人防护 在对受试者进行随访时主要遵循下

列规则:(1)按照标准正确佩戴正规外科手术口罩(或 N95 口罩)4 h 更换 1 次,戴护目镜、一次性工作帽、乳胶手套、面屏,并保证与患者保持一定的距离(1.5 m),注意咳嗽的礼仪行为,减少不必要的言语沟通。检查后按 7 步洗手法洗手,双手揉搓 15~20 s^[8]。(2)药物代谢动力学(pharmacokinetics, PK)采血患者的操作时检查者防护 研究护士戴正规外科手术口罩(或 N95 口罩),4 h 更换 1 次,戴双层乳胶手套、一次性工作帽、面屏,指定区域采血,并正确离心处理,严格垃圾分类管理,接触患者废弃物放入黄色医疗垃圾密封统一处理,带血或采血针头、废弃抽血管等放入黄色利器盒,密闭统一处理。采血后严格按照 7 步洗手法进行洗手,双手揉搓 15~20 s^[8]。

3.3.2 研究助理按相关要求培训及防护

3.4 医疗设备用品的防护及消毒

医疗设备用品也应做好消毒工作。(1)眼科检查过程非接触仪器,如裂隙灯显微镜、OCT、非接触眼压计、眼底荧光素血管造影仪等均给予相应的方法与受试者阻隔,以防止呼吸及分泌物飞溅到造成交叉感染。裂隙灯前置镜使用后体积分数 75%乙醇擦拭裂隙灯显微镜相关部位及前置镜^[7]。非接触眼压计测量眼压有可能瞬间使眼表泪液在气压冲击下形成气溶胶粒子,随着测量次数持续增加,测量口附近病毒密度会有所增加,存在交叉感染的风险^[3]。非接触眼压计应置于空气流通处,每次测完后仔细用 75%乙醇棉块擦拭出风口及可能污染及患者接触区域,包括下颌托、额托、扶手等,做到每人消毒,并检查者手消毒^[3,7],此外保证测量人次间隔延长。(2)接触患者的检查仪器 如 Goldmann 压平眼压计的测压头、前房角镜、三面镜等应用肥皂水清洗,并于自来水下流水冲洗 3~5 min 后使用^[7]。无论采用何种消毒方法,在使用上述器械前均应清除所使用的消毒剂,以免损伤角膜^[7-8]。(3)医疗用品处理 使用过的一次性用品置于专用黄色医疗垃圾袋;护目镜置于 500 mg/L 复合醇手消毒液(健之素牌)中浸泡 5 min,外穿白大衣每日或集中放在更衣室统一进行紫外线灯照射 30 min。

当前在疫情防控的准则下,只有严格遵守各项管理制度和流程,才能减少眼科临床试验实施过程中对试验数据的干扰和

影响,安全顺利地完 成临床试验方案,为临床和国家提供准确、可靠的临床研究资料。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 国家卫生健康委员会办公厅. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)[S/OL]. 国卫办医函[2020]145 号. 2020-02-19[2020-02-20]. <http://www.nhc.gov.cn/zyzygj/s7652m/202002/54e1ad5c2aac45c19eb541799bf637e9.shtml>.
- [2] CCHRPP 工作委员会. [CCHRPP 共识] 重大突发公共卫生事件一级响应下临床试验管理共识(1.0 版)[S/OL]. 2020-01-30[2020-02-16]. http://www.360doc.com/content/20/0131/11/42517138_888817184.shtml.
- [3] 2018 最新版 GCP 药物临床试验治疗管理规范(修订草案征求意见稿)[S/OL]. 20180717[2020-02-21]. <https://www.jinchutou.com/p-59055341.html>.
- [4] 尹胜杰,张铭志. 暴发性流行性疾病病毒传播途径与眼病[J]. 中华实验眼科杂志, 2020, 38(2): 156-160. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2020.02.014. Yin SJ, Zhang MZ. New coronavirus pneumonia and outbreak epidemic virus and eye disease[J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2020, 38(2): 156-160. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2020.02.014.
- [5] 柳林,孙琰,潘欣,等. SARS-CoV S 蛋白功能性受体 ACE2 在人角膜、结膜中的表达[J]. 中华实验眼科杂志, 2020, 38(2): 561-564. Liu L, Sun Y, Pan X, et al. Expression of SARS coronavirus S protein functional receptor—Angiotensin-converting enzyme 2 in human cornea and conjunctiva[J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2020, 38(2): 561-564.
- [6] 李雪杰,汪明,陈长征,等. 伴发或首发病毒性结膜炎的新型冠状病毒感染下眼科医师的防控策略[J/OL]. 中华实验眼科杂志, 2020, 38(2020-02-16)[2020-02-17]. <http://rs.yiigle.com/m/yufabiao/1181982.htm?from=singlemessage>. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2020.0002. [网络预发表].
- [7] 邵蕾,魏文斌. 新型冠状病毒感染防控中眼科医务工作者的防护建议[J]. 国际眼科纵览, 2020, 44(1): 1-4. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-5803.2020.01.001.
- [8] 中华预防医学会公共卫生眼科分会,北京医学会眼科专业委员会及眼科专业青年委员会. 新型冠状病毒疫情期间眼科防护专家建议[J]. 中华眼科杂志, 2020, 56: E002-E002. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2020.0002.

(收稿日期:2020-02-17 修回日期:2020-02-23)

(本文编辑:尹卫靖)

读者·作者·编者

本刊对来稿中作者署名的著录要求

作者向本刊投稿时署名应符合以下条件:(1)参与课题的选题和实验设计,参与实验资料的收集、分析和论证。(2)参与论文的起草或能够对论文中的方法学或关键部分进行修改。(3)能对审稿专家和编辑提出的修改意见进行核修,能够答辩并承担责任。(4)对论文的诚信负责。仅参与筹得资金或收集资料者以及仅对科研小组进行一般管理者均不宜署名为作者。文中如有外籍作者,应附外籍作者亲笔签名的在本刊发表的同意函。集体署名的文章应于题名下列出署名单位,于文末列出论文整理者的姓名,并须明确该文的主要责任者。

作者署名的名次应按对论文贡献大小顺序排列于文题下方,每篇论文须列出通信作者 1 名。如无特殊约定,则视第一作者为通信作者。作者(包括通信作者)的署名及其排序应在投稿前由所有研究者共同讨论确定,在编排过程中不宜变更或增减,尤其是通信作者和前三名作者,若确需变动者须提供所有署名作者的签名同意函并出示单位证明。有英文文题的论著和综述应有全部作者姓名的汉语拼音,列于英文文题之下。

(本刊编辑部)