



Evropská unie
Evropský sociální fond
Operační program Zaměstnanost



MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ
ČESKÉ REPUBLIKY



METODICKÉ POSTUPY PRO VYTVOŘENÍ A POSUZOVÁNÍ NOVĚ VYTVOŘENÝCH KDP

Tato metodika je nedílnou součástí Metodiky k zajištění jednotného postupu pro vypracování Klinických Doporučených Postupů (KDP) (diagnostických a terapeutických postupů založených na důkazech) akceptovaných na národní úrovni (Ministerstvem zdravotnictví České republiky). Základ tohoto komplexního metodického materiálu prošel recenzním řízením:
předsednictvo AZV ČR, prof. MUDr. Miroslav Ryska, CSc.; prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc.;
prof. MUDr. Martin Bareš, Ph.D.; prof. PhDr. Darja Jarošová, Ph.D.

Zde předložený dílčí metodický postup byl vypracován jako část celkové metodiky s cílem vytvořit pracovní materiál pro tvůrce KDP.

Verze 2.1, leden 2020

Součást projektu: Klinické doporučené postupy

Autoři: PhDr. Miloslav Klugar, Ph.D., Mgr. Jitka Klugarová, Ph.D., Prof. PhDr. Andrea Pokorná, Ph.D., MUDr. Radim Ličeník, Ph.D., RNDr. Jan Mužík, Ph.D., Mgr. Dana Dolanová, Ph.D., RNDr. Martin Komenda, Ph.D., RNDr. Jakub Gregor Ph.D., Mgr. Simona Slezáková, Prof. RNDr. Ladislav Dušek, Ph.D.

Obsah

1. Úvod – typologie klinických doporučených postupů (KDP)	4
2. PLÁNOVÁNÍ KDP (ad 1. fáze)	9
3. REALIZACE KDP.....	11
3.1. PROCES ADOPCE a ADAPTACE EXISTUJÍCÍCH KVALITNÍCH KDP (ad 2. fáze).....	11
3.2. TVORBA NOVÉHO KDP (ad 2. fáze).....	13
3.3. „ADOLOPMENT“ KDP (ad 2. fáze)	13
PŘÍLOHY	15
3.1. PROCES ADAPTACE EXISTUJÍCÍCH KVALITNÍCH KDP (ad 2. fáze)	15
3.1.1. První fáze procesu ADAPTE – PLÁN.....	15
3.1.2. Druhá fáze procesu ADAPTE – vlastní ADAPTACE	18
3.1.3. Třetí fáze procesu ADAPTE – FINALIZACE.....	22
3.2. TVORBA NOVÉHO KDP (ad 2. fáze).....	25
3.2.1. Název a typ klinického doporučeného postupu.....	26
3.2.2. Jména „garanta“ a členů pracovního týmu včetně metodiků, kteří budou spolupracovat na přípravě klinického doporučeného postupu.	26
3.2.3. Multidisciplinární panel	26
3.2.4. Klíčová slova definovaná pomocí MeSH.....	26
3.2.5. Background (východiska):	26
3.2.6. Guideline (klinická) otázka	27
3.2.7. Hodnocení důležitosti (kritičnosti) výstupů	28
3.2.8. Vyhledávání a kritické hodnocení systematických review	34
3.2.9. Tvorba systematických review v případě, že neexistují žádná relevantní a kvalitní systematická review	36
3.2.10. Souhrn vědeckých důkazů dle přístupu a metodiky GRADE	47

3.2.11.	Klasifikace vědeckých důkazů dle přístupu GRADE.....	52
3.2.12.	Analýza nákladové efektivity (cost-effectiveness).....	60
3.2.13.	Tvorba doporučení založeného na důkazech dle GRADE	62
3.2.14.	Doporučení pro praxi.....	67
3.2.15.	Doporučení pro zdravotní politiku	67
3.2.16.	Doporučení pro další výzkum.....	67
3.3.	„ADOLOPMENT“ KDP (ad 2. fáze)	68
3.3.1.	Adopce doporučení	68
3.3.2.	Adaptace doporučení.....	68
3.3.3.	Tvorba nového doporučení.....	69
3.3.4.	Tvorba nového doporučení na základě expertních důkazů	69
4.	Reference.....	75

1. Úvod – typologie klinických doporučených postupů (KDP)

Klinické doporučené postupy lze klasifikovat z hlediska jejich cílů a obsahu do několika skupin. Konkrétní KDP vždy vytváří autorská pracovní skupina vedená hlavním odborníkem, schváleným výborem relevantní odborné společnosti. Autorská pracovní skupina rozhodne, který typ klinického doporučeného postupu a osnovy dokumentu jsou pro úpravu problematiky konkrétního klinického doporučeného postupu nejvhodnější, přičemž vezme v úvahu případný návrh či zadání Garanční a Kontrolní komise.

KDP tvoří v současné době ve světě přes stovky národních i jiných odborných společností a skupin. Většina těchto organizací již začala používat nebo bude pro tvorbu důvěryhodných na Evidence-Based Medicine principech založených KDP používat metodiku tvorby KDP na základě metodiky GRADE working group. Proto je nejpravděpodobnější a nejúčelnější metodou tvorby ADAPTACE nebo ADOPCE kvalitních „GRADE guidelinů“. ADOPCE je v podstatě překlad takového KDP a převzetí všech doporučení beze změny. To je nejsnazší možnost, která však vyžaduje kvalitní zahraniční „GRADE KDP“ a nepředpokládá rozdíly mezi zdravotnickými systémy České republiky a země pro které bylo cílové KDP vytvořeno. Velmi pravděpodobná možnost je ADAPTACE kvalitního zahraničního ideálně „GRADE KDP“. Tato možnost je detailněji popsána níže v metodice a je také mnohem snazší a rychlejší než tvorba de-novo KDP. Tvorba de-novo KDP v případě existence kvalitního „GRADE KDP“ je plýtváním lidskými i finančními zdroji.

Existuje několik typů doporučených postupů týkajících se zdravotnictví:

a) Organizační postup

- Doporučené postupy řešící organizaci péče se většinou zabývají distribucí péče a nastavují trajektorii pacientů ve zdravotnickém systému, posloupnost konzumovaných zdravotních služeb či mezioborovou spolupráci – tyto doporučené postupy mohou také definovat typy poskytovatelů zdravotních služeb pro daný typ péče a nastavovat parametry jejich vybavení, personálních kapacit, erudice týmů apod.

b) Procesní postup

- Procesní a logistické postupy se většinou zabývají problematikou multidisciplinarity, kdy doporučení vyžaduje spolupráci několika odborností a specializací; typickým příkladem může být doporučený postup pro práci

mezioborových klinických týmů posuzujících plán a strategii léčby onkologických či jiných onemocnění.

c) Klinický doporučený postup

- Klinické doporučené postupy se většinou zabývají jedním nebo více klinickými a diagnostickými problémy a řeší přímo obsah konkrétních diagnostických a klinických postupů.

d) Doporučený postup pro veřejné zdravotnictví

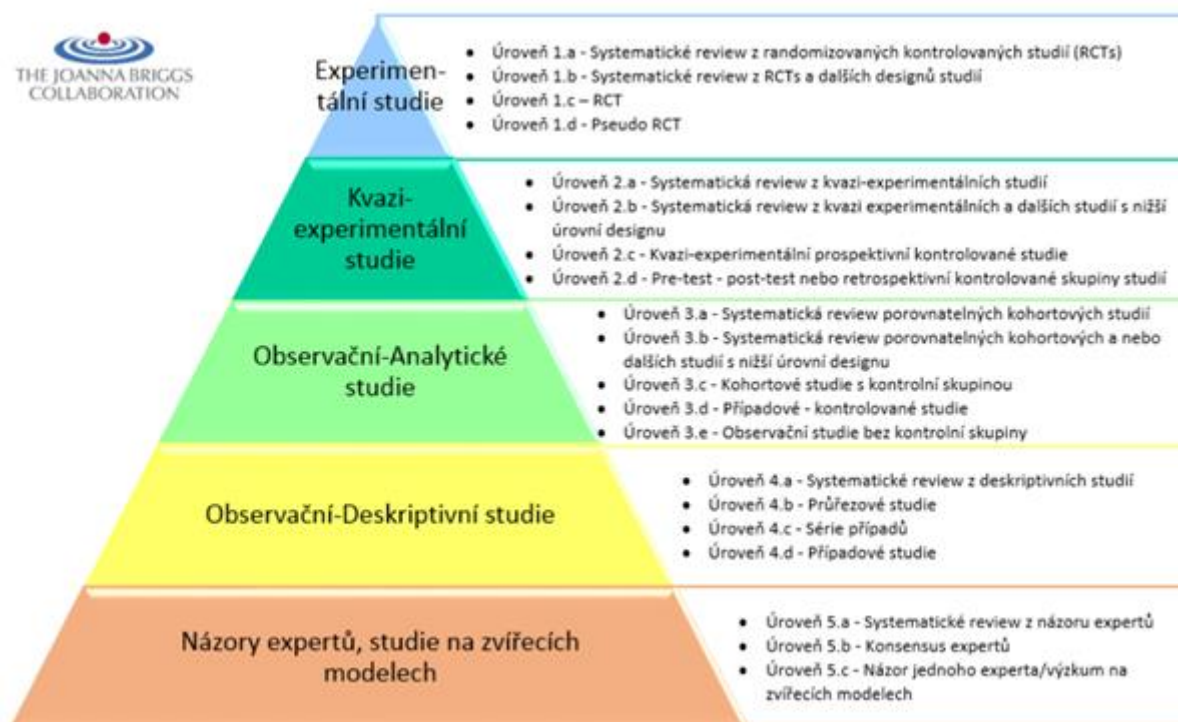
- Doporučený postup pro veřejné zdravotnictví většinou obsahuje klinický doporučený postup společně s organizačními postupy nebo procesními postupy. Může též obsahovat doporučení pro vzdělávání či pro informování pacientů apod.; jde o ucelený metodický dokument zabývající se relativně širokou problematikou, často i ve vazbě na preventivní opatření s potenciálem předejít danému klinickému problému.

Je však nutné podotknout, že ve světové literatuře existuje několik dalších typů a podtypů doporučených postupů a někdy autoři označují termínem klinický doporučený postup i postupy organizační či procesní.

Připravený klinický doporučený postup musí:

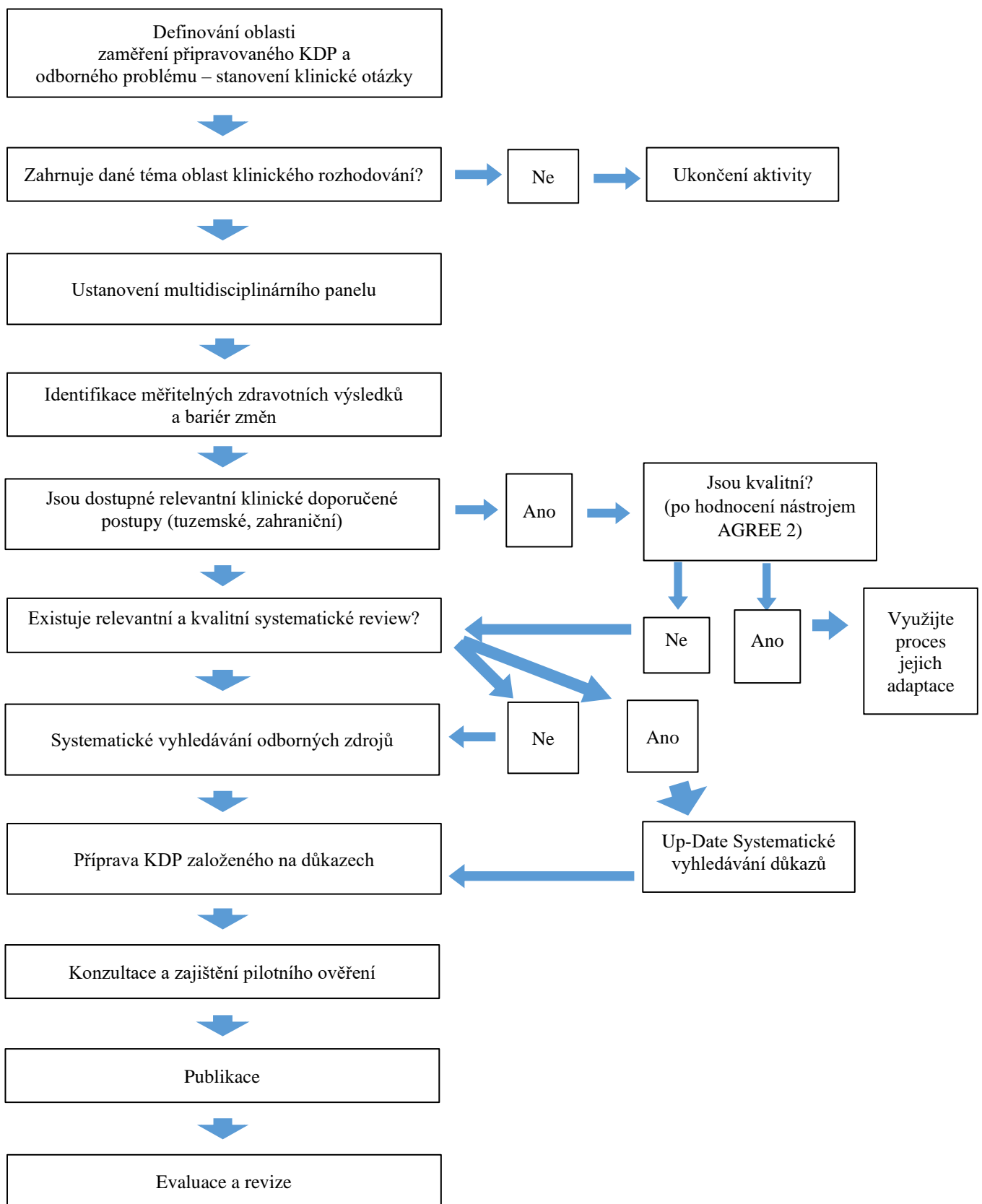
- a) být stručný a srozumitelný,
- b) vycházet z možností běžné klinické zdravotnické praxe v podmínkách ČR,
- c) uvádět a užívat klíčová klinická doporučení, která musí být založena na vědeckých důkazech, v případě jejich absence na expertních důkazech. Použitý by měl být aktuální vědecky uznávaný systém klasifikace důkazů medicíny založené na důkazech (EBM), který uvádí sílu důkazu a sílu doporučení (viz obrázek 1), či obdobný mezinárodně uznávaný systém, který využívá příslušná odborná komunita, a existují pro něj jednoznačné vědecky ověřené publikace.

Obrázek 1: Hierarchie vědeckých důkazů z hlediska účinnosti, upraveno dle (JBI, 2017; Klugar, 2015)



Proces tvorby klinického doporučeného postupu – aktualizace

Obrázek 2: Proces tvorby KDP



Proces tvorby KDP sestává z několika fází:

- 1. fáze – plánování KDP**
- 2. fáze – realizace KDP – adopce, adaptace existujícího KDP, tvorba původního KDP nebo „adoption“ KDP**
- 3. fáze – publikace KDP**
- 4. fáze – evaluace a revize KDP**

2. PLÁNOVÁNÍ KDP (ad 1. fáze)

Před samotným zahájením tvorby KDP je nutné:

- a) vymezit oblast a definovat aktuální zdravotnický problém pro potřeby tvorby KDP,
- b) formulovat guideline (klinickou) otázku, popř. otázky pomocí nástroje EBM PICO,
- c) ustanovit multidisciplinární panel (relevantní stakeholderi – lékař, či lékaři s různou specializací, nelékařští zdravotničtí pracovníci, zástupci zdravotní politiky, pacienti, metodologové, knihovník),
- d) provést vstupní vyhledávání,
- e) před samotnou tvorbou nového KDP, je potřeba zjistit, zda již existuje relevantní KDP vzhledem k vytvořené guideline (klinické) otázce/otázkám, a to jak české, tak zahraniční. Guideline otázka se tzv. transformuje do vyhledávací strategie a provede se vstupní vyhledávání na stránkách tvůrců KDP, v databázích a repositářích KDP a na PubMedu (viz tabulka 1). V případě, že neexistuje žádné relevantní KDP, bude následovat tvorba nového KDP. Jestliže existuje relevantní KDP, je nezbytné zhodnotit jeho kvalitu pomocí standardizovaného nástroje AGREE II (viz [Příloha 1](#)). Pokud se jedná o kvalitní KDP, může se přistoupit k adopci či adaptaci stávajícího KDP pomocí procesu ADAPTE. Pokud existující KDP není zhodnocen jako kvalitní (vyhodnocení dle AGREE II), či jej nelze adaptovat pro kulturní prostředí ČR, je třeba vytvořit nový KDP.
- f) vypracovat návrh nového KDP (viz další fáze přípravy KDP).

Struktura návrhu KDP [doplnění bodu e) z fáze plánování KDP].

Před vlastním zahájením tvorby KDP je nutné vytvořit strukturovaný návrh/podnět nového KDP (viz [Evidenční karta KDP](#)). Návrh KDP by měl obsahovat:

- **Název a typ klinického doporučeného postupu.**
- **Jména „garanta“ a členů pracovního týmu, včetně metodiků, kteří budou spolupracovat na přípravě klinického doporučeného postupu.**
- **Složení multidisciplinárního panelu.**
- **Klíčová slova** definovaná pomocí MeSH.
- **Background (východiska)**, který by měl zahrnovat popis onemocnění, chorobného stavu (dle obecně uznávaných a platných mezinárodních klasifikací v jejich platné

podobě MKN, MKF apod.), diagnostiku a léčbu. Zároveň by v této části měl být specifikován druh cílového zdravotnického zařízení (dle zákona č. 372/2011 Sb. část první § 2, novela zákona č. 147/2016 Sb.) a formy zdravotních služeb, pro něž bude doporučení zpracováno (dle zákona č. 372/2011 Sb. část druhá, hlava I, § 5–10, novela zákona č. 147/2016 Sb.), včetně určení zdravotnického pracovníka, kterého se doporučení týká s příslušnou specializací ve specializačním oboru dle zákona č. 95/2004 a 96/2004 Sb. V této části je klíčové zdůraznit a obhájit VÝZNAM A NUTNOST tvorby KDP v dané oblasti (na základě provedeného vstupního vyhledávání), z hlediska kontextu s klinickou praxí, kulturou a tradicemi a z hlediska zdravotní politiky vzhledem k současnému poznání.

- **Guideline (klinická) otázka/otázky**, včetně zahrnovacích a vylučovacích kritérií ve formátu PICO (P – Pacient/Problém, I – Intervence, C – Komparace, O – Výstupy).
- **Identifikace a kritické hodnocení** existujících relevantních KDP sestává z několika kroků: i) vstupní vyhledávací strategie, ii) vlastní vyhledávání v doporučených a dalších relevantních zdrojích (viz tabulka 1), iii) hodnocení relevance identifikovaného KDP vzhledem ke guideline (klinické) otázce/otázkám. Kritické hodnocení kvality relevantních KDP pomocí standardizovaného nástroje AGREE II.
- **Metody**, které se použijí pro tvorbu KDP, závisí na existenci kvalitního a relevantního KDP, aplikovatelného v českém prostředí. V této fázi plánování tvůrci volí mezi čtyřmi metodami tvorby KDP: i) adopce KDP spočívá v přijetí celého KDP včetně všech jeho doporučení v případě existence kvalitního KDP, ii) adaptace KDP znamená přijetí vybraných doporučení či modifikace některých doporučení pomocí standardizovaného nástroje ADAPTE či metodiky GRADE, iii) tvorba zcela nového KDP dle GRADE, která je časově nejnáročnější, anebo iv) „adoption“ představující zcela nový přístup v tvorbě KDP dle GRADE.
- **Schválení tématu předsedou odborné společnosti, popřípadě společností.**
- **Prohlášení o střetu/konfliktu zájmů.**
- **Časový harmonogram tvorby KDP dle zvolené metody**

3. REALIZACE KDP

Metodika tvorby KDP je založena na celosvětově uznávaném metodologickém přístupu GRADE (The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation), který umožňuje třídit vědecké důkazy, hodnotit jejich kvalitu a tvořit doporučení (Atkins et al., 2004; Guyatt, Oxman, Kunz, Vist, et al., 2008; Guyatt, Oxman, Vist, et al., 2008).

Na základě vypracované „Evidenční karty KDP“ v průběhu plánování KDP se zvolí nejvhodnější metoda tvorby KDP:

- **adopce, či adaptace KDP v případě „lokalizace“ již existujícího a kvalitního mezinárodního KDP,**
- **tvorba zcela nového KDP,**
- **„ADOLOPMENT“ KDP.**

3.1. PROCES ADOPCE a ADAPTACE EXISTUJÍCÍCH KVALITNÍCH KDP (ad 2. fáze)

Adopce nebo adaptace již existujícího vysoce kvalitního mezinárodního klinického doporučeného postupu představuje nejjednodušší a časově nejméně náročnou metodu tvorby KDP.

Existuje celá řada mezinárodních organizací, „networks“ a odborných společností, které se zabývají tvorbou vysoce kvalitních důvěryhodných klinických doporučených postupů založených na vědeckých důkazech (viz tabulka 1). Více než 100 z nich používá při tvorbě KDP výše zmíněný metodologický přístup GRADE. V současné době je publikováno velké množství vysoce kvalitních KDP. KDP založené na metodice GRADE jsou snadno adaptovatelné do jiného zdravotnického systému, a především se relativně snadno aktualizují.

Proces ADAPTE představuje systematický přístup k adaptaci klinických doporučených postupů vytvořených v jednom prostředí pro použití v jiném kulturním a organizačním kontextu. Proces byl navržen tak, aby zajistil, že adaptovaný doporučený postup odpovídá nejen specifickým klinickým otázkám relevantním ke kontextu použití, ale i potřebám různých skupin uživatelů včetně tvůrců doporučených postupů, poskytovatelů zdravotní péče a odpovědných činitelů na místní, národní a mezinárodní úrovni, stejně jako skupinám s menšími či většími zdroji zainteresovanými v tvorbě nebo implementaci doporučených postupů. Proces je navržen jako flexibilní v závislosti na aplikaci. Následné transparentní a explicitní popsání procesu adaptace

zvýší kvalitu a validitu adaptovaného doporučeného procesu. Adopce i adaptace jsou metody založené zejména na překladech. Adopce se podle rozsahu cílového KDP může časově pohybovat mezi 3-6 měsíci, adaptace mezi 6-12 měsíci.

Proces ADAPTE se skládá ze tří hlavních fází (plánování, adaptace a fáze finalizace), z nichž každá obsahuje sadu modulů (Fervers et al., 2006; Graham, Harrison, & Brouwers, 2003; Graham, Harrison, Brouwers, Davies, & Dunn, 2002). Podrobnější informace o procesu adaptace naleznete níže v podkapitole [3.1](#).

Tabulka 1: Základní seznam mezinárodně etablovaných tvůrců, databází a repositářů KDP pro vyhledávání existujících KDP

Webové stránky s doporučenými postupy	URL
Guidelines International Network (G-I-N)	http://www.g-i-n.net/
BIGG base internacional de guías GRADE	http://sites.bvsalud.org/biggbiblio/
ECRI Guidelines Trust™	https://guidelines.ecri.org/
Guideline Central	https://www.guidelinecentral.com/
CPG Infobase: Clinical Practice Guidelines	https://joulecma.ca/cpg/homepage
Guías clínicas en sistemas nacionales de salud suramericanos	https://guiasclinicassuramericanas.com/
Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI)	http://www.icsi.org/knowledge/
National Institute for Clinical Evidence (NICE)	http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=ourguidance
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html
WHO guidelines	https://www.who.int/publications/guidelines/en/
PAHO guidelines	https://www.paho.org/
Australian Clinical Practice Guidelines	https://www.clinicalguidelines.gov.au/
Canadian Agency for Drugs and Technology in Health	http://www.cadth.ca/
Health Quality Ontario	https://www.hqontario.ca/Evidence-to-Improve-Care/Health-Technology-Assessment/Reviews-And-Recommendations
Registered Nurses Association of Ontario	http://www.rnao.org
Institut national d'excellence en santé et en services sociaux	https://www.inesss.qc.ca/publications/guides-dusage-optimal.html
Haute Autorité de Santé (HAS)	http://has-sante.fr
CHU de Rouen – Catalogue & Index des Sites Médicaux Francophones (CISMef)	http://doccismef.chu-rouen.fr/servlets/Simple?Mot=recommandations+professionnelles&aff=4&tri=50&datt=1&debut=0&rechercher.x=29&rechercher.y=18
Institut national du cancer	https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Collections/Recommandations-et-referentiels
AWMF	https://www.awmf.org
GuíaSalud	https://portal.guiasalud.es/gpc/?_sfm_wpcf-estado=1

Departamento de Salud, OSTEBA	http://www.euskadi.eus/information/clinical-practice-guidelines/web01-a3ikeost/en/
Ministerio de Salud y Protección Social, Colombia	http://gpc.minsalud.gov.co/gpc/SitePages/buscador_gpc.aspx
Odborná lékařská společnost ČLS JEP	http://www.cls.cz/
MagicApp	https://app.magicapp.org/
Leitlinienprogramm Onkologie	https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/home/
Belgian Health Care Knowledge Centre	https://kce.fgov.be/en/
Danish Health Authority	https://www.sst.dk/da
PubMed	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/

3.2. TVORBA NOVÉHO KDP (ad 2. fáze)

V případě, že neexistuje žádné relevantní KDP vzhledem k formulované guideline (klinické) otázce/otázkám nebo v případě, že existující KDP není/nejsou kvalitní (AGREE II), musí dojít k vytvoření zcela nového tzv. původního KDP. Tvorba zcela nového KDP je nejnáročnější, a to jak z časového, tak i odborného hlediska. Evidence-Based KDP by mělo být dle přístupu GRADE, založeno na systematických review. Nejprve se tedy musí zjistit, zda existují v současné literatuře kvalitní a relevantní systematická review. V případě, že neexistují žádná kvalitní systematická review relevantní k formulovaným guideline (klinickým) otázkám, musí jej pracovní tým nejprve sám vytvořit. Počet systematických review, které jsou třeba vytvořit coby podklad nového KDP, se odvíjí od počtu guideline (klinických) otázek. Čím širěji zaměřené KDP, tím více systematických review je potřeba zpracovat. Časová náročnost jednoho systematického review je 1–2 roky, tzn. časová náročnost de novo tvorby KDP je 2–5 let v závislosti na rozsahu. Podrobnější informace o procesu tvorby nového KDP naleznete níže v podkapitole [3.2](#).

3.3. „ADOLOPMENT“ KDP (ad 2. fáze)

Přístup „ADOLOPMENT“ KDP dle GRADE kombinuje prvky adopce a adaptace již existujícího KDP a tvorby nového KDP, (Schünemann et al., 2017). Z praktického hlediska, pokud existující kvalitní KDP pokryje alespoň část plánovaného českého KDP, lze tato doporučení adoptovat či adaptovat pomocí nástroje ADAPTE (viz podkapitola [3.2](#)) a doplnit nově vytvořenými doporučeními na podkladě vědeckých či expertních důkazů. Přestože je přístup ADOLOPMENT méně náročný z hlediska stráveného času, lidských zdrojů i nákladů ve srovnání s tvorbou nového původního KDP, stále vyžaduje specifické odborné znalosti

v oblasti metodologie tvorby KDP a systematických review (Schünemann et al., 2017). Podrobnější informace o procesu ADOLOPMENT KDP naleznete níže v podkapitole [3.3](#).

Tvorba nového doporučení na základě expertních důkazů

Součástí ADOLOPMENTu jsou také nově od roku 2019 v metodice GRADE expertní důkazy (Schünemann, Zhang, & Oxman, 2019). Expertní důkazy se používají v situacích, kdy by z hlediska typu otázky nedávalo smysl dělat systematická review na každou otázku. To se týká především problematiky vzácných nemocí nebo při přípravě organizačních či procesních postupů. Metodika expertních důkazů transparentně a robustně zpracovává zkušenosti jednotlivých členů panelů, která vedou k jednoznačným a transparentní doporučením. Podrobnější informace o procesu expertních důkazů naleznete níže v podkapitole [3.3.4](#).

PŘÍLOHY

3.1. PROCES ADAPTACE EXISTUJÍCÍCH KVALITNÍCH KDP (ad 2. fáze)

Proces ADAPTE se skládá ze tří hlavních fází (plánování, adaptace a fáze finalizace), z nichž každá obsahuje sadu modulů (Fervers et al., 2006; Graham et al., 2003; Graham et al., 2002).

Tabulka 2: Proces ADAPTE

FÁZE PLÁNOVÁNÍ	FÁZE ADAPTACE	FÁZE FINALIZACE
Přípravný modul	Modul rámce a účelu Modul vyhledávání a třídění Modul hodnocení Modul rozhodování a výběru Modul přizpůsobení	Modul externího posouzení a citací Modul plánování následné péče Modul tvorby výsledného dokumentu

3.1.1. První fáze procesu ADAPTE – PLÁN

Fáze plánování vymezuje potřebné úkoly, které je nutné splnit před zahájením procesu adaptace (např. určení nezbytných dovedností a zdrojů). Odborníci se znalostí tvorby doporučených postupů již s takovými úkoly mají zkušenosti (Fervers et al., 2006; Graham et al., 2003; Graham et al., 2002).

Přípravný modul

Kroky	Výstupy	Dovednosti a organizační požadavky	Nástroje
1. Sestavení tým tvůrců a panel KDP 2. Volba tématu 3. Ověření, zda je adaptace možná 4. Určení potřebných dovedností a zdrojů 5. Dokončení plánování 6. Napsání plánu tvorby KDP	<ul style="list-style-type: none">Sestavený tým tvůrcůZvolené témaVybraný panelDokončený plán KDP	Klinická kvalifikace Metodologická kvalifikace Manažerské a řídicí dovednosti	Nástroj 1 – Zdroje pro tvorbu a implementaci doporučených postupů Nástroj 2 – Vyhledávací zdroje a strategie Nástroj 3 – Příklad prohlášení o střetu zájmu Nástroj 4 – Zdroje pro proces konsenzu Nástroj 5 – Příklad pracovního plánu

Krok 1. Sestavení tým tvůrců a panel KDP

Garant KDP stanovuje rámec projektu, organizační a řídicí struktury (např. tým tvůrců nebo členové multidisciplinárního panelu), jednací řád a tvorbu plánu adaptace.

Krok 2. Volba tématu doporučeného postupu

Kritéria, která lze využít pro stanovení priorit a určení oblastí pro adaptaci doporučených postupů, jsou:

- Prevalence stavu nebo zátěž související se stavem
- Existence nedostatečného, nadměrného či nesprávného užívání intervencí
- Pravděpodobnost, že doporučený postup účinně ovlivní praxi
- Existence relevantních kvalitních doporučených postupů založených na důkazech

Krok 3. Ověření, zda je adaptace možná

Ověření, zda existují či jsou v procesu tvorby relevantní a kvalitní klinické doporučené postupy, se provádí cíleným vyhledáváním v níže uvedených doporučených zdrojích a webových stránkách zdrojů doporučených postupů. V některých situacích může dojít k rozhodnutí adaptovat specifický doporučený postup spíše než hledat větší počet potenciálních zdrojových doporučených postupů.

Zdroje vstupní vyhledávací strategie
<input type="checkbox"/> PubMed
<input type="checkbox"/> Guidelines International Network (G-I-N)
<input type="checkbox"/> BIGG base internacional de guías GRADE
<input type="checkbox"/> ECRI Guidelines Trust™
<input type="checkbox"/> Guideline Central
<input type="checkbox"/> CPG Infobase: Clinical Practice Guidelines
<input type="checkbox"/> Guías clínicas en sistemas nacionales de salud suramericanos
<input type="checkbox"/> Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI)
<input type="checkbox"/> National Institute for Clinical Evidence (NICE)
<input type="checkbox"/> Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
<input type="checkbox"/> WHO guidelines
<input type="checkbox"/> PAHO guidelines

- Australian Clinical Practice Guidelines
- Canadian Agency for Drugs and Technology in Health
- Health Quality Ontario
- Registered Nurses Association of Ontario
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
- Haute Autorité de Santé (HAS)
- CHU de Rouen – Catalogue & Index des Sites Médicaux Francophones (CISMef)
- Institut national du cancer
- AWMF
- GuíaSalud
- Departamento de Salud, OSTEBA
- Ministerio de Salud y Protección Social, Colombia
- Odborná lékařská společnost ČLS JEP
- Jiný:

Krok 4. Určení potřebných zdrojů a dovedností

Zdroje zahrnují závazek členů panelu, pokrytí nákladů na setkání a možný honorář pro členy panelu a dostupnost projektového managementu a administrativní podpory. Panel (tj. pracovní skupina pro doporučené postupy) by měl obsahovat jednotlivce z řad klíčových zainteresovaných stran dotčených doporučeným postupem. Nezbytné dovednosti tvoří klinické znalosti v tematické oblasti, osobní kvalifikace na základě zkušeností (názory a preference pacientů), kvalifikace v řízení, metodologická kvalifikace v tvorbě a kritickém hodnocení doporučených postupů, kvalifikace v hledání informací, kvalifikace v implementaci a manažerské a facilitační dovednosti, aby panel účinně fungoval.

Krok 5. Dokončení úkolů pro fázi plánování

Musí být hotovy nebo posouzeny následující body:

- jednací řád: rámec práce, členství a setkání panelu,
- prohlášení o střetu zájmu všech členů panelu,
- proces konsenzu: jakým způsobem bude panel provádět rozhodnutí,
- autorství doporučeného postupu,
- potenciální schvalující organizace výsledného doporučeného postupu,
- diseminační a implementační strategie.

Krok 6. Napsání plánu adaptace

Plán obsahuje tematickou oblast, členství v panelu, pověření a prohlášení o střetu zájmů, jednací řád panelu, moduly, podle kterých se má postupovat, harmonogram dokončení a zdroj/zdroje financí (viz formulář „Evidenční karta KDP“ dostupný z: https://kdp.uzis.cz/res/file/metodika/evidencni-karta-kdp-v2_akt.docx).

3.1.2. Druhá fáze procesu ADAPTE – vlastní ADAPTACE

Fáze adaptace provází uživatele procesem výběru tématu za účelem vytvoření specifických klinických (guideline) otázek, vyhledání a identifikace klinických doporučených postupů, zhodnocení jejich kvality, aktuálnosti, obsahu, shody a použitelnosti, rozhodování ohledně adaptace a přípravy návrhu adaptovaného doporučeného postupu (Fervers et al., 2006; Graham et al., 2003; Graham et al., 2002).

Modul rámce a účelu

Kroky	Výstupy	Dovednosti a organizační požadavky	Nástroje
7. Formulace klinických (guideline) otázek	<ul style="list-style-type: none">Seznam klinických (guidelinie) otázek, které plánovaný doporučený postup má, a naopak nemá obsahovat	Klinická kvalifikace Metodologická kvalifikace	Nástroj 6 - PIPOH

Krok 7. Formulace klinických (guideline) otázek

Klinické (guideline) otázky by měly být formulované pomocí EBM standardizovaného nástroje PICO (Pacient, Intervence, Komparace a Výstupy). Formulace klinické (guideline) otázky viz podkapitola 3.2.6.

Nástroj PICO má velmi mnoho alternativ a jednu z nich představuje PIPOH, který sestává z: následujících pěti položek:

- Dotčená populace a charakteristika nemoci (**P**opulation).
- Důležitá/é intervence (nebo diagnostický test) (**I**ntervention).
- Odborníci, kteří budou cílovou skupinou doporučeného postupu (**P**rofessionals).
- Očekávané výsledky včetně výsledků pacientů (např. zlepšení přežití bez příznaků nemoci, zlepšení kvality života), systémových výsledků (např. zmenšení rozdílů v praxi) nebo výsledky ve veřejném zdraví (např. snížení incidence karcinomu děložního čípku) (**O**utcomes and outcome measures).

- Prostředí a kontext zdravotní péče, ve kterém má být doporučený postup implementován (Health care setting and context).

Modul vyhledávání a třídění

Kroky	Výstupy	Dovednosti a organizační požadavky	Nástroje
8. Vyhledat doporučené postupy a další relevantní dokumenty 9. Roztřídit získané doporučené postupy 10. Snížit celkový počet doporučených postupů, pokud je jich více, než kolika se panel může zabývat	<ul style="list-style-type: none"> • Soubor potenciálních zdrojových doporučených postupů • Seznam vyřazených doporučených postupů 	Vyhledávání – Klinická kvalifikace, dovednosti k vyhledávání informací Třídění – Klinická a metodologická kvalifikace	Nástroj 2 – Vyhledávací zdroje a strategie Nástroj 7 – Příklad tabulky pro záznam charakteristiky doporučeného postupu Nástroj 8 – Příklad tabulky pro záznam klinického obsahu doporučeného postupu Nástroj 9 – Nástroj AGREE Nástroj 10 – Tabulkový kalkulátor AGREE pro shodu mezi hodnotiteli a Tabulkový kalkulátor AGREE pro výpočet bodového hodnocení

Krok 8. Vyhledat doporučené postupy a další relevantní dokumenty

Na základě klíčových otázek by měla být vytvořena vyhledávací strategie. Charakteristiky získaných doporučených postupů, které by měly být zaznamenány, jsou tvůrci – organizace/autoři, datum zveřejnění, země/jazyk a data hledání používaná tvůrci zdrojových doporučených postupů. Měly by se vyhledat jakékoliv další relevantní dokumenty, jako jsou recentní systematická review nebo zprávy hodnotící zdravotnickou technologii, které byly zveřejněny od přípravy získaných doporučených postupů.

Krok 9. Roztřídit získané doporučené postupy

Mělo by být provedeno předběžné hodnocení relevance identifikovaných KDP vzhledem k formulovaným klinickým (guideline) otázkám, aby se vyřadily jasně nerelevantní KDP.

Krok 10. Snížit velký počet získaných doporučených postupů

Pokud je během hledání nalezen velký počet potenciálně relevantních doporučených postupů, jedním ze způsobů, jak snížit počet doporučených postupů pro konečné schválení, je využití formátu přesnosti nástroje AGREE II (viz Modul hodnocení 2.3 – Zhodnocení kvality doporučeného postupu). Panel se také může rozhodnout ponechat doporučené postupy na základě jiných předností (např. výtečná forma nebo přítomnost klinických (guideline) otázek, kterými se kvalitnější doporučené postupy nezabývají) (Fervers et al., 2006; Graham et al., 2003; Graham et al., 2002).

Modul hodnocení

Kroky	Výstupy	Dovednosti a organizační požadavky	Nástroje
11. Zhodnocení kvality doporučených postupů 12. Zhodnocení aktuálnosti doporučených postupů 13. Zhodnocení obsahu doporučených postupů 14. Zhodnocení shody doporučených postupů (vyhledávání a výběr studií, vztahy mezi důkazy a doporučeními) 15. Zhodnocení přijatelnosti/použitelnosti doporučení	<ul style="list-style-type: none"> • Bodové hodnocení AGREE II • Souhrn hodnocení aktuálnosti • Matice doporučení • Souhrn hodnocení vyhledávání a výběru • Souhrn shody mezi důkazy, interpretacemi a výslednými doporučeními • Hodnocení použitelnosti/přijatelnosti 	Klinická kvalifikace Metodologická kvalifikace Dovednosti k vyhledávání informací	Nástroj 9 – Nástroj AGREE II Nástroj 10 – Tabulkové kalkulátory AGREE II pro shodu mezi hodnotiteli a bodové hodnocení Nástroj 11 – Příklad posouzení aktuálnosti Nástroj 12 – Příklad matice doporučení Nástroj 13 – Tabulka kritérií pro hodnocení kvality vyhledávání a výběru studií Nástroj 14 – Tabulka pro záznam hodnocení shody mezi důkazy, jejich interpretací a doporučeními Nástroj 15 – Pracovní list pro přijatelnost/použitelnost

Krok 11. Zhodnocení kvality doporučených postupů – Nástroj AGREE II

Nástroj AGREE II (Appraisal of Guidelines Research & Evaluation) poskytuje rámec pro hodnocení kvality klinických doporučených postupů. Nástroj nehodnotí klinický obsah doporučení. Před zahájením hodnocení je potřeba si pečlivě přečíst pokyny v úvodu nástroje. Každý doporučený postup měl být hodnocen alespoň dvěma, ale nejlépe čtyřmi hodnotiteli.

Krok 12. Zhodnocení aktuálnosti doporučených postupů

Je třeba ověřit datum publikace doporučeného postupu nebo data/období obsažená v literatuře, abychom zjistili, zda jsou zahrnuty nejnovější důkazy. Další možností je konzultace s odborníkem znalým daného oboru a provedení rychlého přehledu literatury. Ohledně dalších informací k aktuálnosti lze kontaktovat tvůrce doporučeného postupu.

Krok 13. Zhodnocení obsahu doporučených postupů

Obsah doporučených postupů může být hodnocen za použití matic doporučení. Ty mohou existovat ve dvou různých formátech: 1) doporučení seskupená podle doporučeného postupu

a 2) doporučení seskupená podle podobnosti (pokrytí specifické oblasti). Lze přidat bodové hodnocení kvality nástrojem AGREE, podpůrné studie a úrovně důkazů.

Krok 14. Zhodnocení shody doporučených postupů

Hodnocení shody doporučeného postupu zahrnuje tři hodnocení:

- Vyhledávací strategie a výběr důkazů podporujících doporučení.
- Shoda mezi vybranými důkazy a tím, jak tvůrci tyto důkazy shrnují a interpretují.
- Shoda mezi interpretací důkazů a doporučeními.

Tato hodnocení jsou časově náročná a mohou vyžadovat shromáždění původních důkazů podporujících interpretace a doporučení v doporučeném postupu.

Krok 15. Zhodnocení přijatelnosti a použitelnosti doporučení

Přijatelnost a použitelnost doporučení v cílovém kontextu závisí na rozdílech v organizačním a kulturním kontextu, včetně dostupnosti zdravotních služeb, kvalifikaci a zdrojích a organizaci zdravotních služeb, stejně jako na charakteristice, názorech a hodnotových soudech populace (Fervers et al., 2006; Graham et al., 2003; Graham et al., 2002).

Modul rozhodování a výběru

Kroky	Výstupy	Dovednosti a organizační požadavky	Nástroje
16. Přezkoumání hodnocení, což napomůže rozhodování 17. Volba mezi doporučenými postupy a doporučeními za účelem vytvořit adaptovaný doporučený postup	Rozhodnutí ohledně obsahu výsledného dokumentu	Klinická kvalifikace Metodologická kvalifikace Facilitační dovednosti (předseda)	Viz tabulka se seznamem všech zdrojů, které má panel k dispozici.

Krok 16. Přezkoumání hodnocení

Výsledky modulu hodnocení poskytnou jednoznačný základ pro informované a transparentní rozhodování o výběru a modifikacích zdrojových doporučených postupů. Členům panelu budou předloženy všechny dokumenty, které shrnují výsledky modulu hodnocení (např. bodová hodnocení AGREE a souhrnné grafy, matice doporučení a podpůrné materiály).

Krok 17. Volba mezi doporučenými postupy a doporučeními za účelem vytvořit adaptovaný doporučený postup

Rozhodování a výběr mohou mít podobu následujících pěti možností:

- a) ODMÍTNUTÍ celého doporučeného postupu,
- b) PŘIJETÍ celého doporučeného postupu a všech jeho doporučení,
- c) PŘIJETÍ shrnutí důkazů v doporučeném postupu,
- d) PŘIJETÍ specifických doporučení,
- e) ÚPRAVA specifických doporučení.

Modul přizpůsobení

Kroky	Výstupy	Dovednosti a organizační požadavky	Nástroje
18. Příprava dokumentu, který respektuje potřeby koncových uživatelů, poskytuje podrobné transparentní vysvětlení procesu	Dokument s návrhem doporučeného postupu	Znalost klinické praxe a místního kontextu Redakční dovednosti Dovednosti v designu	Nástroj 16 – Kontrolní seznam obsahu adaptovaného doporučeného postupu. Nástroj 17 – Hlášení o výsledcích procesu aktualizace.

Krok 18. Příprava návrhu adaptovaného doporučeného postupu

Dokument s návrhem by měl obsahovat podrobnosti o postupu, podle kterého se postupovalo. Dva klíčové a společné prvky definující formát doporučeného postupu, bez ohledu na použitý model, by měly být transparentnost a explicitnost procesu (tzn. dostatečná podrobnost, aby metodika mohla být reprodukována) a správné citace použitých materiálů a uvádění intelektuálních zásluh u zdrojových dokumentů.

3.1.3. Třetí fáze procesu ADAPTE – FINALIZACE

Fáze finalizace provádí uživatele procesem získání zpětné vazby ohledně dokumentu od zainteresovaných stran ovlivněných doporučeným postupem, konzultací s tvůrci zdrojových doporučených postupů použitých v procesu adaptace, nastolení procesu posouzení a aktualizace adaptovaného doporučeného postupu a vytvoření výsledného dokumentu.

Modul externího posouzení a citací

Kroky	Výstupy	Dovednosti a organizační požadavky	Nástroje
19. Externí posouzení cílovými uživateli	<ul style="list-style-type: none">• Zpětná vazba od externího posouzení začleněná do doporučeného postupu	Manažerské a řídicí dovednosti	Nástroj 18 – Příklady ankety k

20. Konzultace s relevantními schvalujícími organizacemi 21. Konzultace s tvůrci zdrojových doporučených procesů 22. Citace zdrojových dokumentů	<ul style="list-style-type: none"> • Souhlas schvalujících organizace/í • Zpětná vazba od tvůrců zdrojových doporučených postupů začleněná do doporučeného postupu 		externímu posouzení
--	--	--	---------------------

Krok 19. Externí posouzení – cíloví uživatelé doporučeného postupu

Cíloví uživatelé zahrnují všechny lékaře, kteří by doporučený postup používali v praxi, nebo všechny pacienty ovlivněné doporučeným postupem, dále odpovědné činitele, zástupce organizací a manažery. Je možné, že bude nutné každé skupině klást různé otázky. Externí posouzení by mělo zjišťovat, zda uživatelé schvalují návrh doporučeného postupu, jaké jsou jeho silné a slabé stránky a co je potřeba upravit, dále zda by doporučený postup používali ve své praxi, jak by ovlivnil nebo změnil jejich současnou praxi či rutinní postupy, přijatelnost doporučeného postupu pro organizaci a dopady na zdroje.

Krok 20. Konzultace se schvalujícími organizacemi

Je vhodné, aby byl adaptovaný doporučený postup formálně schválen odbornými společnostmi nebo organizacemi, které mají k tématu doporučeného postupu nejbližší (např. národní společnost praktických lékařů může schvalovat doporučené postupy související s primární péčí).

Krok 21. Konzultace s tvůrci zdrojových doporučených postupů

Návrh doporučeného postupu by se měl poslat pro získání zpětné vazby kterýmkoliv tvůrcům doporučených postupů, jejichž doporučení byla použita v návrhu doporučeného postupu, zejména v případě, kdy v původních doporučeních byly provedeny změny.

Krok 22. Citace zdrojových dokumentů

Všechny dokumenty použité při tvorbě návrhu doporučeného postupu by měly být uvedeny ve výsledném dokumentu. Panel bude muset určit, zda je nutné získat povolení k využití jakýchkoliv doporučených postupů nebo doporučení z doporučených postupů použitých v adaptovaném doporučeném postupu. Tato informace by měla být dostupná jako součást dokumentu s doporučeným postupem v ustanovení o autorských právech.

Modul plánování následné péče

Kroky	Výstupy	Dovednosti a organizační požadavky	Nástroje
23. Plánování následné péče o adaptovaný doporučený postup	Plán pro revizi a aktualizace	Klinická kvalifikace Metodologická kvalifikace Dovednosti k vyhledávání informací	

Krok 23. Plánování následné péče o adaptovaný doporučený postup

To, zda nové důkazy vyžadují aktualizaci doporučeného postupu, záleží na tom, jak značný má dopad na doporučení v něm uvedená (např. změny ve zdrojích, změny ve výsledcích, změny v technologiích, změny v existujícím prospěchu a škodách nebo změny v hodnotách souvisejících s výsledky). Mělo by být rozhodnuto o datu revize a aktualizace, spolu s procesem provedení revize adaptovaného doporučeného postupu. Panel musí rozhodnout, kdo se ujme prvotního hledání nových důkazů k naplánovanému datu revize. V závislosti na rozsahu změn by aktualizovaný doporučený postup měl být rozeslán skupině odborníků, zainteresovaným stranám a odpovědným činitelům k externímu posouzení. Zpětná vazba ohledně aktualizovaného doporučeného postupu by měla být začleněna do výsledného dokumentu.

Modul tvorby výsledného dokumentu

Kroky	Výstupy	Dovednosti a organizační požadavky	Nástroje
1. Vytvoření vysoce kvalitního výsledného doporučeného postupu	<ul style="list-style-type: none">Výsledný dokument s doporučeným postupemSouhrnný dokument a nástroje pro aplikaci, např. informační materiál pro pacienty	Redakční dovednosti Dovednosti v designu	

Krok 24. Vytvoření výsledného dokumentu s doporučeným postupem

Výsledný produkt s doporučeným postupem by měl být snadno přístupný, jasný a jednoznačný. Algoritmy nebo postupy péče, kontrolní seznamy a informační materiály pro pacienty jsou žádoucí (Fervers et al., 2006; Graham et al., 2003; Graham et al., 2002).

3.2. TVORBA NOVÉHO KDP (ad 2. fáze)

Jak jsme uvedeno výše, v případě, že neexistuje žádné relevantní KDP vzhledem k formulované guideline (klinické) otázce/otázkám nebo v případě, že existující KDP není/nejsou kvalitní (AGREE II), musí dojít k vytvoření zcela nového tzv. původního KDP. Tvorba zcela nového KDP je nejnáročnější, a to jak z časového, tak i odborného hlediska. Evidence-Based KDP by mělo být dle přístupu GRADE, založeno na systematických review. Nejprve se tedy musí zjistit, zda existují v současné literatuře kvalitní a relevantní systematická review. V případě, že neexistují žádná kvalitní systematická review relevantní k formulovaným guideline (klinickým) otázkám, musí jej pracovní tým nejprve sám vytvořit. Počet systematických review, které jsou třeba vytvořit aby podkladem nového KDP, se odvíjí od počtu guideline (klinických) otázek. Čím širěji zaměřené KDP, tím více systematických review je potřeba zpracovat. Časová náročnost jednoho systematického review je 1–2 roky, tzn. časová náročnost de novo tvorby KDP je 2–5 let v závislosti na rozsahu.

V této fázi již je dokončený a schválený návrh KDP, sestavený multidisciplinární panel i realizační tým včetně pověřeného hlavního odborníka. Struktura KDP bude založena na již zmíněném návrhu KDP a bude obsahovat:

- **Název a typ klinického doporučeného postupu.**
- **Jména „garanta“ KDP a členů pracovního týmu včetně metodiků.**
- **Složení multidisciplinárního panelu**
- **Klíčová slova.**
- **Background (východiska).**
- **Guideline (klinická) otázka/otázky.**
- **Hodnocení důležitosti výstupů**
- **Vyhledávání a kritické hodnocení systematických review.**
- **(Tvorba systematických review v případě, že neexistují žádná relevantní a kvalitní systematická review.)**
- **Souhrn vědeckých důkazů dle přístupu GRADE.**
- **Klasifikace kvality vědeckých důkazů dle přístupu GRADE.**
- **Analýza nákladové efektivity (cost-effectiveness).**
- **Tvorba doporučení dle GRADE.**
- **Doporučení pro praxi.**
- **Doporučení pro zdravotní politiku.**
- **Doporučení pro další výzkum.**

3.2.1. Název a typ klinického doporučeného postupu.

3.2.2. Jména „garanta“ a členů pracovního týmu včetně metodiků, kteří budou spolupracovat na přípravě klinického doporučeného postupu.

3.2.3. Multidisciplinární panel

Multidisciplinární panel hraje klíčovou úlohu při vytváření KDP, a to především ve třech okamžicích jeho tvorby: i) při formulaci klinické otázky, ii) hodnocení důležitosti jeho výstupů a iii) formulaci samotných doporučení dle metodiky GRADE. Již samotný pojem multidisciplinární vypovídá, že by měl panel každého KDP zahrnovat všechny relevantní stakeholdery k danému tématu a oblasti, tzn. lékaře s různými specializacemi, nelékařské zdravotnické pracovníky, zástupce zdravotní politiky, pacienty, metodiky, knihovníka atd.

3.2.4. Klíčová slova definovaná pomocí MeSH.

3.2.5. Background (východiska):

Background by měl zahrnovat popis onemocnění, chorobného stavu (dle obecně uznávaných a platných mezinárodních klasifikací v jejich platné podobě MKN, MKF apod.), diagnostiku [1] a léčbu. Zároveň by v této části měl být specifikován druh cílového zdravotnického zařízení [1] a formy zdravotních služeb, pro něž bude doporučení zpracováno, včetně určení zdravotnického pracovníka, kterého se doporučení týká s příslušnou specializací ve specializačním oboru [1] dle zákona č. 372/2011 Sb. část první § 2, novela zákona č. 147/2016 Sb. V této části je klíčové zdůraznit a obhájit důležitost a nutnost nového KDP v dané oblasti (na základě provedeného vstupního vyhledávání), z hlediska kontextu s klinickou praxí, kulturou a tradicemi a z hlediska zdravotní politiky vzhledem k současnému poznání. Zdůvodnění potřeby KDP by mělo být podloženo výsledky epidemiologické analýzy, mapující současnou situaci v České republice ze všech dostupných zdrojů.

Ve východiscích by měla být definovaná také zahrnovací a vylučovací kritéria vymezující, které studie a vědecké důkazy jsou pro klinickou otázku důležité. Sekce východiska KDP není literárním přehledem. Východiska by se měla více zaměřit na důležitost a nutnost provedení KDP na dané téma, z hlediska kontextu s klinickou praxí, kulturou a tradicemi, zdravotní politiky vzhledem k současnému poznání. Citování aktuálních výsledků studií vztahujících se k tématu je vhodné. Nicméně výsledky primárních studií by neměly být prezentovány autoritativně (JBI, 2014; Shamseer et al., 2015).

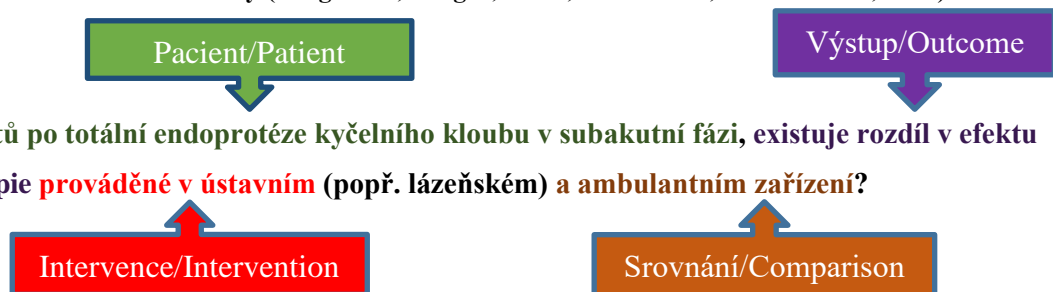
3.2.6. Guideline (klinická) otázka

Cílem guideline (klinické) otázky je na základě existujícího zdravotnického problému vytvořit jasnou, přiléhavou, jednoznačnou a zodpověditelnou otázku. K tomu, aby klinická otázka taková byla, nám pomáhá nástroj PICO (nebo jiné nástroje či akronymy podle druhu zdravotnického problému a vědeckého důkazu, kterého se KDP týká).

Klinická otázka je prvním krokem v tvorbě KDP a její správná formulace je pro celý KDP naprosto zásadní. Není prvním krokem v tvorbě KDP pouze obrazně, ale pro výsledek bude mít stejný význam, jako když ze dveří svého domu člověk vyjde naslepo doleva, nebo doprava (je poměrně velký rozdíl dojít k Baltu nebo k Jadranu). Podobně je tomu i v případě tvorby KDP, pokud se k cíli výzkumník vydá, byť naslepo (dopředu neví, co přesně najde), ale správným směrem (dobře postaví klinickou otázku) a neuhne z něho (dodrží stanovenou metodologii), nakonec cíle dosáhne (zjistí odpověď na svou klinickou otázku).

Pro tvorbu dobré klinické otázky, je nutné mít velmi dobrou/expertní znalost dané problematiky a provést kvalitní předběžné vyhledávání. Více informací v českém jazyce o tvorbě klinických otázek je uvedeno v publikaci Marečková et al. (2015).

Obrázek 3: Příklad klinické otázky (Klugarová, Klugar, Gallo, Mareckova, & Kelnarova, 2015)



Vylučovací a zahrnovací kritéria

Vylučovací a zahrnovací kritéria a jejich formát se od sebe budou velmi lišit podle zvoleného typu vědeckých důkazů, a tudíž podle zvoleného nástroje PICO/PICo/PIRD/atd. Obecně jde však o to rozebrat do detailu klinickou otázku a naprosto jasně specifikovat, jaké vědecké důkazy budou do KDP zahrnuty a jaké ne. Nejčastěji používaným nástrojem je PICO. Příklad zahrnovacích a vylučovacích kritérií navazuje na výše uvedenou ukázkou klinické otázky (Klugarová, Klugar, Gallo, et al., 2015).

Tabulka 3: Vylučovací a zahrnovací kritéria ve formátu PICO

P	Problém/Populace/Pacient (Problem/Populatin/Patient)	<ul style="list-style-type: none"> • Specifikace problému, jeho závažnost, stádium atd. • Specifikace pacientů dle věku, pohlaví, etnika, BMI atd. • Budou některé problémy či pacienti vyloučeni? Mentálně či zdravotně hendikepovaní?
	Příklad: Starší dospělí (nad 65 let) po náhradě kyčelního kloubu v subakutní fázi, kteří jsou ve fázi propuštění z hospitalizace. Pacienti po bilaterální nebo vícenásobné operaci a také pacienti, kteří podstoupili hemiartroplastiku kyčelního kloubu, budou vyloučeni.	
I	Intervence/několik intervencí (Intervention/range of interventions)	<ul style="list-style-type: none"> • Specifika a detaily léčby nebo postupu, který bude zahrnut. Při testování medikamentů, budou všechny medikamenty použity, nebo budou některé vyloučeny atd.
	Příklad: Všechny typy fyzioterapie poskytované v ústavním či lázeňském prostředí provedené profesionálem se vzděláním ve fyzioterapii.	
C	Komparace (Comparison)	<ul style="list-style-type: none"> • Většinou se používá standardní péče, léčba, postup. Zde je třeba popsat, co je myšleno standardní péčí. Jiný či alternativní postup bude zahrnut nebo vyloučen, jaké musí mít takový postup pro zahrnutí parametry?
	Příklad: Všechny typy fyzioterapie poskytované v ambulantním prostředí či domácím prostředí, provedené profesionálem se vzděláním ve fyzioterapii.	
O	Výstupy (Outcomes)	<ul style="list-style-type: none"> • Co je primárním výstupem, jsou zde alternativní výstupy, jaká je jejich priorita?
	Příklad: Primárním výstupem je kvalita života hodnocená pomocí standardizovaného nástroje (např. SF-36, WHOQOL, AQoL atd.). Sekundární výstup zahrnuje parametry chůze měřené standardizovanými metodami (například, kinematická analýza, dynamická analýza, EMG atd.).	

Poznámka: V odborné literatuře jsou zmiňovány další možné komponenty a další možné akronymy/zkratky např. S (SETTING): definující prostředí poskytování péče, T (TIME): definující buď období využívání sledované diagnosticko-terapeutické modality, nebo čas posuzování zdrojů. Vyčerpávající výčet nelze obsáhnout v tomto dokumentu. V případě potřeby je vhodné využít odbornou metodickou podporu.

3.2.7. Hodnocení důležitosti (kritičnosti) výstupů

Dalším krokem v tvorbě KDP je zhodnocení kritičnosti a důležitosti všech výstupů, specifikovaných v rámci zahrnovacích a vylučovacích kritérií. Klinická doporučení nelze vytvořit na základě hodnocení jednoho **výstupu (outcome)** a v procesu klinického rozhodování („decision making“) je nutné vždy zvážit zdravotní benefity a rizika pro pacienta.

V této fázi tvorby KDP **hraje multidisciplinární panel klíčovou úlohu** a musí zvážit všechny pro pacienty důležité a kritické výstupy, které mají vliv na klinickou rozvahu a samotný proces rozhodování. Navíc mohou do klinického rozhodování zahrnout i výstupy důležité pro další zainteresované subjekty (např. pojišťovny, nemocnice, odborné společnosti), či ty, které měří dopad na veřejné zdravotnictví (antibiotická rezistence, šíření infekcí apod.).

Tvůrci KDP musí při hodnocení důležitosti výstupů vycházet z jejich kritičnosti, nikoliv z dostupnosti vědeckých důkazů. V případě, že chybí důkazy pro kritický výstup, je třeba tuto skutečnost uvést a řádně okomentovat – není možné nedostupnost důkazů ignorovat.

Jak je uvedeno v úvodu, každé doporučení by mělo být založeno na kvalitním systematickém review. Nicméně i když systematická review obsahují jasnou specifikaci všech zkoumaných výstupů, tak bohužel ne každé systematické review obsahuje důkazy pro všechny z klinického hlediska důležité výstupy, a to zejména ty, které jsou spojeny s riziky intervencí (např. nežádoucí účinky léčiv). V tomto případě musí tvůrci KDP a panel KDP buď použít více systematických review z různých zdrojů, nebo vypracovat vlastní systematické review či aktualizovat již existující.

Kroky pro posouzení relativní důležitosti výstupů

Tvůrci KDP by měli již v předcházejících krocích, tzn. při formulaci klinických otázek a specifikaci zahrnovacích a vylučovacích kritérií, zvážit všechny potenciálně důležité výstupy pro pacienta. Tvůrci KDP by také měli předběžně klasifikovat důležitost výstupů. GRADE definuje **tři kategorie** výstupů podle jejich důležitosti pro rozhodovací proces:

- kritický
- důležitý, ale ne kritický
- omezeného významu

Kritické a důležité výstupy budou zásadní pro tvorbu doporučení v KDP, výstupy omezeného významu se ve většině situací nepoužijí. Seřazení výstupů podle jejich relativní důležitosti může pomoci zaměřit pozornost na ty, jež jsou považovány za nejdůležitější, a pomáhají řešit či objasňovat případné neshody stakeholderů. Tabulka 4 poskytuje přehled kroků k posouzení relativní důležitosti výstupů.

Tvůrci KDP by měli nejprve zvážit, zda jsou konkrétní zdravotní benefity a rizika léčby důležité pro rozhodnutí o správném klinickém postupu, nebo zda jsou pro rozhodování o postupu nedůležité. Pokud panel KDP považuje určitý výstup za důležitý, pak by měl zvážit, zda je výsledek kritický pro rozhodnutí, nebo jen důležitý.

K usnadnění hodnocení výstupů na základě jejich důležitosti je mohou tvůrci KDP ohodnotit body **od 1 do 9** (7 až 9 – kritický; 4 až 6 – důležitý; 1 až 3 – omezeného význam) a kategorizovat je tak. K tomu lze využít devítibodovou hodnotící škálu (viz Obrázek 4).

Obrázek 4: Škála k hodnocení důležitosti výstupů

Hodnotící škála:								
1	2	3	4	5	6	7	8	9
nejnižší důležitost								nejvyšší důležitost
Omezeného významu pro klinické rozhodování (nezahrnuto do tabulky důkazů)			Důležité, ale ne kritické pro klinické rozhodování (zahrnuto do tabulky důkazů)			Kritické pro klinické rozhodování (zahrnuto do tabulky důkazů)		

První krok hodnocení důležitosti výstupů by měl proběhnout, jak je již zmíněno výše, při formulaci klinických otázek (pozn. nebo ještě lépe v průběhu tvorby systematického review, na kterém bude KDP založen). Tedy tento krok by měl být dokončen před zahájením tvorby KDP.

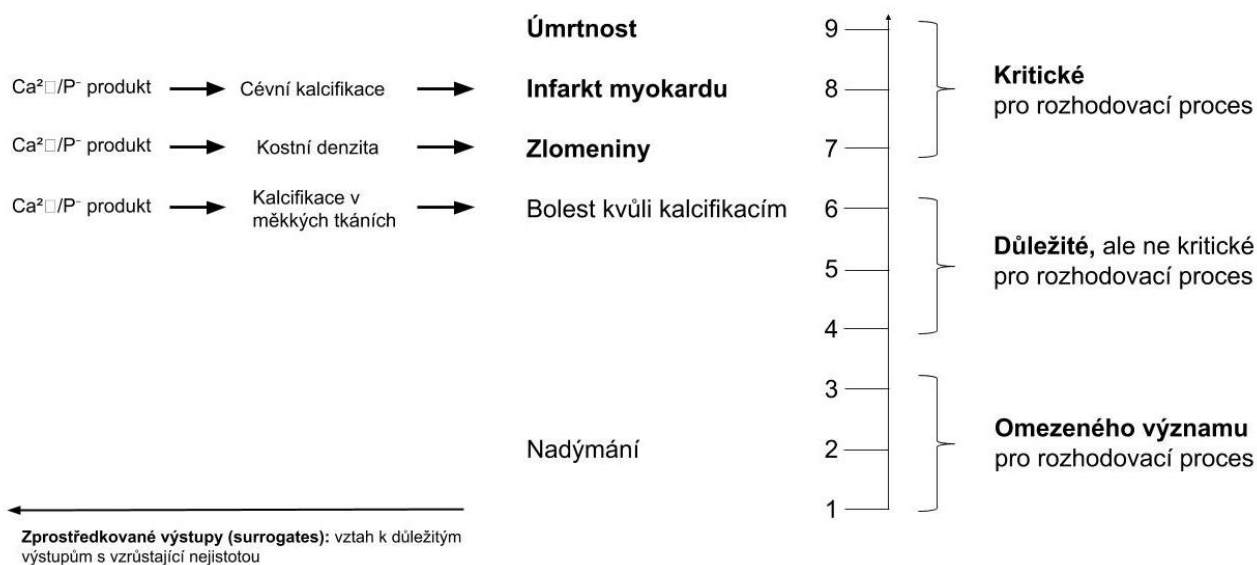
Jakmile jsou k dispozici konkrétní důkazy (výsledky studií), může být nezbytné přehodnotit důležitost výstupů. Cílem je zajistit, aby byly zahrnuty i ty důležité výstupy zjištěné v tabulce důkazů, o kterých se původně nevědělo, a naopak na základě konkrétních dostupných důkazů přehodnotit důležitost výstupů stávajících. Je totiž možné, že po přezkoumání dostupných důkazů vyjde najevo, že neexistuje žádný vztah mezi zvoleným výstupem a zkoumanou intervencí, a není tedy vhodné tento výstup zohlednit při tvorbě KDP.

Panely KDP by si měly být vědomy faktu, že v některých případech může být důležitost výstupu (např. závažný nežádoucí účinek) znám až v pozdější fázi tvorby KDP. Tedy často až po napsání protokolu, po přezkoumání důkazů či po provedení analýzy, a měly by tedy přijmout vhodná opatření a zahrnout tyto „aktualizované“ výstupy do tabulky důkazů.

Příklad 1: Seřazení výstupů podle jejich důležitosti pro posouzení efektu oseltamiviru u pacientů s chřipkou typu H5N1. Úmrtnost u pacientů s H5N1 je až 50 %. Pacient má obvykle vážné respirační příznaky a vyžaduje ventilační podporu. Mezi nežádoucí účinky oseltamiviru patří i ty neurologické (např. delirium, bolesti hlavy). Příkladem méně závažného nežádoucího účinku může být například nevolnost.



Příklad 2. Řazení výstupů podle jejich důležitosti pro posouzení efektivity léků snižujících hladinu fosfátů u pacientů s renálním selháním a hyperfosfatemií.



Příklad 3. Přehodnocení relativní důležitosti výstupů

Jako ukázka může sloužit třeba problematika screeningu aneurysmatu abdominální aorty. Zpočátku bude panel KDP považovat vliv screeningu na úmrtnost z jakékoliv příčiny (all-cause mortality) jako kritický výstup. Avšak z tabulky důkazů vyplyne, že screening snižuje je mortalitu jen pro některé příčiny (cause-specific mortality), nikoliv však úmrtnost z jakékoliv příčiny. Snížení úmrtnosti jen z některých příčin může být považováno za dostatečně silný argument pro podporu screeningu, i když nebyl prokázán efekt na úmrtnost z jakékoliv příčiny. Mortalita z jakékoliv příčiny se tím pádem stane méně relevantní a přestane být pro tvůrce KDP kritickým výstupem.

Relativní důležitost výstupů hraje roli v posouzení celkové kvality důkazů. Při tomto procesu je nutné brát v potaz, zda je výstup kritický, nebo pouze důležitý (viz. podkapitola 3.2.10 Souhrn a klasifikace kvality vědeckých důkazů dle přístupu a metodiky GRADE). Tato kategorizace důležitosti výstupů se využívá i při zvažování zdravotních benefitů a rizik jednotlivých intervencí při formulaci konkrétních doporučení (viz. podkapitola 3.2.13 Tvorba doporučení dle GRADE).

Jen výstupy hodnocené jako kritické (pořadí 7–9) jsou primárními faktory ovlivňujícími konkrétní doporučení a budou použity při stanovení kvality důkazu podporujícího toto doporučení.

Tabulka 4: Kroky k určení relativní důležitosti výstupů

Krok	Co	Proč	Jak	Důkaz
1	Předběžná kategorizace výstupů: kritický; důležitý, ale nikoli kritický; nebo omezeného významu pro rozhodovací proces.	Zaměřit pozornost na ty výstupy, které jsou po předběžném zhodnocení důkazů považovány za nejdůležitější a budou případně zásadní pro řešení či objasnění neshod.	Provést systematické review literatury. Požádat členy panelu KDP, pacienty a veřejnost o identifikaci důležitých výstupů a diskuzi o nich z jejich perspektivy.	Ideálně by měla být tato hodnocení podpořena systematickým review zaměřeným na to, co považuje cílová populace KDP za kritické/důležité výstupy. Lze též využít kolektivních zkušeností členů panelu, pacientů a veřejnosti za využití transparentních metod pro jejich dokumentaci a posuzování (viz Santesso N et al, IJOBGYN 2012). Předchozí znalosti důkazů nebo, v ideálním případě, systematický přehled těchto důkazů by byly velmi užitečné.
2	Přehodnocení relativní důležitosti výstupů po přezkoumání důkazů.	Zajistit, aby byly zahrnuty důležité výstupy zjištěné na základě review, které nebyly původně zahrnuty, a aby byla přehodnocena relativní důležitost těchto výstupů s ohledem na dostupné důkazy.	Požádat členy panelu KDP (a případně i veřejnost či pacienty) o znovu-posouzení relativní důležitosti stávajících a nově identifikovaných výstupů.	Zkušenosti členů panelu a dalších zainteresovaných osob a systematické review efektů intervence.
3	Posouzení rovnováhy mezi žádoucími a nežádoucími zdravotními výstupy intervence.	Podporovat vytvoření doporučení a určit jeho sílu.	Požádat členy panelu KDP aby posoudili rovnováhu žádoucích a nežádoucích zdravotních výstupů s použitím souhrnu důkazů a s pomocí systému „od důkazu k rozhodnutí“ (evidence to decision framework).	Zkušenosti členů panelu KDP a dalších zainteresovaných osob, systematické review efektů intervence, důkazy o hodnotě, kterou cílová populace přikládá klíčovým výstupům (jsou-li relevantní a dostupné) a ekonomické analýzy (jsou-li relevantní a dostupné).

Vliv perspektivy

Důležitost výstupů se bude pravděpodobně lišit na základě dotazovaného publika. Různé výstupy budou mít různou důležitost pro pacienta, lékaře, nelékařského zdravotnického profesionála, a ještě jinou pro politika. Také kulturní rozmanitost bude často ovlivňovat relativní důležitost výstupů, zejména při tvorbě KDP pro mezinárodní publikum.

Panely KDP musí rozhodnout, jakou perspektivu budou brát při tvorbě KDP v potaz. I když se různé panely mohou rozhodnout pro různé perspektivy (např. z pohledu jednotlivých pacientů nebo z pohledu zdravotnických systémů), relativní důležitost, která je kladena na výstupy v oblasti zdraví, by měla odrážet perspektivu osob, které jsou jimi nejvíce postiženy. Tedy pokud jsou cílovými skupinami pro toto KDP lékaři a pacienti, obecně by měla být preferována perspektiva pacienta.

Výše uvedené tedy pouze potvrzuje, že je velmi důležité, aby byl panel KDP dostatečně široký, opravdu multidisciplinární a zahrnoval všechny relevantní stakeholdery.

Zprostředkované (zástupné či náhradní) výstupy

Nežřídká zůstávají výstupy, které jsou zásadní pro pacienty, neprozkoumány. Jsou-li důležité výstupy relativně málo časté nebo se vyskytují po dlouhou dobu, tak se často tvůrci studií rozhodnou tyto výstupy měřit zprostředkovanými (náhradní/zástupné, angl. – surrogate) výstupy.

Tvůrci KDP by měli tyto **zprostředkované výstupy posuzovat pouze v případě, že chybí důkazy o populačně významných výstupech**. V takovém případě by měli specifikovat populačně významné výstupy a poté určit ty zprostředkované, které použijí k nahrazení těchto důležitých. Tvůrci KDP by neměli uvádět zprostředkované výstupy jako samostatné ukazatele nějakého jevu. Nutnost využití zprostředkovaného výstupu při tvorbě doporučení může nakonec vést ke snížení kvality důkazů z důvodu nepřímosti (viz podkapitola 3.2.9 Souhrn a klasifikace kvality vědeckých důkazů dle přístupu a metodiky GRADE).

Výstupy vybrané panelem KDP by měly **být zahrnuty do tabulky důkazů, i když důkazy o nich nejsou dostupné** (viz podkapitola 3.2.10 Souhrn vědeckých důkazů). Graficky se toto vyjádří prázdným řádkem v tabulce důkazů, což informuje uživatele KDP o možných nedostatcích v dosavadním výzkumu.

3.2.8. Vyhledávání a kritické hodnocení systematických review

Jak bylo uvedeno výše, KDP by měl být založen na kvalitních systematických review. Účelem této fáze je vyhledat relevantní systematická review vzhledem k formulovaným guideline (klinickým) otázkám a kriticky zhodnotit jejich metodologickou kvalitu pomocí standardizovaných nástrojů.

Vyhledávání systematických review

Vyhledávací strategii lze vytvořit překlopením guideline (klinických) otázek, respektive jejich elementů PICO do senzitivní strategie, která umožní identifikovat všechny potencionálně relevantní systematická review. K samotnému vyhledávání je vhodné použít platformu EPISTEMONIKOS, která umožňuje vyhledávat existující systematická review zároveň v deseti databázích zahrnujících:

- Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)
- JBI Database of Systematic Reviews and Implementation Reports
- The Campbell Collaboration online library
- Pubmed
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)
- EMBASE
- CINAHL (The Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature)
- PsycINFO
- LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud)
- EPPI-Centre Evidence Library

Hodnocení relevance identifikovaných systematických review

Hodnocení relevance identifikovaných systematických review (obecně i všech typů studií) má dvě základní fáze:

a) Screening/Analýza NÁZVU A ABSTRAKTU

První fáze hodnocení relevance vyhledaných vědeckých důkazů je založena na analýze jejich názvu a abstraktu (Higgins, 2014) ke stanovené klinické otázce/otázkám, respektive k zahrnovacím a vylučovacím kritériím ve formátu PICO. Hledá se tedy nejprve v názvu a pak v abstraktu identifikovaného systematického review elementy PICO formulované guideline otázky. V průběhu této fáze mohou nastat tři následující situace:

- i. **Relevantní systematické review:** Všechny elementy PICO v názvu a abstraktu vyhledaného systematického review se shodují s formulovanou klinickou otázkou/otázkami a PICO. Vědecký důkaz je tedy relevantní, jedná se o ideální situaci, v níž je možné vynechat druhou fázi hodnocení relevance vědeckého důkazu na základě plného textu.
- ii. **Potenciálně relevantní vědecký důkaz:** V názvu a abstraktu nejsou jasně a přesně specifikované všechny elementy PICO, nebo v některých případech není abstrakt k dispozici, a dle názvu není možné zhodnotit, zda je systematické review relevantní. Pokud jedna z těchto dvou situací nastane, musí se vyhledat plný text a přejít k druhé fázi hodnocení relevance.
- iii. **Nerelevantní vědecký důkaz:** PICO ve vyhledaném systematickém review se neshoduje se specifikovaným PICO a klinickou otázkou/otázkami. V tomto případě literární zdroj není relevantní a může se vyřadit (Klugarová, 2015).

b) *Screening/Analýza PLNÉHO TEXTU/FULL TEXT*

Druhá fáze zahrnuje hodnocení potenciálně relevantních systematických review na základě screeningu plného textu. Zde musí padnout jednoznačné rozhodnutí o zařazení, nebo vyřazení vědeckého důkazu.

Kritické hodnocení metodologické kvality systematických review

Pokud je identifikováno relevantní systematické review vzhledem ke guideline (klinické) otázce/otázkám v rámci tvorby KDP, je potřebné provést nejprve kritické hodnocení jeho metodologické kvality pomocí standardizovaného nástroje. Kritické hodnocení by měli nezávisle na sobě provádět minimálně 2 hodnotitelé. Pro kritické hodnocení systematických review existuje celá řada nástrojů a způsobů. Mezi nejčastěji používané a doporučované nástroje patří checklist vyvinutý Joanna Briggs Institute (JBI), který s drobnými nuancemi umožňuje kriticky hodnotit většinu typů systematických review, včetně kvalitativních a různých designů kvantitativních systematických review (Aromataris et al., 2014). Hodnotící nástroj obsahuje 11 otázek, přičemž každá otázka z nich by měla být zodpovězena „ano“, „ne“ nebo „nejasně“. Tento standardizovaný hodnotící nástroj byl přeložen do českého jazyka a včetně návodu k jeho použití tvoří součást „PŘÍLOH Metodických postupů pro vytvoření a posuzování nově vytvořených KDP“ (viz Příloha 3 dostupná z: <https://kdp.uzis.cz/res/file/metodika/metodicke-postupy-vytvoreni-posuzovani-kdp-prilohy.pdf>).

Jestliže se jedná o kvalitní systematické review, je ještě třeba zhodnotit jeho aktuálnost. V případě aktuálního systematického review je možno jeho výsledky rovnou použít jako podklad tvorby KDP. Pokud je kvalitní, ale není aktuální, je nutné udělat up-date systematického vyhledávání, při němž lze čerpat z vyhledávací strategie daného systematického review a v případě potřeby ji doplnit či upravit. Nové identifikované primární studie projdou procesem třídění z hlediska relevance a kritického hodnocení jejich metodologické kvality pomocí standardizovaného nástroje dle designu studie (podrobněji uvedeno níže v kapitole 3.1.9.). Pokud nebylo nalezeno žádné systematické review, nebo jen nekvalitní, jehož výsledky nejsou validní, a nelze jej tedy použít, je nezbytné vytvořit nové a kvalitní systematické review.

3.2.9. Tvorba systematických review v případě, že neexistují žádná relevantní a kvalitní systematická review

Tým tvůrců KDP by měl ve spolupráci s multidisciplinárním panelem KDP tvořit svá doporučení na základě syntézy nejlepších dostupných vědeckých důkazů relevantních ke klinické otázce, tzn. na základě systematických review. V případě, že neexistují žádná kvalitní systematická review, musí tým vytvořit nová. Pro tvorbu KDP je ve většině případů potřeba vytvořit více systematických review, respektive každou klinickou (guideline) otázku standardně zodpoví jedno systematické review. Systematická review, která tvoří podklad KDP, by měla syntetizovat vědecké důkazy vztahující se jak ke všem výstupům důležitým pro pacienty, tak i k hodnotám, které pacienti na tyto výstupy kladou.

Definice systematického review

Systematické review (SR) představuje sekundární typ studie a je v rámci úrovně neboli tzv. „pyramidy“ vědeckých důkazů hodnoceno jako nejvýznamnější a nejhodnotnější typ studie (Glasziou, Irwig, Bain, & Colditz, 2001; Gough, Oliver, & Thomas, 2012; Higgins & Green, 2008; JBI, 2014; Littell, Corcoran, & Pillai, 2008; Moher, Tetzlaff, Tricco, Sampson, & Altman, 2007; Thomas, Harden, & Newman, 2012). V odborné literatuře je také lze nalézt pod klíčovými slovy „evidence synthesis“, „meta-analysis“, „meta-synthesis“ či „secondary research“. Nicméně ne všechny z výše uvedených pojmů jsou synonyma, některé z nich jako např. meta-analýza či meta-syntéza představují pouze finální kroky procesu tvorby systematického review. Podrobnější vymezení pojmu systematické review a především specifika ve srovnání s ostatními designy studií a literárních zdrojů je prezentováno v české monografii „Systematická review ve zdravotnictví“ (Klugar, 2015).

Systematické review pomocí kombinace dat, která získává vyčerpávajícím vyhledáváním publikovaných i nepublikovaných vědeckých důkazů, zvyšují konzistenci výsledků (tím, že zvyšují sílu výsledků). Mnoho primárních studií je příliš malých na to (co do počtu probandů, míst poskytování apod.), aby mohly prokázat důležitý klinický účinek (nemají dostatečnou sílu). Syntézou důkazů ze všech studií, které odpovídají na stejnou klinickou otázku, lze značně podpořit statistickou, klinickou či významovou sílu. Navíc, pokud systematické review ukazuje podobný trend i přes odlišnosti místa, zázemí, designu a provedení zahrnutých primárních studií, přináší důkaz o robustnosti a přenositelnosti takového výsledku do dalších míst a zázemí. Systematická review samozřejmě „nemíchají hrušky a jablka“, všechny proměnné jsou hodnoceny zvlášť a syntetizovány jsou pouze vědecké důkazy s vysokou homogenitou.

Nejprve je třeba zmínit, že v současné době existuje celá řada metodologií a přístupů k tvorbě systematického review, které vycházejí ze specifík různých typů systematických review (např. účinnost, diagnostická přesnost, prognostická, etiologická, kvalitativní atd.). Nicméně aby obecně review mohlo být označeno za „systematické“ musí splňovat minimálně náležitosti „Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA Statement“ zjednodušeně doporučený postup publikování systematických review – PRISMA (dále jen PRISMA doporučení) (Moher, Liberati, Tetzlaff, Altman, & Group, 2009). Nejvyšší systematická review jsou tvořena pod záštitou celosvětových lídrů v oblasti EBHC, kterými jsou Cochrane collaboration, Joanna Briggs Institute, Campbell collaboration atd. Všechny tyto organizace trvají na dodržení velmi rigidního postupu tvorby systematického review dle jimi vytvořených metodik tvorby na základě a rozšířením PRISMA doporučení, jako např. „Cochrane Handbook for Systematic Reviews“ (Higgins, 2014), „Joanna Briggs Institute Reviewer's Manual“ (JBI, 2017) atd.

Tvorba protokolu systematického review

Každé systematické review by mělo být dle PRISMA i metodologického přístupu JBI a Cochrane založeno na publikovaném či zveřejněném protokolu systematického review. Protokol představuje podrobný plán všech kroků a procesů, ze kterých sestává systematické review. Tzn. formulovanou review otázku, specifikaci zahrnovacích a vylučovacích kritérií, vyhledávací strategii, popis kritického hodnocení relevantních vědeckých důkazů, extrakci a syntézu dat.

Review otázka

Princip formulace review otázky je shodný s formulací klinické otázky obecně či guideline otázky popsané v podkapitole 3.2.6. Jak je uvedeno výše, jedno systematické review obvykle odpoví na jednu otázku.

Vylučovací a zahrnovací kritéria

Ke specifikaci vylučovacích a zahrnovacích kritérií se používá nástroj PICO v různých variantách dle typu systematického review, respektive typu review otázky, již se dané systematické review zabývá.

Základní podoba nástroje PICO (pacient, intervence, komparace a výstupy [z anglického „*Outcomes*“]) se používá k formulaci intervenčních otázek, a tedy při tvorbě intervenčního systematického review, které porovnává účinnost různých léčebných a terapeutických postupů. Podrobný popis a příklad použití základní podoby nástroje PICO při formulaci intervenční otázky je vysvětlen v podkapitole 3.2.6 a tabulce 3.

V případě diagnostických systematických review se používá akronym PIRD (pacient, indexní test, referenční test, diagnostika). Pokud se tvoří etiologické systematické review, pak je to akronym PEO (pacient, expozice a výstupy). V případě kvalitativního systematického review jsou zahrnovací a vylučovací kritéria specifikována pomocí další varianty nástroje PICO, a to PICo (Pacient, sledovaný fenomén [z anglického „*phenomena of Interest*“] a kontext [z anglického „*Context*“]). Typy klinických otázek jsou podrobněji popsány v monografii Marečková, Klugarová et al. (2015) a JBI Reviewer's Manual (JBI, 2017).

Vyhledávací strategie

Cílem vyhledávací strategie je nalézt všechny relevantní zdroje publikované na dané téma. Toho je možné dosáhnout vyčerpávající, dobře a promyšleně postavenou systematickou vyhledávací strategií. V současné době existuje více než 400 různých databází a platforem, ve kterých lze vyhledávat. Více než 100 se jich zabývá nebo alespoň dotýká problematiky zdravotnictví (viz tabulka 6). ***Na tomto místě nelze jednoduše doporučit, jaké všechny databáze by se měly prohledávat, to samozřejmě také záleží na druhu review otázky. Celá řada databází a platforem se také překrývá.*** Důležité však je postavit takovou vyhledávací strategii, která bude schopna identifikovat relevantní jak publikované, tak nepublikované zdroje. Dále pak je nezbytně nutné adaptovat vyhledávací strategii na různé typy databází. Vyhledávací strategii, která byla vytvořena pro MEDLINE nelze použít například pro

SCOPUS. Tvorba vyhledávací strategie a samotné vyhledávání v databázích je dalším naprosto zásadním a poměrně náročným krokem tvorby KDP. **Každé systematické review může být pouze tak dobré, jak dobrá je jeho vyhledávací strategie.** To je také důvodem proč i zkušení autoři KDP mají v týmech zkušené knihovníky.

Světoví lídři v tvorbě systematických review používají třístupňovou vyhledávací strategii. Kdy **první stupeň** zahrnuje iniciální vyhledávání dle klinické otázky a zahrnovacích kritérií, klinická otázka je takzvaně transformována do vyhledávací strategie (viz tabulka 5). V této fázi se „ladí“ senzitivita a specificita vyhledávací strategie. Podrobněji o vyhledávání v českém jazyce pojednává (Klugarová, 2015).

Tabulka 5: Transformace review otázky do vyhledávací strategie (upraveno dle Klugarová (2015); Klugarová, Klugar, Mareckova, and Hajek (2015))

U pacientů po kraniotraumatu (P), je hyperbarická oxygenoterapie (I) efektivnější ve srovnání se standardní léčbou (C) z hlediska úmrtnosti (O)?			
P	I	C	O
Craniotrauma	hyperbaric oxygen therapy	standard regimen	mortality
OR	OR	OR	OR
traumatic brain injury	hyperbaric oxygen	intensive care	cognitive-behavioral functions
OR	OR	regimen	functions
head injury	hyperbaric oxygen	OR	OR
OR	treatment	normobaric oxygen	cerebral perfusion pressure
traumatic cerebral lesion	OR		OR
OR	hyperbaric chamber		GCS
traumatic brain lesion			
	AND	AND	AND

Druhý stupeň vyhledávání zahrnuje dokončení tvorby vyhledávacích strategií pro zdroje publikovaných i nepublikovaných studií na základě rozšíření klíčových slov z iniciálního vyhledávání.

Ve třetím stupni se ručně projdou referenční seznamy relevantních studií za účelem zjistit, jestli některá relevantní práce nebyla přehlédnuta, či kvůli nedostatečné indexaci nemohla být nalezena.

V rámci protokolu systematického review musí být kromě plánu třístupňové vyhledávací strategie také specifikováno, jestli má vyhledávací strategie nějaké limity a omezení. Nejčastější jsou to jazykové limity a limity počátečního data vyhledávání. Samozřejmě vždy záleží na konkrétní klinické otázce, ale optimální je z hlediska jazyka vyhledávání nelimitovat, třeba jen na abstrakt publikovaný v anglickém jazyku. Nicméně bude-li plný text v jiném

jazyce, je vhodné zajistit jeho přeložení. Limitace počátečního data vyhledávání má opodstatnění jenom v případě, kdy se například nějaký konkrétní lék začal používat až od jistého roku, kupříkladu 1998. Nutné je také uvést klíčová slova, která budou použita pro vyhledávání, avšak lepší je doložit schéma vyhledávací strategie například tak, jak je tomu v tabulce 4 (Higgins, 2014; JBI, 2014; Shamseer et al., 2015).

Tabulka 6: Ukázka vybraných databází v oblasti zdravotnictví (Klugarová, 2015)

Bibliographia medica Českoslovaca	
BMČ je národní registrující bibliografie, která v odvětví lékařství a zdravotnictví od roku 1947 zachycuje veškeré odborné články, knihy, statě, referáty a další literaturu vydávanou na území České republiky a práce českých autorů vydané v zahraničí. Do roku 2001 byla její součástí i lékařská literatura vycházející na Slovensku (nyní samostatná databáze Bibliographia Medica Slovaca).	
The Biomedical & Life Sciences Collection	
Unikátní animovaná audiovizuální databáze přednášek předních světových specialistů z oborů biomedicíny a přírodovědy. Každá z přednášek je doplněna o pracovní materiál v PDF formátu, který mohou studenti využít pro své poznámky.	
BMJ Journals Online Collection	
Kolekce časopisů z oblasti klinické medicíny, např. vnitřní lékařství, pediatrie, oftalmologie, sportovní lékařství, urgentní a úrazová medicína, kardiologie, neurologie, klinická patologie, epidemiologie, genetika, etika, medicína založená na důkazu aj.	
CINAHL Complete	
CINAHL (Cumulative Index of Nursing and Allied Health Literature) Complete je databáze zaměřená na literaturu z oblasti ošetrovatelství a pomocných zdravotnických oborů. Obsahuje bibliografické záznamy z 5 000 časopisů, přičemž pro více než 1 300 časopisů jsou dostupné i full-texty článků. Retrospektiva zpracování sahá u některých časopisů až do roku 1937.	
Dynamed	
Informační zdroj určený pro využití v klinické praxi, který zahrnuje běžná i vzácná onemocnění, symptomy či léky. Témata jsou zpracována s ohledem na nejlepší dostupné důkazy podle přístupu EBM (klinické studie, systematická review, metaanalýzy) tak, aby pomáhala nalézt odpověď na problémy, s nimiž se setkávají lékaři při péči o pacienta.	
EBM Reviews	
Významný zdroj informací pro medicínu založenou na vědeckých důkazech. Obsahuje např. tyto subdatabáze: Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials, ACP Journal Club či Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE).	
EMBASE	
Druhá největší medicínská databáze obsahující více než 32 miliónů záznamů o člancích v cca 8 500 mezinárodních lékařských časopisech z více než 95 zemí s retrospektivou od roku 1947. Větší důraz je proti Medline kladen na farmakologii a jsou zde více zastoupeny evropské lékařské časopisy.	
Medline	
Nejstarší bibliografická databáze. Producentem je The National Library of Medicine a při indexaci se používá tezaurus Medical Subject Headings (MeSH). Uživatelé mají přístup k přes 23 miliónům článkům psaných ve více než 40 jazycích a publikovaných v cca 5 600 biomedicínských a přírodovědných časopisech. Retrospektiva je až do r. 1946 a 80 % záznamů je opatřeno anglickými abstrakty.	
NursingOvid	
Bibliografická databáze obsahuje bibliografické záznamy i full-texty pro ošetrovatelský a zdravotní personál. Pro indexaci je použit Ovid Nursing Subject Thesaurus obsahující termíny včetně praktické	

diagnostiky, stavu pacienta, léčby atd. Je vhodný pro praxi, vzdělávání, výzkum a správu, nabízí vysoce kvalitní a aktuální informace důležité pro každodenní práci.	
TripDatabase	
Trip (Turning Research into Practice) je databází, jejíž primární funkcí je pomoci zdravotnickým profesionálům najít nejlepší dostupné vědecké důkazy, aby byli schopni pacientům poskytnout nejlepší péči.	
UpToDate	
Expertní klinická databáze, která obsahuje přes 11 000 zpracovaných témat z 25 lékařských oborů. Databáze je aktualizována čtvrtletně.	

Hodnocení relevance vyhledaných vědeckých důkazů

Hodnocení relevance v rámci systematických review musí být provedeno vždy nezávisle dvěma autory SR. Při nesouhlasu musí oba dojít ke konsenzu, nebo požádat přidruženého autora. Tím se předchází chybám a subjektivnímu zkreslení (Higgins, 2014). Proces hodnocení relevance je podrobně popsán v podkapitole 3.2.8.

Hodnocení kvality/Kritické hodnocení

Kritické hodnocení studií je dalším důležitým krokem v procesu tvorby nového systematického review. Cílem kritického hodnocení je vyřadit studie, které jsou nebo mohou být zatíženy systematickou chybou (zkreslením) nebo zavádějícími faktory (bias, confounding). V protokolu systematického review je nutné uvést postup při kritickém hodnocení studií. Tato činnost musí být také zdvojnásobena. Hodnotit studie tedy musí minimálně dva nezávislí autoři systematického review, kteří při rozdílech musí dojít ke konsenzu, anebo přizvat třetího autora, který rozhodne. Dále musí být uvedeno, jaké nástroje kritického hodnocení autoři použili. Opět zde existuje celá řada standardizovaných nástrojů, vhodné je použít standardizované nástroje JBI nebo Cochrane, které jsou v českém jazyce dostupné v publikaci Klugar (2015).

Extrakce dat

Cílem extrakce dat je v kvalitních studiích identifikovat a extrahovat relevantní data, která budou následně syntetizována. Pro extrakci dat také existuje celá řada standardizovaných nástrojů, vhodné je použít JBI nebo Cochrane extrakční formuláře. Primární zahrnuté studie mohou mít několik výstupů, avšak měla by být extrahována pouze data, která jsou relevantní vzhledem k review otázce. Použití nástrojů i to, jaká data se extrahují, záleží samozřejmě na typu vědeckých důkazů, které jsou zpracovávány. Níže jsou ukázky pro kvalitativní a kvantitativní vědecké důkazy. V protokolu systematického review musí být také uvedeno, jak budou autoři postupovat v případě, kdy v primárních studiích budou data nutná k syntéze chybět. Standardním postupem je v takovém případě oslovit autory primární studie a požádat

je o doplnění dat. Jinak studie nemůže být zahrnuta do syntézy. Pro prevenci náhodné chyby by měla být data extrahována nezávisle dvěma autory SR (Higgins, 2014; JBI, 2014).

Syntéza dat

V protokolu systematického review musí být podle typu vědeckých důkazů popsán také plánovaný výstup syntézy dat. Syntéza kvantitativních dat může být jak statistická (meta-analýza), tak narativní nebo provedena pomocí kontingenčních tabulek, a to když kvůli vysoké heterogenitě dat například meta-analýza není možná.

Ačkoli v průběhu přípravy protokolu systematického review autoři přesně neví, jaká data budou extrahovat, a zda bude možné provést meta-analýzu, vzhledem k review otázce a zaměření systematického review je většinou možné předpokládat, jaký typ dat se bude extrahovat. Konkrétní postup pro kvantitativní a kvalitativní data je uveden níže (Higgins, 2014; JBI, 2014).

Součástí protokolu SR je též vyjádření ohledně střetu zájmů, poděkování a referenční seznam.

Tvorba plného systematického review

Samotná tvorby systematického review by měla probíhat dle plánu, respektive protokolu systematického review. Každá sebemenší změna musí být v plném textu review dostatečně zdůvodněna.

Název systematického review a review otázka musí zůstat stejné jako v protokolu systematického review.

Metodika

Jak je napsáno již výše, při tvorbě systematického review by pracovní tým měl postupovat dle publikovaného či zveřejněného protokolu systematického review. Tudiž popis metodiky, až na změnu času budoucího na minulý, by se příliš lišit neměl a veškeré provedené kroky musí být transparentně prezentovány. Například vyhledávací strategii ze všech zdrojů je nutné přiložit formou tabulky (Klugar, 2015).

Výsledky systematického review

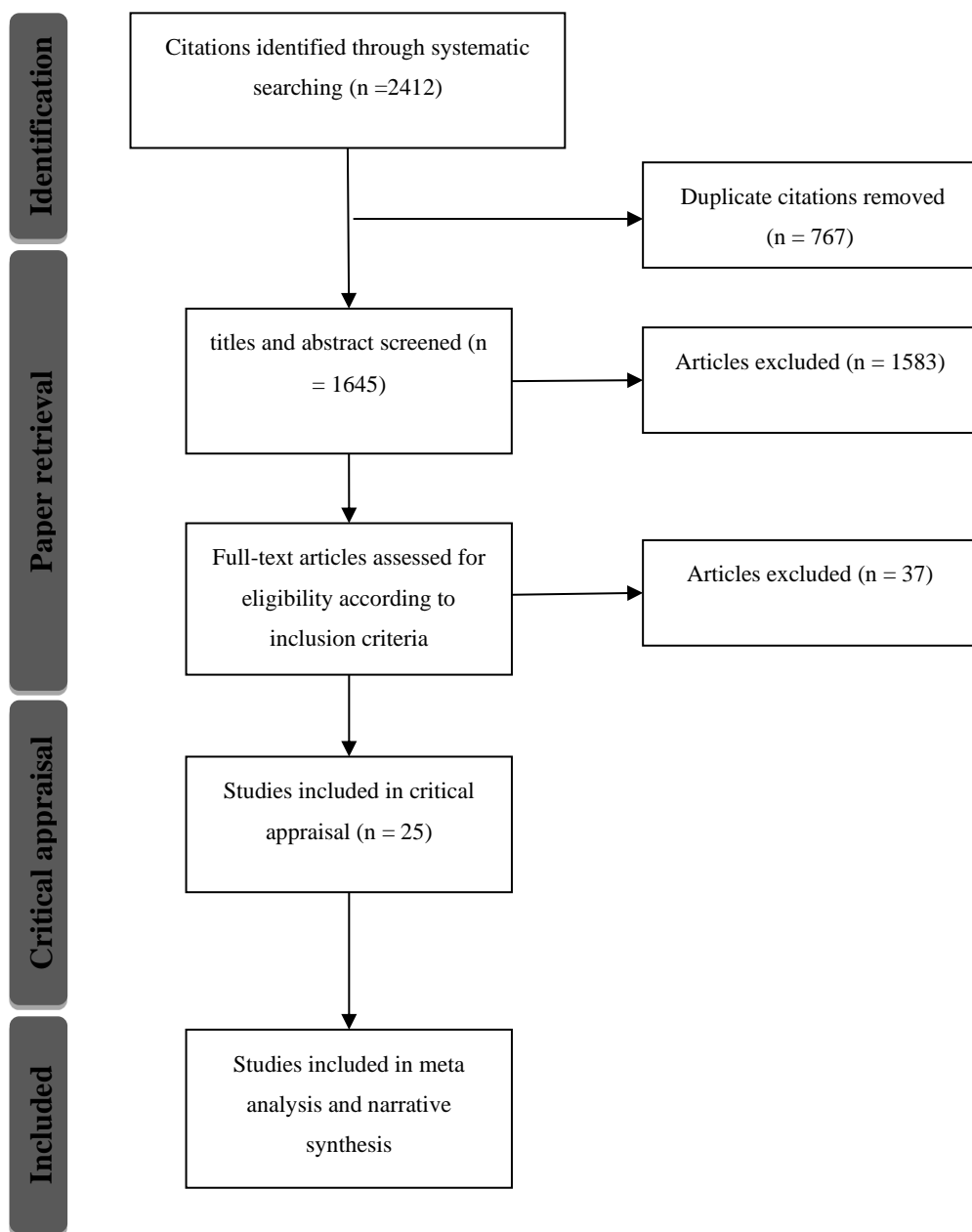
Výsledky vyhledávání

Zde by mělo být uvedeno, kolik studií bylo vyhledávací strategií nalezeno, včetně toho, kolik studií bylo vyřazeno a zařazeno. Popis výsledků by měl být doprovázen vývojovým diagramem, viz obrázek 5, který je záměrně ponechán v anglickém jazyce a je z existujícího systematického review (Klugar et al., 2015). Vývojový diagram by měl obsahovat:

- Počet studií, které byly nalezeny.
- Počet duplikátů, které byly vyloučeny.
- Počet studií, které byly vyloučeny po screeningu názvu a abstraktu.
- Počet studií, které byly vyloučeny po screeningu plného textu.
- Počet studií, který byly kriticky hodnoceny.
- Počet studií, které byly zahrnuty pro syntézu dat.

U studií, které byly vyloučeny na základě kritického hodnocení, musí být udán důvod takového vyloučení, to je většinou součástí příloh systematického review (JBI, 2014; Moher et al., 2009).

Obrázek 5: Příklad vývojového diagramu zahrnutých studií (upraveno dle (Klugar et al., 2015; Moher et al., 2009))



Výsledky kritického hodnocení

Tato část by měla sumarizovat celkovou kvalitu vyhledaných studií. Měla by uvést, kolik studií bylo vyloučeno a proč. Také by zde mělo být řečeno, zda v zahrnutých studiích byly nějaké problémy z hlediska kvality. Pokud ano, tak je třeba popsat, jaké tyto problémy konkrétně byly. Dále je potřeba doplnit tabulku, v níž jsou uvedené zahrnuté studie a jsou ukázány výsledky každé studie vzhledem k položkám hodnotícího nástroje. Zde také příklad ze systematického review tabulka 7.

Tabulka 7: Příklad výsledku kritického hodnocení

Studie	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10
Niemela, R., Huotari, M. L., Kortelainen, T., 2012	U	Y	Y	Y	Y	Y	U	Y	N	Y
Nilsson, Ingeborg, Lundgren, Anna Sofia, Liliequist, Marianne, 2012	U	Y	Y	Y	Y	N	N	Y	Y	Y
Sixsmith, J., Sixsmith, A., Fange, A. M., Naumann, D., Kucsera, C., Tomsone, S., Haak, M., Dahlin-Ivanoff, S., Woolrych, R., 2014	U	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y
Tanner, Denise, 2007	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Torres, Sandra & Hammarström, Gunhild, 2009	N	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	N	Y
Tulle, Emmanuelle & Dorrer, Nika, 2012	N	Y	Y	Y	Y	N	N	Y	N	Y
Tzanidaki, D. & Reynolds, F., 2011	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Carlsson, M. Berg, S. Wenestam, C. G., 1991	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	U	N/A
Deeming, C., 2009	U	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	U	Y
Haak, M., Fange, A., Iwarsson, S., Ivanoff, S. D., 2007	U	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y
Helvik, Anne-Sofie, Iversen, Valentina Cabral, Steiring, Randi, Hallberg, Lillemor R. M., 2011	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y
Kavcic, Matic, 2010	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	Y	U	Y
Horder, Helena M., Fran, din, Kerstin, Larsson, Maria E. H., 2013	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Craciun, Catrinel, 2012	Y	Y	Y	Y	Y	Y	U	Y	U	Y
%	28	100	100	100	100	50	57	100	50	100

Legenda: Y – Yes, N – No, U – unclear, N/A – not applicable

Výsledky extrakce dat

V této části by měly být v logickém sledu vzhledem k zaměření systematického review a review otázce/otázkám uvedeny extrahované výsledky jednotlivých studií. Prezentována by vždy měla být citace primární studie a výsledky by měly korespondovat s review otázkou. Pokud má systematické review více podotázek nebo více výstupů, je vhodnější, když jsou výsledky jednotlivých studií podle toho strukturovány. V příloze systematického review by potom měla být uvedena data extrahovaná z primárních studií (JBI, 2014; Klugar, 2015; Shamseer et al., 2015).

Výsledky syntézy dat

Výsledky syntézy dat se velmi liší podle typu systematického review. Podrobnější informace k syntéze dat je možné dohledat v monografii Klugar (2015) a guidech pro tvorbu systematických review vytvořených JBI a Cochrane (Higgins, 2014; JBI, 2017).

Příklad struktury systematického review znázorňuje tabulka 8.

Tabulka 8: Struktura plného systematického review

Název systematického review	
Review otázka	
Východiska	
Metodika	<ul style="list-style-type: none">• <i>Vylučovací a zahrnovací kritéria</i>• <i>Vyhledávací strategie</i>• <i>Hodnocení relevance vyhledaných vědeckých důkazů</i>• <i>Hodnocení kvality/Kritické hodnocení</i>• <i>Extrakce dat</i>• <i>Syntéza dat</i>
Výsledky systematického review	<ul style="list-style-type: none">• <i>Výsledky vyhledávání</i>• <i>Výsledky kritického hodnocení</i>• <i>Výsledky extrakce dat</i>• <i>Výsledky syntézy dat</i>
Diskuse	
Závěry	
Implikace pro praxi	
Implikace pro další výzkum	
Střet zájmů	
Poděkování	
Referenční seznam	
Přílohy	

3.2.10. Souhrn vědeckých důkazů dle přístupu a metodiky GRADE

Přístup GRADE (*The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) umožňuje třídít vědecké důkazy, hodnotit jejich kvalitu a tvořit doporučení (Atkins et al., 2004; Guyatt, Oxman, Kunz, Vist, et al., 2008; Guyatt, Oxman, Vist, et al., 2008).

Shrnutí vědeckých důkazů představuje pro tvůrce KDP klíčový mezník v procesu tvorby samotného doporučení. Jak je již zmíněno výše, každé doporučení by mělo být založeno na syntéze nejlepších dostupných vědeckých důkazů odpovídajících na klinickou (guideline) otázku – neboli na kvalitním systematickém review. V předchozích kapitolách bylo vysvětleno, jakým způsobem identifikovat a kriticky zhodnotit metodologickou kvalitu existujícího systematického review (viz podkapitola 3.2.8) a v případě, že žádné neexistuje, jeho vlastní tvorbu (viz podkapitola 3.2.9). Výsledky kvalitních a recentních systematických review jsou prezentovány pomocí „*evidence tables*“ neboli důkazních tabulek. Důkazní tabulky umožňují transparentně prezentovat kvalitu dostupných důkazů, včetně zdůvodnění přiřazení určitého stupně kvality vědeckých důkazů i samotné rozhodnutí na základě jejich kvality a současně účinnost alternativní intervence či strategie ve vztahu ke sledovaným výstupům. Důkazní tabulky navíc umožňují všem relevantním stakeholderům, v tomto případě členům multidisciplinárního panelu daného KDP, se aktivně zapojit do fáze tvorby doporučení (Schünemann, Brožek, Guyatt, & Oxman, 2013).

Při tvorbě KDP se dle metodiky GRADE používají dva typy důkazních tabulek:

- i. „GRADE evidence profile“ neboli profil důkazu
- ii. „*Summary of findings table*“ neboli tabulky souhrnu zjištění

„*GRADE evidence profile*“ neboli profil důkazů

Profil důkazů obsahuje podrobné informace o hodnocení kvality každého vědeckého důkazu a shrnutí jeho výsledků ve vztahu ke sledovaným výstupům. Profil důkazů umožňuje multidisciplinárnímu panelu učinit finální rozhodnutí založené na kvalitě daného důkazu. Jak zhodnotit kvalitu vědeckých důkazů je uvedeno v následující kapitole (viz podkapitola 3.2.11).

Profil důkazů je užitečný především pro prezentaci vědeckých důkazů, na základě kterých jsou formulována doporučení v rámci KDP. Zároveň však velmi transparentně dokumentuje samotný proces klasifikace vědeckých důkazů dle přístupu GRADE (viz tabulka 9).

Profil důkazů je ve většině případů prezentován v podobě tabulky, která zahrnuje:

- i. Seznam všech relevantních výstupů v rámci konkrétní klinické (guideline) otázky.

- ii. Počet zahrnutých studií a jejich design.
- iii. Klasifikaci vědeckých důkazů na základě faktorů snižujících či zvyšujících jejich kvalitu (viz podkapitola 3.2.11).
- iv. „*Assumed risk*“ – předpokládané riziko, které měří typické zatížení výstupů chybou.
- v. „*Corresponding risk*“ – korespondující riziko představuje riziko výstupu u léčených/exponovaných osob na základě relativní velikosti účinnosti a předpokládaného rizika.
- vi. Relativní účinnost: V případě dichotomických výstupů tabulka uvádí „*relative risk*“ – relativní riziko (RR), „*odds ratio*“ – poměr šancí (OR) či „*hazard ration*“ – poměr rizik (HR).
- vii. Absolutní účinnost: V případě dichotomických výstupů tabulka uvádí počet méně či více událostí u léčené/exponované skupiny osob ve srovnání s kontrolní skupinou.
- viii. Úroveň spolehlivosti vědeckých důkazů obecně pro každý výstup na základě jejich kvality.
- ix. Hodnocení důležitosti každého výstupu.
- x. Poznámky v případě, že je potřeba vysvětlit některé položky.

Tabulka 9: Příklad „GRADE evidence profile“ neboli tabulky profilu důkazů

Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	multivesel PCI	culprit only PCI	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Mortality – long term												
4	randomised trials	serious ¹	not serious	not serious	serious ²	none	21/501 (4.2%)	35/478 (7.3%)	RR 0.63 (0.37 to 1.05)	27 fewer per 1000 (from 4 more to 46 fewer)	⊕⊕⊖ ⊖ LOW	CRITICAL
Reinfarction												

Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	multi-vessel PPCI	culprit only PPCI	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
4	randomised trials	serious ¹	not serious	not serious	serious ²	none	12/501 (2.4%)	32/478 (6.7%)	RR 0.37 (0.19 to 0.71)	42 fewer per 1000 (from 19 fewer to 54 fewer)	⊕⊕⊖ ⊖ LOW	CRITICAL
Revascularization												
4	randomised trials	serious ¹	not serious	not serious	not serious	none	38/501 (7.6%)	92/478 (19.2%)	RR 0.37 (0.26 to 0.53)	121 fewer per 1000 (from 90 fewer to 142 fewer)	⊕⊕⊕ ⊖ MODERATE	CRITICAL
Contrast Induced Nephropathy												
3	randomised trials	serious ¹	not serious	not serious	serious ²	none	4/49 (0.9%)	8/461 (1.7%)	RR 0.55 (0.16 to 1.89)	8 fewer per 1000 (from 15 fewer to 15 more)	⊕⊕⊖ ⊖ LOW	IMPORTANT

Evidence Profile: Multi-vessel PPCI compared to culprit only PPCI in patients with STEMI and multi-vessel coronary artery disease undergoing PPCI

Author(s): Veena Manja & Wojtek Wiercioch; reviewed and revised by Holger Schünemann

Date: 2015-03-09

1. Open label studies. Unclear randomization and allocation concealment in 3 of the 4 trials.
2. Confidence interval includes appreciable benefit and no benefit as well as harm, which may alter the recommendation or decision.
3. Wide confidence interval including potential relative risk reduction between 81% and 29% which may alter the recommendation or decision in the context of plausible harms.

„Summary of findings table“ neboli tabulky souhrnu zjištění

„Summary of findings table“ (SoF) představují souhrn zjištění včetně klasifikace kvality vědeckého důkazu pro každý výstup ve velmi jednoduché a stručné podobě. SoF jsou svojí jednoduchostí určeny širšímu spektru čtenářů a koncových uživatelů. V rámci tvorby KDP poskytují konsistentní soubor klíčových informací potřebných k formulaci doporučení.

Ve srovnání s tabulkou profilu důkazu, je SoF méně podrobný, nicméně některé informace se zde překrývají (viz tabulka 10). Standardní formát SoF zahrnuje:

- i. Seznam všech relevantních výstupů v rámci konkrétní klinické (guideline) otázky.
- ii. „Assumed risk“ – předpokládané riziko, které měří typické zatížení výstupů chybou.
- iii. „Corresponding risk“ – korespondující riziko představuje riziko výstupu u léčených/exponovaných osob na základě relativní velikosti účinnosti a předpokládaného rizika.
- iv. Relativní účinnost: V případě dichotomických výstupů tabulka uvádí „relative risk“ – relativní riziko (RR), „odds ratio“ – poměr šancí (OR) či „hazard ration“ – poměr rizik (HR).
- v. Počet participantů a počet studií včetně specifikace jejich designu.
- vi. Úroveň spolehlivosti vědeckých důkazu obecně pro každý výstup na základě jejich kvality.
- vii. Poznámky nebo vysvětlení v případě, že je potřeba.

Tabulka 10: Příklad „Summary of findings table“ včetně jejího překladu do českého jazyka

DOACs vs Warfarin Adults with stroke with non-valvular atrial fibrillation					
2 Outcomes Summary					
Outcome Timeframe	Study results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Plain text summary
		Warfarin	DOACs		
Stroke or systemic embolic events 2 years 8 Critical	Relative risk 0.86 (CI 95% 0.76 - 0.98) Based on data from 17298 patients in 4 studies Follow up: <2 years.	57 per 1000	49 per 1000	High	DOACs decrease stroke or systemic embolic events
Major bleeding 7 Critical	Relative risk 0.89 (CI 95% 0.77 - 1.02) Based on data from 17298 patients in 4 studies Follow up: <2 years.	64 per 1000	57 per 1000	Moderate Due to serious inconsistency	DOACs probably has little or no difference on major bleeding

Populace: Dospělí s ischemickou cévní mozkovou příhodou a nevalvulární fibrilací síní

Intervence: Přímá perorální antikoagulancia

Komparace: Warfarin

Výstup Časový rámec	Výsledky studie a měření	Odhad absolutního účinku		Jistota odhadu účinku (kvalita důkazů)	Stručný souhrn
		Warfarin	Přímá antikoagulancia		
CMP nebo systémové embolické příhody ¹ 2 roky 8 kritických	Relativní riziko 0,86 (CI95% 0,76 – 0,98). 17298 pacientů ve 4 studiích (randomizované kontrolované). Sledování <2 roky.	57 na 1000 pacientů	49 na 1000 pacientů	Vysoká ²	Přímá antikoagulancia snižují výskyt CMP nebo systémových embolických příhod.
Rozdíl: o 8 méně na 1000 (CI95 % 1 méně – 14 méně)					
Závažné krvácení ³ 7 kritických	Relativní riziko 0,86 (CI95% 0,77 – 1,02). 17298 pacientů ve 4 studiích (randomizované kontrolované). Sledování <2 roky.	64 na 1000	57 na 1000	Střední ⁴ V důsledku závažné inkonzistence.	Přímá antikoagulancia měla pravděpodobně malý nebo žádný vliv na výskyt závažného krvácení.
Rozdíl: o 7 méně na 1000 (CI95 % 1 více – 15 méně)					

Legenda:

¹Všechny cévní mozkové a systémové embolické příhody

²Inkonzistence: nezávažná. Rozsah statistické heterogenity byl vysoký, I²: 47 %. Nepřímot: nezávažná. Nepřesnost: nezávažná. Publikační bias: nezávažné. Převážně komerční studie.

³Závažné krvácení, včetně intrakraniálního a gastrointestinálního.

⁴Inkonzistence: závažná. Rozsah statistické heterogenity byl vysoký, I²: 83 %. Nepřímot: nezávažná. Nepřesnost: nezávažná. Publikační bias: nezávažné. Převážně komerční studie.

3.2.11. Klasifikace vědeckých důkazů dle přístupu GRADE

Přístup GRADE odlišně definuje kvalitu vědeckých důkazů v kontextu tvorby doporučení a v kontextu souhrnu výsledků systematického review. Dle GRADE se také jinak hodnotí kvalita vědeckých důkazů pro potřeby tvorby systematického review a pro potřeby tvorby KDP.

Hodnocení kvality vědeckých důkazů v případě tvorby KDP je založeno na míře spolehlivosti, že odhad účinnosti je dostačující k podpoře určitého doporučení.

Klasifikace vědeckých důkazů na základě jejich kvality představuje rozhodující krok, který umožní multidisciplinárnímu KDP panelu formulovat samotná doporučení (Guyatt, Oxman, Kunz, Vist, et al., 2008; Guyatt, Oxman, Vist, et al., 2008). Pomocí uvedeného přístupu lze strukturovaně a transparentně hodnotit kvalitu vědeckých důkazů pro každý výstup důležitý pro pacienty zvlášť. Posléze se určí celková kvalita důkazů všech výstupů.

Pro třídění neboli klasifikaci vědeckých důkazů lze použít volně dostupný online software GRADEpro dle velmi podrobného návodu a instrukcí v „*The GRADE handbook*“ (Schünemann et al., 2013).

V případě, že již jsou k dispozici souhrnné tabulky důkazů GRADE, mohou být použity jako podklad formulace samotných doporučení pomocí rámce „evidence to decision“ (viz tabulka 11). Pokud nejsou k dispozici žádné souhrnné tabulky důkazů GRADE, zahrnovacích třídění studií či souhrn výsledků (zjištění), panel musí rozhodnout, zda je možné použít identifikované systematické review a vytvořit souhrnnou tabulku důkazů GRADE a doporučení na základě jeho výsledků; nebo zda lze jednoduše použít existující doporučení a doplnit posouzením nákladovosti místními hodnotami a preferencemi a proveditelností. V případě velmi nákladné intervence je doporučeno připravit souhrnnou tabulku zjištění GRADE na základě identifikovaného systematického review.

Tabulka 11: Hodnocení kvality vědeckého důkazu dle přístupu GRADE

1. Určení počáteční úroveň spolehlivosti		2. Posouzení snížení či zvýšení stupně spolehlivosti		3. Finální úroveň spolehlivosti
Design studie	Prvotní spolehlivost odhadu účinku	Důvody pro snížení či zvýšení stupně kvality vědeckého důkazu		Spolehlivost odhadu účinku na základě těchto posouzení
Randomizované kontrolované studie	Vysoká spolehlivost	Snižující faktory	Zvyšující faktory	Vysoký ⊕⊕⊕⊕
		Riziko zkreslení výsledků	Velký rozsah účinnosti	Střední ⊕⊕⊕○
		Nekonzistence	Gradient dávky a odezvy	Nízký ⊕⊕○○
Observační studie	Nízká spolehlivost	Nepřímost	Věrohodné matoucí faktory:	Velmi nízký ⊕○○○
		Nepřesnost	-by snižovaly prokázanou účinnost, -by naznačovaly falešnou účinnost, v případě, že nebyla žádná účinnost zjištěna.	
		Publikační zkreslení		

Tabulka 12: Kvalita vědeckého důkazů a její definice dle GRADE

Stupeň	Definice
Vysoká (High)	Další výzkum velmi nepravděpodobně změní spolehlivost odhadu účinnosti.
Střední (Moderate)	Další výzkum pravděpodobně může mít důležitý vliv na spolehlivost odhadu účinnosti a může změnit odhad.
Nízká (Low)	Další výzkum velmi pravděpodobně má důležitý vliv na spolehlivost odhadu účinnosti a pravděpodobně změní odhad.
Velmi nízká (Very low)	Jakýkoliv odhad účinnosti je velmi nespolehlivý .

Faktory, které mohou snížit kvalitu vědeckého důkazu:

a) Riziko zkreslení výsledků „Risk of bias“

Randomizované kontrolované studie (RCTs) a observační studie mohou být negativně ovlivněny omezením samotného designu studie, které může zvýšit riziko zavádějících výsledků. Ačkoli se toto hodnocení provádí na úrovni dané studie, riziko zkreslení výsledků se může lišit u jednotlivých výstupů (Guyatt, Oxman, Kunz, et al., 2011). Mezi nejčastější důvody snížení stupně kvality důkazu o jeden nebo dva stupně v případě RCTs patří:

- nedostatečné zaslepení při alokaci intervence;
- nedostatečné zaslepení (zejména pokud jsou výstupy subjektivní a jejich hodnocení je vysoce náchylné ke zkreslení výsledků);

- výrazný úbytek participantů v průběhu sledování;
- nedodržení principu „analýzy záměru léčit“ „*intention to treat*“;
- selektivní zveřejňování výsledků: výzkumníci opomíjejí zveřejnit všechny měřené výstupy, a to především ty bez pozorovaného efektu.

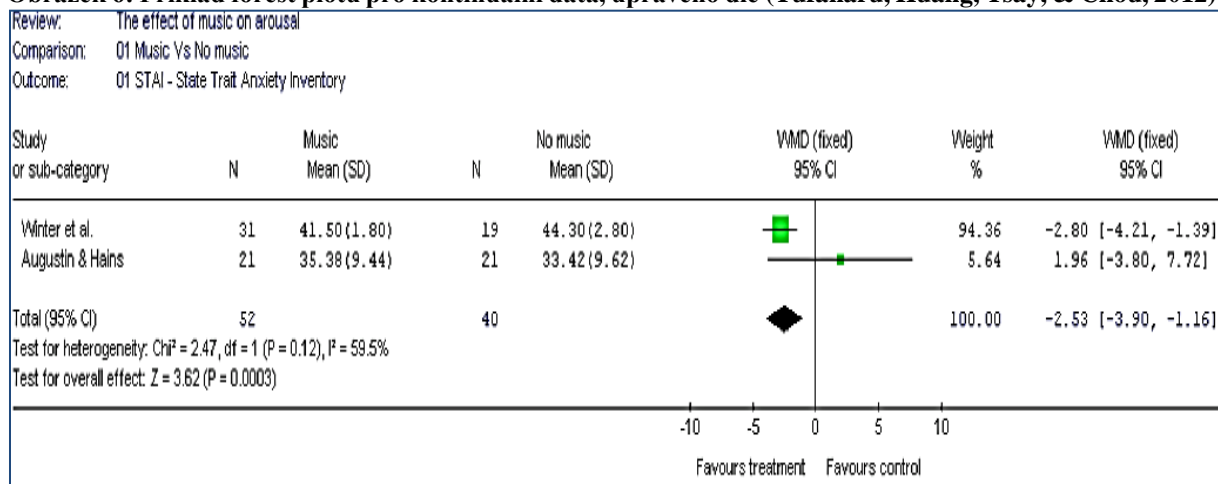
Po zhodnocení rizika zkreslení na úrovni dané studie je nezbytné provést celkový odhad rizika zkreslení vědeckého důkazů ve vztahu ke konkrétnímu výstupu. V případě použití RCTs k adresování určitému konkrétnímu výstupu je stupeň kvality vědeckého důkazu sice automaticky nastaven jako vysoký; nicméně v důsledku identifikovaného rizika zkreslení může být snížen minimálně o jeden stupeň, a to z vysokého na střední.

b) Nekonzistence „*inconsistency*“

Jedná se o velmi rozdílné odhady účinnosti intervence (například heterogenita nebo variabilita výsledků) napříč studiemi, které naznačují skutečné rozdíly v základní účinnosti intervence. Pokud je přítomná vysoká heterogenita vědeckých důkazů bez přijatelného vysvětlení výzkumníků, měla být kvalita důkazu snížena o jeden až dva stupně v závislosti na míře nekonzistence výsledků (Guyatt, Oxman, Kunz, et al., 2011).

Například systematické review obsahuje souhrn dat výsledků z určitého počtu individuálních studií. Pokud jsou výsledky individuálních studií podobné, jsou zpracovány pomocí meta-analýzy a současně je spočítán i celkový souhrnný odhad účinnosti. Meta-analýza navíc přiřazuje vážené hodnoty každé individuální studii podle její velikosti. Individuální výsledky studií musí být vyjádřeny standardním způsobem, jako například relativním rizikem „*relative risk*“ (*RR*), poměrem šancí „*odds ratio*“ (*OR*) nebo průměrným rozdílem „*mean difference*“ (*MD*) mezi skupinami. Výsledky jsou tradičně prezentovány formou grafu, který se označuje jako „*forest plot*“.

Obrázek 6: Příklad forest plotu pro kontinuální data, upraveno dle (Tufanaru, Huang, Tsay, & Chou, 2012)



Na forest plotu výše (viz obrázek 6) lze na první pohled vidět, že se jedná o kontinuální data, osa (žádný efekt) má hodnotu 0; u dichotomických dat by tato hodnota byla 1. Dále je možné vyčíst, že bylo použito rozdílu vážených průměrů (WMD) pro model pevných efektů (fixed). Interval spolehlivosti je nastaven na hodnotu 95 %. Do meta-analýzy byly zahrnuty dvě studie. První studie, Winter et al., je statisticky významná a podporující sledovanou intervenci (interval spolehlivosti neprotíná osu žádného efektu a studie je v levé části grafu). Druhá zahrnutá studie, Augustin & Hains, je na pravé části grafu a je pro podporu kontrolní skupiny. Nicméně tato studie má široký interval spolehlivosti, který protíná osu žádného efektu, studie tedy není statisticky významná. Každá studie má také vypočtenou váhu v procentech (Weight), jakou se na celkovém výsledku meta-analýzy podílí. Ta je vypočítána pomocí počtu účastníků, počtu událostí a úrovní rozptylu v konkrétní studii. V tomto příkladu je to 94,36 % pro první studii a 5,64 % pro druhou studii. Váha je graficky znázorněna velikostí čtverce uprostřed intervalu spolehlivosti u obou studií. Na pravé straně jsou pro obě studie uvedené také přesné údaje o rozdílu vážených průměrů WMD a intervalu spolehlivosti. Výsledek meta-analýzy je prezentován pomocí černého diamantu, který v tomto případě leží na levé straně grafu, neprotíná osu žádného efektu, takže je statisticky významný pro podporu intervence.

Na spodu grafu je test heterogenity. P-hodnota, jež je uvedena v závorce, je 0,12. Z hlediska heterogenity není žádoucí, aby číslo bylo nižší než 0,1. Zde je tedy rovno 0,12, takže heterogenita není významná. I² kvantifikuje nekonsistenci analýzy, indikuje dopad heterogenity. Procentuální hodnota vyjadřuje variabilitu předpokládaného efektu, který je způsoben spíše heterogenitou než prostou náhodou (což je výběrová chyba). Na posledním řádku je test celkového efektu se Z = 3,62 a P = 0,0003. Ta je nižší než 0,05 takže celkově lze říci, že výsledek je statisticky významný (Klugar, 2015).

b) Nepřímota „indirectness“

Rozlišují se dva typy tzv. nepřímosti vědeckých důkazů. První typ nepřímosti charakterizuje review porovnávající účinnost dvou různých intervencí (A a B). Autoři tohoto review neidentifikovali žádné RCT přímo porovnávající účinnost intervence A a B, našli pouze RCTs porovnávající intervenci A s placebem a intervenci B s placebem. V tomto případě jsou vědecké důkazy omezené pouze na nepřímé porovnání účinnosti intervence A a B.

Druhý typ nepřímosti může představovat review, které sice identifikuje relevantní RCTs vzhledem k zahrnovacím kritériím, ale které pouze omezeně adresuje hlavní review otázku ve vztahu k populaci, intervenci, komparátoru nebo k výstupům. Příkladem druhého typu nepřímosti je review zabývající se účinností sekundární prevence ischemické choroby srdeční (ICHS), přičemž většina identifikovaných studií je omezena pouze na prevenci ICHS u osob s diabetem. V tomto případě se tedy jedná o nepřímé vědecké důkazy v širším kontextu, protože populace byla omezena pouze na osoby s diabetem.

Tabulka 13: Hodnocení nepřímosti výstupu

Doména (původní otázka)		Výstup			
		Úsudek – je vědecký důkaz dostatečně přímý?			
Populace	Popis (identifikovaných a zahrnutých vědeckých důkazů, včetně důkazů z jiných studií) – posouzení domén designu studie a provedení studie, nekonzistence, nepřesnost a publikačního zkreslení	Ano <input type="checkbox"/>	Pravděpodobně ano <input type="checkbox"/>	Pravděpodobně ne <input type="checkbox"/>	Ne <input type="checkbox"/>
Intervence		Ano <input type="checkbox"/>	Pravděpodobně ano <input type="checkbox"/>	Pravděpodobně ne <input type="checkbox"/>	Ne <input type="checkbox"/>
Srovnávací intervence (komparátor)		Ano <input type="checkbox"/>	Pravděpodobně ano <input type="checkbox"/>	Pravděpodobně ne <input type="checkbox"/>	Ne <input type="checkbox"/>
Přímé srovnání		Ano <input type="checkbox"/>	Pravděpodobně ano <input type="checkbox"/>	Pravděpodobně ne <input type="checkbox"/>	Ne <input type="checkbox"/>
Výstup		Ano <input type="checkbox"/>	Pravděpodobně ano <input type="checkbox"/>	Pravděpodobně ne <input type="checkbox"/>	Ne <input type="checkbox"/>
Finální úsudek o nepřímosti napříč doménami		<input type="checkbox"/> Žádná nepřímota	<input type="checkbox"/> Závažná nepřímota	<input type="checkbox"/> Velmi závažná nepřímota	

Například panel KDP formuloval doporučení o použití antivirové terapie v rámci léčby ptačí chřipky. Nejlepší dostupné vědecké důkazy z velmi kvalitních RCTs ukázaly, že antivirová terapie je velmi účinná v případě sezónní chřipky; nicméně KDP panel se obával, že základní biologické parametry běžné chřipky se mohou výrazně lišit od ptačí chřipky, a tím mohou snížit

spolehlivost odhadu účinnosti. V tomto případě kvalita vědeckého důkazu může být snížena o jeden nebo dva stupně z důvodu nepřímosti.

c) Nepřesnost „*Imprecision*“

Výsledky jsou nepřesné, pokud studie zahrnují relativně malý počet pacientů a málo událostí, a z toho důvodu často obsahují široký interval spolehlivosti odhadu účinnosti. V kontextu KDP by se doporučení nebo klinické rozhodování lišilo, pokud by pravda byla prezentována na horní či spodní hranici intervalu spolehlivosti; v tomto případě bychom měli uvažovat o snížení stupně kvality důkazu z důvodu nepřesnosti.

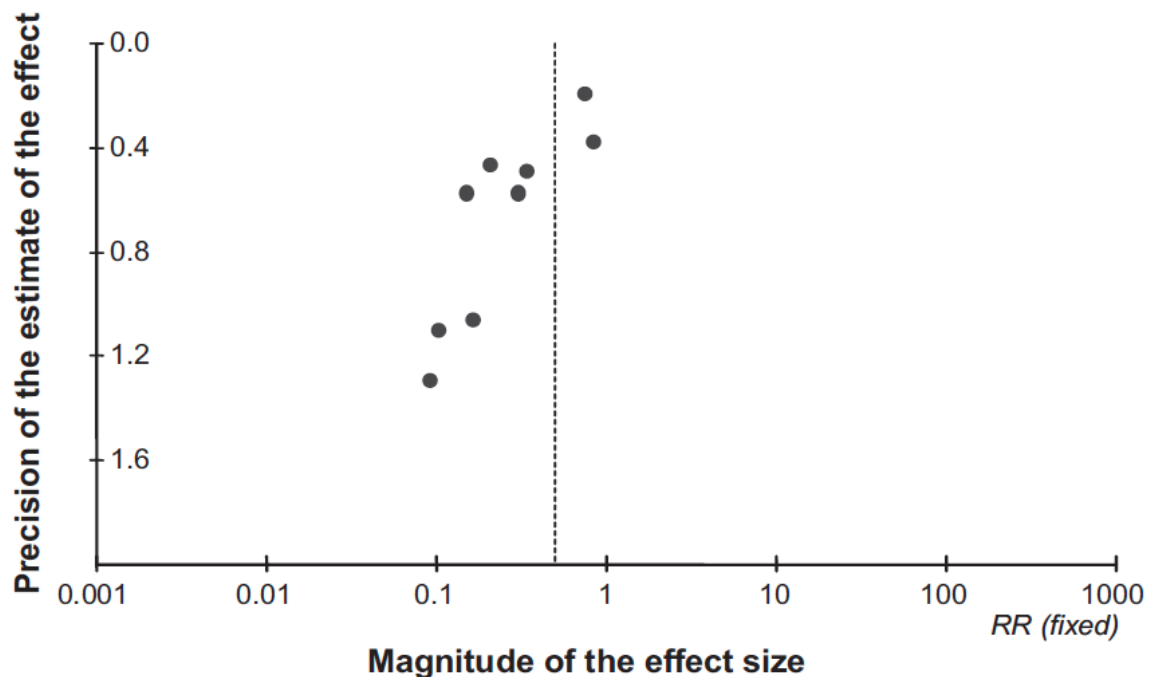
d) Publikační zkreslení „*publication bias*“

Publikační zkreslení odpovídá systematickému podhodnocení nebo nadhodnocení základního prospěšného nebo škodlivého účinku intervence v důsledku selektivní publikace studií. Publikační zkreslení nastane, pokud výzkumníci nezveřejní všechny výsledky (většinou se jedná o „negativní“ výsledky) nebo může být způsobeno tím, že odborné časopisy obecně méně často přijímají k publikaci studie, které neprokázali žádný účinek (Guyatt, Oxman, Montori, et al., 2011). Publikační zkreslení bychom také měli předpokládat u malých studií a studií sponzorovaných průmyslem.

K detekci publikačního zkreslení se obvykle používá tzv. trychtýřový graf „*funnel plot*“.

Následující příklad „*funnel plot*“ (viz obr. 7) znázorňuje 9 studií zahrnutých do systematického review zabývající se účinkem použití flavonoidů při léčbě hemoroidů z hlediska přetrvávajících příznaků (Alonso-Coello et al., 2006). Osa X znázorňuje velikost účinnosti a osa Y přesnost odhadu účinnosti. Malé body v grafu představují bodový odhad každé zahrnuté studie. Větší studie mají tendenci se seskupovat kolem oblasti odhadu (vertikální tečkovaná přímka) a vykazují větší přesnost (v horní části grafu) ve srovnání s menšími studii (v dolní části grafu). Ideální „*funnel plot*“ by měl být symetrický, tzn., že menší „negativní“ i „pozitivní“ studie by měly být vyváženě distribuovány kolem bodu odhadu. Asymetrický „*funnel plot*“ naznačuje přítomnost publikačního zkreslení, především pokud chybí studie v pravém kvadrantu.

Obrázek 7: Detekce publikačního zkreslení pomocí „funnel plot“ (Alonso-Coello et al., 2006)



Graf detekuje přítomnost publikačního zkreslení asymetrií „*Funnel plot*“ (chybí studie ve spodním pravém kvadrantu). Podobně jako všechny zahrnuté studie, které v průměru neměly více než 100 účastníků, přičemž všechny z nich byly sponzorovány průmyslem.

Faktory, které mohou zvýšit kvalitu vědeckého důkazu

a) Velký rozsah účinnosti „*Large magnitude of effect*“

Pokud metodologicky silné observační studie poskytují velké nebo velmi velké a konzistentní odhady účinnosti léčby či expozice, může se zvýšit kvalita vědeckých důkazů. V tomto konkrétním případě je nepravděpodobné, že by slabé stránky observační studie vysvětlovaly veškerý zjevný přínos nebo poškození, přestože observační studie mají tendenci nadhodnocovat skutečný účinek. Čím větší velikost účinnosti, tím je vědecký důkaz silnější (Guyatt, Oxman, Sultan, et al., 2011; Schünemann et al., 2012). Důvodem ke zvýšení stupně kvality důkazu tedy může být buď výrazný účinek (např. $RR > 2$ or $RR < 0,5$) v případě absence zjevných matoucích faktorů, nebo velmi výrazný účinek (např. $RR > 5$ or $RR < 0,2$) v případě studií bez významného ohrožení validity.

Například systematické review zabývající se asociací mezi pozicí kojence ve spánku a syndromem náhlého úmrtí kojence (Gilbert, Salanti, Harden, & See, 2005). Bylo zjištěno, že poloha na břiše je spojena s čtyřnásobně vyšší pravděpodobností syndromu náhlého úmrtí kojence ve srovnání s polohou na zádech (OR: 4,1; 95% CI: 3,1-5,5). Následující studie ještě

výrazněji podpořily toto zjištění spolehlivějším odhadem účinnosti. V případě, že je u daného výstupu prokázána výrazná účinnost na základě vědeckých důkazů, lze zvýšit stupeň kvality důkazu ze střední na vysokou.

b) Gradient dávky a odezvy „*dose-respond gradient*“

Použití gradientu dávky a odezvy může zvýšit spolehlivost výsledků observačních studií. Nicméně je to možné pouze v případě observačních studií, které neobsahují žádné riziko ohrožení validity nebo žádné další faktory vedoucí ke snížení stupně kvality důkazu. V takové situaci lze zvýšit kvalitu důkazu o jeden až dva stupně (Guyatt, Oxman, Sultan, et al., 2011).

Například výsledky observační studie ukázaly, že pacienti s antikoagulační léčbou v supra-terapeutických dávkách vykazovali vyšší riziko krvácení. Sílu asociace mezi těmito dvěma proměnnými v tomto případě ještě více podpořily a zvýraznily vědecké důkazy z gradientu dávky a odezvy. Za těchto okolností a na základě kvality vědeckých důkazů observační studie je možno zvýšit stupeň kvality důkazu z nízkého na střední nebo na vysoký dle spolehlivosti odhadu účinnosti.

c) Věrohodné matoucí faktory „*Plausible confounding*“

Věrohodné matoucí faktory mohou snížit demonstrovaný účinek. Věrohodné matoucí faktory, v případě observačních studií, obecně snižují demonstrovaný účinek intervence, nebo naopak zvyšují účinek, pokud nebyl žádný pozorován (Guyatt, Oxman, Vist, et al., 2008). Tento fenomén zvyšuje spolehlivost demonstrované asociace, a tím zvyšuje kvalitu vědeckého důkazu.

Například systematické review z observačních studií syntetizovalo vědecké důkazy týkající se srovnání míry úmrtnosti mezi soukromou ziskovou nemocnicí a soukromou neziskovou nemocnicí (Devereaux et al., 2002). Review ukázalo, že vyšší počet úmrtí vykazovaly soukromé ziskové nemocnice ve srovnání se soukromými neziskovými. Jedním z potenciálních zdrojů zkreslení může být rozdíl v závažnosti onemocnění v těchto zařízeních. Vzhledem k předpokladu, že pacienti léčení v neziskové nemocnici byli více nemocní než pacienti léčení v nemocnici ziskové, by mohlo toto potenciální zkreslení snížit váhu výsledků a zjištění tohoto systematického review, a tím zvýšit spolehlivost této asociace. V tomto případě může být kvalita vědeckých důkazů z observačních studií, která informuje o míře úmrtnosti a charakteristikách soukromých nemocnic, zvýšena o jeden až dva stupně z nízkého na střední či vysoký.

Podrobnější informace o procesu hodnocení kvality vědeckých důkazů nebo klasifikace doporučení jsou dostupné v sérii článků GRADE guideline publikovaných v Journal of Clinical Epidemiology (Andrews et al., 2013; Brunetti et al., 2013; Guyatt, Oxman, Kunz, et al., 2011; Guyatt, Oxman, Montori, et al., 2011; Guyatt, Oxman, Sultan, et al., 2011).

3.2.12. Analýza nákladové efektivity (cost-effectiveness)

Multidisciplinární panel KDP by měl při tvorbě doporučení zohlednit spolu s nejlepšími vědeckými důkazy i nákladovost alternativních postupů v průběhu tvorby doporučení v rámci řešeného KDP (Edejer, 2006; Hill et al., 2012). Panel by měl zhodnotit potenciaální dopady použití alternativních postupů v praxi a posoudit jejich nákladovost ve vztahu ke klinickým výstupům a zdravotním dopadům.

Je velice důležité hodnotit nákladovost ve vztahu k potenciálním změnám v aktuálně běžně používané a dostupné klinické praxi a současně ve vztahu k nově vytvořeným doporučením. Analýza nákladovosti by měla být provedena paralelně s tvorbou doporučení pro praxi (Brunetti et al., 2013; Collaboration, 2009; Edejer, 2006). Obecně se analyzuje nákladovost jak inovativní intervence, tak i srovnávací intervence.

a) Analýza dopadu na rozpočet

V okamžiku, kdy je definováno finální zaměření KDP, se panel musí rozhodnout, které doporučení bude s největší pravděpodobností vyžadovat úplné zhodnocení nákladovosti a využívání zdrojů, včetně formálního ekonomického zhodnocení a analýzy dopadu na rozpočet. Nejprve se provede shrnutí analýzy dopadu na rozpočet pro všechna iniciální doporučení včetně popisu alternativ. Tato analýza sestává ze třech kroků:

- Identifikace (*Jaký typ využívání zdrojů souvisí s doporučením?*)
- Měření (*Kolik z nich je využito?*)
- Peněžní hodnota (*Kolik to stojí?*)

Využívání zdrojů a nákladovost je příhodné popsat z hlediska perspektivy zdravotnického systému a uvést identifikaci hlavních zdrojů nezbytných k implementaci konkrétního doporučení. Využívání zdrojů by mělo zahrnovat i ustanovení a opatření intervence ve vztahu k následujícím intervencím a péči včetně nežádoucích účinků (Brunetti et al., 2013; Edejer, 2006). Zahrnout se musí dopady nejen pro MZČR, ale také ostatní stakeholdery (kupříkladu nemocnice apod.). Ty by měly být seskupeny jako náklady, které vznikly pacientovi, zdravotnickému systému a společnosti. Měly by být blíže popsány ty, které vznikly pacientovy a zdravotnického systému (např. léky, přijetí, návštěvy, vyšetření). Další zdroje, jako například

čas pacienta a zdravotnického profesionála, by obecně měl být brán v potaz pouze v případě, že je důležitý v tomto kontextu, protože je velmi obtížné jej měřit a reliabilně hodnotit. Časový horizont pro zahrnutí využívání zdrojů je důležité definovat i v situaci, kdy se často objevují výrazné rozdíly ve využívání zdrojů (v krátkodobém, či dlouhodobém měřítku) (Brunetti et al., 2013; Collaboration, 2009; Edejer, 2006; Guyatt, Oxman, Kunz, Jaeschke, et al., 2008; Hill et al., 2012).

Jakmile je využívání zdrojů změřeno, je možné odhadnout rozmezí peněžní hodnoty pro každou položku využívání zdrojů. Pro dokumentaci výpočtu nákladovosti je důležité nejen zaznamenat celkové náklady (počet jednotek využívání zdrojů x cena jednotky využívání zdrojů) ve vztahu k intervenci, ale také, pokud je to možné, zdokumentovat dílčí náklady (např. všechny další informace související s využíváním zdrojů a cenou jednotky odděleně).

MZ ČR ve spolupráci s ÚZIS ČR připravuje analýzu dopadu na rozpočet. Pokud je to možné, analýza by měla obsahovat *nejlepší a nejhorší scénář*, na základě nejlepších dostupných informací ohledně používání intervence a předpokládaných změn v provedení následujících doporučení v rámci KDP. Analýza by měla být předložena panelu ke zhodnocení ve vztahu k nejlepším dostupným vědeckým důkazům.

b) Formální ekonomické hodnocení včetně posouzení nákladové efektivity

Ve většině případů jsou doporučení tvořena na základě dat z analýzy dopadu na rozpočet. Neformální zhodnocení lze provést na základě principů „minimalizace nákladů“. Nicméně v případě, že nezkraslený odhad účinnosti nové intervence ukáže, že je z klinického hlediska účinnější než stávající alternativa, analýza nákladové efektivity může pomoci ve finální fázi tvorby doporučení.

Analýza nákladové efektivity musí být provedena selektivně. Nejprve by se mělo provést review všech dostupných relevantních ekonomických studií. V případě, že již bylo provedeno úplné ekonomické zhodnocení nákladové efektivity, je na řadě porovnání nákladovosti a účinnosti (z hlediska klinických výstupů) nové intervence se srovnávací intervencí (komparátorem). Výsledek je prezentován formou inkrementálního poměru nákladové efektivity. Účinnost lze měřit pomocí jednotek (např. epizody onemocnění, prevence smrti), dvou-dimenzionálního parametru roků života v plné kvalitě (QALYs) v rámci analýzy užitečnosti nákladů „*cost-utility analysis*“ nebo může být vyjádřena v peněžních termínech jako analýza nákladů a přínosů „*cost-benefit analysis*“. Analýza nákladové efektivity kombinuje důkazy z různých zdrojů. Jakmile je stanovena nákladová efektivnost nové

intervence, je možné zhodnotit, zda intervence odpovídá peněžní hodnotě a zda je cenově dostupná (Edejer, 2006).

3.2.13. Tvorba doporučení založeného na důkazech dle GRADE

Návrh doporučení připravují členové týmu tvořící KDP a finální doporučení, včetně jeho síly, musí schválit multidisciplinární panel KDP.

Každé doporučení musí být prezentováno společně se stupněm kvality vědeckých důkazů a z něho vycházející síly doporučení (Guyatt, Oxman, Kunz, Falck-Ytter, et al., 2008; Hsu et al., 2011; Schünemann et al., 2012). Doporučení by mělo obsahovat specifikaci perspektivy, jako například individuální pacient, zdravotnický systém nebo společnost a současně by zde měly být uvedeny posuzované výstupy včetně nákladovosti (pokud byla hodnocena). Doporučení by mělo být formulováno jasně a srozumitelně, včetně indikace jednoznačného jednání (např. všem pacientům s onemocněním A by měla být nabídnuta léčba B zdravotnickým profesionálem) (Guyatt, Oxman, Vist, et al., 2008; Haigekassa & Ulikool, 2011; Hsu et al., 2011). Všechna doporučení by měla být napsána jednotným stylem jazyka (např. všechna silná doporučení s použitím slov „doporučeno udělat“ nebo „mělo by se udělat“ (Haigekassa & Ulikool, 2011).

Rozhodnutí panelu ohledně doporučení

KDP panel posuzuje a schvaluje finální doporučení na základě konsenzu. Konsenzus nemusí být ve všech případech jednomyslný, nicméně v některých případech je nutné se svolením předsedy přistoupit k hlasování (Murad et al., 2011). Hlasování v tomto případě představuje nástroj pro dosažení konsenzu. Členové panelu pod vedením předsedy spolupracují na formulaci finálního doporučení. Skupina by se měla na začátku tohoto jednání shodnout na průběhu samotného procesu.

Doporučený proces schvalování návrhu doporučení a formulace finálního doporučení panelem probíhá v následujících krocích:

- Návrh doporučení by měl být prezentován prostřednictvím důkazních tabulek či rámce „od důkazu k rozhodnutí“ – „*evidence to decision framework*“ (EtD). Prezentace by měla obsahovat i zdůvodnění a odkazovat na relevantní souhrn důkazů klasifikovaný dle GRADE.
- Vědecké důkazy jsou diskutovány členy panelu KDP a posuzovány z hlediska vyváženosti benefitu a rizika újmy.

- Panel posoudí i nákladovost a využívání zdrojů (prezentovanou ideálně odborníkem v oblasti zdravotnické ekonomiky), dopad na rozpočet, a pokud je to možné i nákladovou efektivitu společně s hodnotami a preferencemi.
- V případě nutnosti je návrh doporučení modifikován.
- Dosažení finálního doporučení.

Je vhodné zde zdůraznit, že v tomto případě se hovoří o konsenzu všech členů týmu tvůrců KDP a multidisciplinárního panelu ohledně znění a formulaci „evidence-based“ doporučení neboli doporučení založené na vědeckém důkazu. Nejedná se o doporučení založené na konsenzu expertů.

Rámec od důkazu k rozhodnutí „Evidence to decision“ (EtD)

EtD rámce mají za úkol pomoci členům týmu tvůrců ve spolupráci se členy panelu KDP používat vědecké důkazy ve strukturované a transparentní formě, aby mohly tvořit podklad klinického doporučení nebo rozhodování o pokrytí nákladů „coverage-decisions“ anebo doporučení týkající se zdravotnického systému či veřejného zdravotnictví. EtD rámce tedy zjednodušeně umožní, aby **se z vědeckého důkazu „evidence“, stalo klinické rozhodnutí „decision“** (Alonso-Coello, Oxman, et al., 2016; Alonso-Coello, Schünemann, et al., 2016).

Přínos EtD rámců tvůrcům a členům panelu:

- Informují členy panelu o výhodách a nevýhodách jednotlivých intervencí, které jsou posuzovány včetně dalších souvisejících faktorů, a tím usnadňují rozhodování.
- Stručně shrnují nejlepší dostupné vědecké důkazy, které při rozhodování umožňují zohlednit všechny aspekty, faktory a kritéria.
- Pomáhají panelu strukturovat diskuzi a identifikovat příčiny neshody, a tím se celý proces stává přehledný a transparentní.

Přínos EtD rámců pro koncového uživatele:

- EtD rámce díky své transparentnosti a přehlednosti umožňují koncovým uživatelům KDP porozumět podkladům každého doporučení (resp. důkazům), které tvůrci a panel KDP zformulovali.
- Tím pomáhají koncovým uživatelům zhodnotit a rozhodnout, zda je vhodné dané doporučení implementovat do praxe, či nikoli.

Tvorba EtD rámce obecně sestává ze tří hlavních částí vedoucích od „důkazu“ k „doporučení“: formulace klinické otázky (PICO), hodnocení důkazů a vyvození závěrů (viz Tabulka 14).

Formulace klinické otázky pomocí nástroje PICO je velmi podrobně popsána výše v podkapitole 3.2.6.

Hodnocení důkazů v rámci EtD rámce se odvíjí od jasné specifikace kritérií, která jsou použita k hodnocení posuzovaných intervencí, ať už léčebných či diagnostických nebo rizikových faktorů a dalších. Všichni členové panelu v této fázi posuzují zvláště každé specifikované kritérium, všechny identifikované vědecké důkazy a další relevantní aspekty. Výsledkem této fáze je tzv. úsudek neboli „*judgment*“ všech členů panelu.

Vyvození závěrů spočívá v analýze všech úsudků a posouzení jejich použitelnosti při formulaci doporučení či učinění rozhodnutí. Na základě hodnocení důkazů panel zohlední také sílu jednotlivých úsudků a doporučení („*silné*“ či „*slabé*“, včetně typu rozhodnutí („*PRO*“ či „*PROTI*“)). Závěry panelu obsahují naprosto jasně formulovaná doporučení a rozhodnutí včetně jejich odůvodnění. Závěry rovněž zohledňují relevantní podskupiny, možnosti implementace, včetně jejího sledování a hodnocení a také výzkumné priority.

Tabulka 14: Struktura EtD rámce.

Klinická otázka	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Klinická (guideline) otázka, kterou rámeček adresuje (PICO).</i> - <i>Východiska stručně shrnující informace, které tým tvůrců a panel potřebují k porozumění otázce a potřebě doporučení či rozhodnutí.</i> - <i>Vyjádření ke konfliktu zájmů všech členů týmu tvůrců a panelu.</i>
Hodnocení důkazů	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Kritéria</i>, respektive faktory, která by měla být zohledněna při rozhodování. - <i>Úsudky</i>, které členové panelu musí provést ve vztahu ke každému kritériu. Jedná se většinou o návrhy rozhodnutí členů týmu tvůrců, kteří vypracovali rámeček, nebo jednotlivých členů panelu. - <i>Vědecké důkazy</i>, které tvoří podklad úsudků či návrhů rozhodnutí. - <i>Další aspekty</i>, které informují nebo ospravedlňují každé rozhodnutí.
Závěry	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Vycházejí ze všech úsudků a návrhů rozhodnutí zohledňujících všechny kritéria.</i>

Síla doporučení

Síla doporučení je založena na míře spolehlivosti, že žádoucí účinky intervence převáží nežádoucí účinky (Atkins et al., 2004; Brožek et al., 2009; Brožek et al., 2011).

Žádoucí účinky zahrnují zlepšení zdravotních výstupů, zmírnění obtíží a snížení zátěže (pacienta). Nežádoucí účinky mohou zahrnovat újmu, nárůst obtíží, zvýšení zátěže a nárůst nákladovosti. Zátěž v tomto případě odpovídá požadavkům na dodržování doporučení, které

pacienti nebo pečující osoby (např. rodinní příslušníci) považují za obtížné (např. nutnost podrobit se častějším vyšetřením nebo léčba vyžadující delší čas na uzdravení) (Andrews et al., 2013; Guyatt, Oxman, Kunz, Falck-Ytter, et al., 2008).

Dle přístupu GRADE se rozlišují dva typy doporučení – silné „*strong*“ a slabé „*weak*“ (neboli podmíněné). V případě silného doporučení si jsou tvůrci KDP jistí, že žádoucí účinky intervence převažují nad nežádoucími účinky. V případě slabého doporučení tvůrci KDP vyvozují, že žádoucí účinky pravděpodobně převažují nežádoucí účinky, ale nejsou si jistí vztahem mezi benefity či riziky (Brožek et al., 2009; Brozek et al., 2011; Guyatt, Oxman, Vist, et al., 2008).

Za důvody nejistoty lze považovat:

- absenci vysoce kvalitních vědeckých důkazů;
- přítomnost nepřesného odhadu přínosu a poškození;
- nejistotu nebo nesoulad v preferovaných výstupech dle hodnot jednotlivců;
- malý přínos;
- přínos, který nestojí za náklady (včetně nákladů na implementaci).

Hranice mezi silným a slabým doporučením je velmi nejasná. Nicméně ve většině případů přítomnosti 2 výše uvedených faktorů představuje důvod pro změnu síly doporučení. KDP panel by měl zhodnotit všechny výše uvedené faktory a explicitně odůvodnit každé svoje rozhodnutí.

Dopady silného doporučení jsou (Brožek et al., 2009; Brozek et al., 2011; Guyatt, Oxman, Vist, et al., 2008):

- Pro pacienty: Většina osob v dané situaci bude chtít doporučenou intervenci a jen malá část ne.
- Pro zdravotnické profesionály: Většině pacientů by měla být aplikována doporučená intervence. Dodržování tohoto doporučení představuje přiměřený parametr kvalitní péče.
- Pro tvůrce politik: Doporučení by mělo být přijato jako pravidlo ve většině situací. Iniciativa v oblasti kvality by mohla být použita jako měřítko rozdílů v kvalitě.

Dopady slabého doporučení (Brožek et al., 2009; Brozek et al., 2011; Guyatt, Oxman, Vist, et al., 2008):

- Pro pacienty: Většina osob v dané situaci by chtěla doporučenou intervenci, ale mnoho z nich ne.
- Pro zdravotnické profesionály: Měli by být připraveni pomoci pacientům se rozhodnout v souladu s jejich vlastními hodnotami a preferencemi.
- Pro tvůrce politik: Je zapotřebí rozsáhlé diskuse a zapojení stakeholderů.

Dopady všech doporučení by měly v písemné formě tvořit součást každého KDP k usnadnění jeho interpretace. Nicméně dopady by neměly být chápány jako definice síly doporučení.

Tabulka 15: Faktory ovlivňující sílu doporučení

Faktor	Příklad silného doporučení	Příklad slabého (podmíněného) doporučení
Kvalita vědeckých důkazů	<i>Hodně vysoce kvalitních RCTs prokázalo přínos inhalace steroidů u astmatu.</i>	<i>Pouze série případů testovala použití pleurodézy u pneumotoraxu.</i>
Nejistota ve vyvážení žádoucích a nežádoucích účinků	<i>Aspirin u infarktu myokardu snižuje úmrtnost s minimálními toxickými účinky, obtížemi a náklady.</i>	<i>Warfarin u pacientů s nízkým rizikem fibrilace síní mírně snížil incidenci centrální mozkové příhody, ale se zvýšeným rizikem krvácení a dalších podstatných obtíží.</i>
Nejistota nebo nejednotnost v hodnotách a preferencích	<i>Mladí pacienti s lymfomem vždy kladou větší důraz na účinky chemoterapie, které prodlužují životnost než na toxicitu způsobenou léčbou.</i>	<i>Starší pacienti s lymfomem nemusí vždy klást větší důraz na účinky chemoterapie, které prodlužují životnost než na toxicitu způsobenou léčbou.</i>
Nejistota, zda intervence představuje rozumné využívání zdrojů	<i>Nízkonákladový aspirin jako profylaxe proti cévní mozkové příhodě u pacientů s přechodnými ischemickými atakami.</i>	<i>Velmi nákladný clopidogrel and dipyridamole/aspirin jako profylaxe proti cévní mozkové příhodě u pacientů s přechodnými ischemickými atakami.</i>

Mnoho doporučení je označeno buď jako silné, nebo slabé (podmíněné). Protože však "podmíněný" štítek může být někdy špatně interpretován, existují další možnosti, jako je použití termínu silný/slabý „*strong/weak*“ nebo silný/kvalifikovaný „*strong/qualified*“.

Samotné znění doporučení je velmi důležité (Andrews et al., 2013; Guyatt, Oxman, Kunz, Falck-Ytter, et al., 2008). Aby byla jistota, že koncový uživatel porozumí formulacím doporučení z hlediska lingvistického a kulturního, je příhodné s nimi část textu ověřit.

Klíč k formulaci by měl být vždy přiložen ke KDP.

Sílu doporučení lze dle přístupu GRADE prezentovat pomocí symbolů, které prezentuje tabulka 16.

Tabulka 16: Klasifikace síly, použití symbolů a formulace doporučení dle GRADE (Schünemann et al., 2013).

Síla doporučení	Symbol	Způsob vyjádření
Silné doporučení PRO	↑↑	doporučeno udělat
Slabé/podmíněné doporučení PRO	↑?	navrženo udělat
Slabé/podmíněné PROTI	↓?	navrženo nedělat
Silné doporučení PROTI	↓↓	doporučeno nedělat

3.2.14. Doporučení pro praxi

V doporučení pro praxi, by mělo především specifikovat, jakým způsobem ovlivní současnou praxi v určité oblasti.

3.2.15. Doporučení pro zdravotní politiku

Poměrně často se stává, že doporučený postup navrhuje nové postupy, léky nebo přístroje, které nejsou na národní úrovni z nejrůznějších důvodů dostupné. To může být dáno současnou úhradovou vyhláškou, lékovou politikou, vzděláním zdravotnických profesionálů, legislativou či kulturními specifiky. Tvůrci doporučeného postupu a schvalovací orgány v procesu tvorby KDP proto musí vyvinout iniciativu pro změnu, která umožní chybějící, či stávající doporučení zdravotní politice doplnit tak, aby ho poskytovatelé zdravotní péče mohli používat a péče dle doporučení byla dostupná pacientům.

3.2.16. Doporučení pro další výzkum

Doporučení pro další výzkum vychází z výsledků KDP, jsou to identifikované mezery, které byly objeveny při tvorbě KDP. Například bylo zjištěno, že metodologicky kvalitních studií je malé množství nebo že počty participantů ve studiích jsou příliš malé nebo na základě kvality existujících vědeckých důkazů nemůže být dáno doporučení pro praxi stupeň A, ale pouze stupně nižší. V některých případech se může stát, že KDP objeví mezeru tzv. GAP v rámci celé oblasti, tedy KDP nenajde žádnou studii, na základě které by bylo možné dát doporučení.

3.3. „ADOLOPMENT“ KDP (ad 2. fáze)

Přístup „ADOLOPMENT“ KDP dle GRADE kombinuje prvky tvorby nového KDP, adopci a adaptaci již existujícího KDP (Schünemann et al., 2017).

Základními kameny přístupu „ADOLOPMENT“ dle Schünemann et al. (2017) jsou:

- a) Identifikovat a upřednostnit důvěryhodné existující KDP nebo systematická review relevantní k tématu plánovaného KDP. Na tomto kroku by se měli podílet všichni relevantní stakeholdéři a měly by být správně nastaveny priority.
- b) Zhodnotit a finalizovat rámec procesu „od důkazu k rozhodnutí“ „*Evidence to decision*“ (EtD) dle GRADE pro každé doporučení (podrobný popis EtD rámce viz podkapitola 3.2.13). Tento krok zahrnuje identifikaci a zhodnocení informací z existujících rámců EtD nebo identifikaci informací, které odpovídají EtD kritériím a umožní dokončit nová EtD pro „adoptovaná“ doporučení.
- c) Finální adopce, adaptace nebo tvorba nového doporučení závisí na rozsahu změn ve vztahu k původnímu doporučení nebo úrovně zahrnuté práce.

3.3.1. Adopce doporučení

KDP panel posuzuje GRADE EtD rámce, a především kritéria ovlivňující směr a sílu doporučení, stejně jako jejich implementaci. KDP panel by měl zhodnotit vědecké důkazy, úsudky a rozhodnutí v rámci původního doporučení na základě zdroje KDP a adresovat shodu a neshodu v rámci těchto úsudků. Pokud se úsudky neliší tak, aby změnil směr či sílu doporučení, panel adoptuje doporučení beze změny. Pokud se ale úsudky liší, členové panelu vyžadují změnu, a to například formou adaptace doporučení (Schünemann et al., 2017).

3.3.2. Adaptace doporučení

KDP panel se může rozhodnout na základě EtD rámce, že se jejich úsudek liší od úsudku panelu původního KDP a může připravit doporučení lišící se od původního. Existuje několik možností, jak adaptovat vybrané doporučení. Jednu z nich představuje standardizovaná metoda ADAPTE, popsána v předchozí kapitole. Další možností je adaptovat doporučení dle metodiky GRADE (viz příklad níže).

Například ačkoli kanadský KDP zaměřený na screening rakoviny prsu „*Canadian Task Force guideline on breast cancer screening*“ poskytl slabé doporučení proti screeningu žen ve věkovém rozmezí 40–50 let, panel KDP v Saudské Arábii vytvořil podmíněné doporučení ve prospěch screeningu této věkové kategorie žen na základě předpokládaného vyššího

základního rizika u mladších žen v Saudské Arábii (vlivem problémového kritéria v EtD a absolutního snížení rizika kritéria poměru přínosu a poškození).

Vytvoření EtD rámce a extrakce informací z původního doporučení umožnila porozumět a vysvětlit důvody neshody, v tomto případě předpokládané odlišnosti v základním riziku (Schünemann et al., 2017).

3.3.3. Tvorba nového doporučení

V případě doporučení, které adresovalo otázku „U pacientů s akutním infarktem myokardu a koronárním syndromem s elevací ST úseku, měla by být použita kompletní revaskularizace infarktové i okolních neinfarktových tepen (*multivessel percutaneous coronary interventions*) nebo nekompletní revaskularizace pouze infarktové tepny (*culprit vessel percutaneous coronary interventions*)?“, byly identifikovány dvě nové RCTs ve srovnání s vědeckými důkazy ze systematického review vytvořeného pro potřeby „*United Kingdom National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guideline*“. Počet pacientů v těchto studiích vzrostl z původních 200 (2RCTs) na 1000 (4RCTs). I když „*NICE guideline*“ panel nevytvořil doporučení z důvodu nedostatku vědeckých důkazů, panel Saudské Arábie na základě aktualizovaného vyhledávání vytvořil nové doporučení. Přestože vyváženost účinnosti, založená na klinických vědeckých důkazech, upřednostňovala přínos pro pacienta nad jeho poškozením, posouzení faktorů, jako například základní riziko a proveditelnost této intervence v lokálním zdravotnickém zařízení, ovlivnila směr i sílu doporučení. Panel v tomto případě doporučil „*multivessel PPCI over culprit-only PCI for patients with multivessel coronary artery disease undergoing PPCI*“ (podmíněné doporučení, nízká kvalita vědeckých důkazů) (Schünemann et al., 2017).

3.3.4. Tvorba nového doporučení na základě expertních důkazů

Každé doporučení, jak je uvedeno výše, by mělo být založeno na nejlepších dostupných důkazech, respektive systematických review. Nicméně může to být obtížné, pokud nejsou důkazy publikovány, nebo pokud jde o léčbu založenou na tradici, či jsou omezené zdroje, nebo je onemocnění vzácné či je potřeba všechny informace vsadit do kontextu (Schünemann et al., 2019). Pokud je dostatek jasných a kvalitních důkazů, lze jednoduše a systematicky vytvořit silná doporučení. Avšak v mnoha případech neexistují žádné kvalitní vědecké důkazy, na podkladě kterých by bylo možné vytvořit silné doporučení, a doporučení lze vytvořit pouze na podkladě „expert evidence“ neboli expertních důkazů.

Na počátku 90. let bylo běžné, že doporučené postupy byly tvořeny odborníky v určité klinické oblasti. Tato doporučení nebyla založena na systematickém vyhledávání a hodnocení důkazů, nebyla tvořena systematicky, podle standardní metodologie a byla často v přímém konfliktu s dostupnými vědeckými důkazy. Doporučení byla založena na názoru expertů, a to i v institucích jako na příklad Světové zdravotnické organizaci a jiných. Problém byl nejen v tom, že odborníci selektivně volili z důkazů, které se jim zdály být vhodné, ale již při sestavování týmu tvůrců doporučených postupů nebyl brán ohled na mezioborovost a potřebu systematické a účinné implementace. Přitom je známo, že složení týmu tvůrců KDP je klíčové a přímo ovlivňuje samotná doporučení. Celý proces tvorby, implementace a evaluace KDP je ovlivněn nejen rozdílnými názory odborníků z různých specializací, ale i v rámci jedné specializace; nebo tvůrců KDP a odborníků a uživatelů, kteří KDP budou implementovat do praxe. Pro tvorbu kvalitních a bezpečných KDP je nezbytný systematický přístup a co nejpřísnější dodržení standardní metodologie tvorby, aby se snížil nežádoucí a nesystematický vliv odborníků na výsledná doporučení. Tvorba KDP se samozřejmě nikdy nemůže obejít bez skupin odborníků a jejich názorů. Jejich úloha v celém procesu ale musí být jasná. Mělo by být transparentně deklarováno, jakým způsobem kdo přispěl a ovlivnil tvorbu KDP v každém kroku procesu jeho tvorby (Antman, Lau, Kupelnick, Mosteller, & Chalmers, 1992; Herrin, Etchason, Kahan, Brook, & Ballard, 1997; Kredo et al., 2016; Raine et al., 2004; Woolf, Schunemann, Eccles, Grimshaw, & Shekelle, 2012).

Definice

Kdo je odborník nebo expert? „**Odborník** je definován jako osoba s rozsáhlými znalostmi a dovednostmi v určité specifické oblasti“ nebo „širokou veřejností uznávána osoba jako spolehlivý zdroj znalostí, metod či dovedností, jehož úsudek je společností a kolegy uznáván jako autorita a má ve společnosti významné postavení“. Dále také „odborníci mají dlouhodobou a intenzivní zkušenost získanou praxí a vzděláním v konkrétní oblasti.“ **Odbornost** se vztahuje „k charakteristickým vlastnostem, dovednostem a znalostem, které odlišují odborníky od nováčků a méně zkušených lidí.“ **Zdravotnická odbornost** „explicitně vyžaduje souhrn analytických znalostí a znalostí založených na zkušenosti“ (Anders, Charness, & Feltovich, 2006). Expertem může být také pacient, který v důsledku zkušeností a znalostí dosáhl odbornosti v oblasti své nemoci.

Pohled do historie nám dává četná varování před používáním autoritativních vyjádření a úsudků odborníků jako spolehlivého zdroje znalostí účinků léčby na jednotlivce nebo skupiny. Dnes existuje dostatek důkazů a teoretických zdůvodnění, že používání úsudku odborníků

k předvídání diagnózy, prognózy a léčebných benefitů vede k péči podřadné kvality. Odbornost je ale důležitá v mnoha oblastech zdravotní péče, především v integraci hodnot pacientů a specifických podmínek, v oblasti maximalizaci pozitivních účinků léčby, zvýraznění placebo efektu a jiných (Howick, 2011). Tyto další role odborníků nejsou přímou součástí hierarchie vědeckých důkazů, ale stojí s ní bok po boku.

„**Názor odborníka (expert opinion)** není důkaz. Důkazy jsou fakta. Názor odborníků je interpretace faktů založená na úsudcích a závěrech” (Schünemann et al., 2019). Jakékoliv důkazy vyžadují interpretaci, která může být v různé míře systematická nebo nesystematická. (Woolf et al., 2012). **Fakt** je „zkušeností nebo pozorováním zjištěná a ověřená skutečnost“ (SCS). **Názor** je „pohled nebo úsudek o skutečnosti, který není nutně založený na faktech nebo znalostech“ (Schünemann et al., 2019). Názory nejsou důkazy, přestože mohou být použity jako podpůrné nástroje při tvorbě závěrů. Názory odborníků jsou obvykle do jisté míry založeny na důkazech. „Expertní důkazy“ (expert evidence) jsou „fakta získaná od osoby velmi vzdělané nebo zkušené v určité oblasti, která jsou použita při tvorbě úsudků o doporučeních“ (Schünemann et al., 2019).

Čtyři problémy s expertními důkazy a jejich možné řešení podle Schünemanna

Holger Schünemann definoval čtyři problémy s expertními důkazy a navrhl jejich možné řešení. V rámci jím vytvořeného systému navrhuje pro každý definovaný problém nástroj k jeho řešení (Schünemann et al., 2019).

1. Nerozlišování mezi názorem experta (expert opinion) a expertním důkazem (expert evidence)

„Rozdíl mezi expertním důkazem a názorem experta je podobný jako rozdíl mezi výsledky vědecké studie a závěry autorů, které zahrnují interpretaci výsledků. Pokud odborník vyjádří svůj názor (závěr studie) a jasně nepopíše, na čem je založen (to odpovídá důkazům ve studii), není možné zjistit, jaké jsou důkazy nebo jak důvěryhodný tento názor je.“

„Jsou dva důvody, proč jsou vědecké důkazy upřednostňovány v procesu tvorby KDP:

- i. Systematické metody snižují riziko omylu v důsledku chyby nebo náhody.
- ii. Transparentní popis metod, které byly použity ke sběru a analýze pozorování nebo zkušeností umožní jiným hodnotit kvalitu nebo jistotu důkazů.“

Možné řešení:

- Jasně rozlišení mezi názorem experta a expertním důkazem.

2. Použití expertního důkazu v nevhodnou dobu

„Diskuze skupin nebo panelů pro tvorbu KDP jsou často nekoordinované a obtížně kontrolovatelné. Během těchto diskuzí někdy odborníci uvádějí důkazy, které nebyly zahrnuty do předem připravených přehledů důkazů. To může vézt ke zmatení, nesprávnému hodnocení důkazů a nepatřičnému ovlivňování rozhodování a tvorby doporučení.“

Možné řešení:

- Zavedení pravidel určujících, kdy přesně mohou být důkazy, včetně expertních důkazů, předloženy. Nové důkazy by neměly předkládány poté, co již byly rozeslány relevantní dokumenty, okomentovány členy panelu a finalizovány. Pokud jsou povoleny výjimky, měla by být shoda na podmínkách a procesech předkládání nových důkazů.

Nástroj:

- Formulář tvorby expertního důkazu (viz Formuláře tvorby klinických doporučených postupů).

3. Střet zájmů

„Konflikt zájmu existuje v případě, že sekundární zájmy interferují nebo ovlivňují rozhodování týkající se zájmů primárních. Pro členy skupiny pro tvorbu KDP je **primárním zájmem** tvorba vhodného doporučení. **Sekundární zájmy** zahrnují *zájmy finanční* (např. financování výzkumných projektů, příjem za poradenskou činnost atd.) a *intelektuální* (např. výzkum, publikace, profesionální nebo institucionální loajalita). Odborníci, kteří jsou členy panelů KDP, mají obvykle finanční nebo intelektuální střety zájmů. To nutně nevede k ovlivnění procesu předkládání nebo hodnocení důkazů, ale může vytvářet významná rizika bias a potenciálně ovlivnit kredibilitu KDP.“

Možné řešení:

- Zavedení procesu deklarace a řešení střetu zájmů při tvorbě KDP, práci s expertními důkazy a účasti v diskuzích a rozhodovacích procesech panelů.

Nástroj:

- Prohlášení všech spoluautorů KDP ohledně střetu zájmu, které tvoří součást evidenční karty KDP i návrhu KDP. Formulář byl vytvořen na podkladě Guidelines International Network „*Principles for disclosure of interests and management of conflicts in guidelines*“ (Schünemann 2015).

4. Inadekvátní hodnocení expertního důkazu

„Riziko zkreslení při práci s expertními důkazy je velké především proto, že pro jejich sběr, analýzu a hodnocení jsou výjimečně používány systematické a transparentní metody. Expertní důkazy mohou být ovlivněny různým typem tzv. kognitivních zkreslení (angl. cognitive bias), například tzv. zkreslením způsobeným pamětí (angl. recall bias), kdy si odborníci pamatují pouze vybraná fakta. Expertní důkazy navíc podléhají stejným rizikům bias jako důkazy vědecké a mohou být také ovlivněny náhodou. V případě, že k práci s expertními důkazy nejsou použity transparentní metody, je obtížné hodnotit jejich důvěryhodnost.“

Možné řešení:

- „Zavedení procesů systematického a transparentního sběru a hodnocení expertních důkazů. Tyto procesy by měl být obdobné pro expertní i vědecké důkazy. To znamená jasně formulovat otázky a používat explicitní metody pro získávání, hodnocení, veřejnou prezentaci a publikování důkazů. Pro tyto účely je vhodné použít Formulář tvorby expertního důkazu (viz Formuláře tvorby KDP).
 - i. Při rozhodování o nutnosti použít expertní důkazy je potřeba identifikovat ty otázky, na které nelze jednoduše odpovědět za použití vědeckých důkazů, a jsou zároveň důležité pro rozhodování o tom, co bude doporučeno. Tyto otázky mohou souviset s kterýmkoliv z kritérií obsažených v GRADE evidence-to-decision framework. Důležité mohou být také expertní důkazy získané od pacientů.
 - ii. Pro hodnocení expertních důkazů lze použít stejné metody jako pro hodnocení série kazuistik a hodnotit jistotu důkazů GRADE systémem jako velmi nízkou pro riziko bias a nepřesnosti. To je nutné použít v případě, kdy není dostatek vědeckých důkazů pro tvorbu doporučení, ale ta jsou v klinické praxi potřebná a intervence jsou založeny na velmi malém množství pozorování s vysokým rizikem zkreslení způsobenou pamětí (angl. recall bias). V takovém případě je možné se strukturovaným dotazníkem obrátit na odborníky, aby popsali, kolik pacientů s daným problémem viděli a odhadli účinek různých intervencí. Díky strukturované formě dotazníku je možné získané údaje shrnout a analyzovat. Takto získané důkazy je možné po kritickém zhodnocení prezentovat panelu pro tvorbu KDP jako přehled a diskutovat o nich stejným způsobem jako o vědeckých důkazech.“ (viz Formulář tvorby expertního důkazu).

Výhody transparentního zapojení expertů a expertních důkazů do procesu tvorby doporučení:

- Rozlišení expertních důkazů od názorů odborníků.
- Omezení vlivu odborníků se silným a přesvědčivými názory, které nejsou založeny na přesvědčivých důkazech.
- Omezení prezentace nahodilých důkazů během diskuze panelu.
- Identifikace a vypořádání konfliktů zájmů týkajících se expertních důkazů.
- Zaznamenání expertních důkazů použitých při rozhodování panelu transparentní formou.
- Omezení vlivu expertů, kteří byt' neúmyslně nadměrně zevšeobecňují jejich osobní zkušenosti a extrapolují je na obecnou populaci pacientů nebo cítí tlak podporovat určité intervence, protože reprezentují nějakou instituci nebo zájmovou skupinu.
- Zajištění zodpovědnosti expertů za poskytnuté důkazy dodržáním formálních podmínek jejich zaslání a zaznamenání toho, co bylo zasláno, stejně jako u důkazů vědeckých.
- Transparentní a systematické hodnocení expertních důkazů.
- Příprava jednání panelu pro tvorbu KDP zasláním expertních důkazů jeho členům předem, raději než jejich prezentace až během schůze.
- Uznání a využití expertízy pacientů sběrem relevantních expertních důkazů od nich, a to především týkajících se hodnot, preferencí a léčby.

Nástroj:

- GRADE Evidence to Decision (EtD) framework

Přestože je přístup ADOLOPMENT méně náročný z hlediska stráveného času, lidských zdrojů i nákladů ve srovnání s tvorbou nového původního KDP, stále vyžaduje specifické odborné znalosti v oblasti metodologie tvorby KDP a systematických review, dále pak pověřeného vedoucího metodologa pro každé KDP, zkušeného knihovníka provádějícího update vyhledávání nejlepších dostupných vědeckých důkazů, metodology provádějící update syntézy a analýzy vědeckých důkazů a experta organizujícího setkání členů panelu (Schünemann et al., 2017).

4. Reference

- Alonso-Coello, P., Oxman, A. D., Moberg, J., Brignardello-Petersen, R., Akl, E. A., Davoli, M., . . . Meerpohl, J. (2016). GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ*, *353*, i2089.
- Alonso-Coello, P., Schünemann, H. J., Moberg, J., Brignardello-Petersen, R., Akl, E. A., Davoli, M., . . . Rosenbaum, S. (2016). GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *BMJ*, *353*, i2016.
- Alonso-Coello, P., Zhou, Q., Martinez-Zapata, M., Mills, E., Heels-Ansdell, D., Johanson, J., & Guyatt, G. (2006). Meta-analysis of flavonoids for the treatment of haemorrhoids. *British journal of surgery*, *93*(8), 909-920.
- Anders, K. E., Charness, N., & Feltovich, P. (2006). *Cambridge handbook of expertise and expert performance*: Cambridge University Press.
- Andrews, J., Guyatt, G., Oxman, A. D., Alderson, P., Dahm, P., Falck-Ytter, Y., . . . Kunz, R. (2013). GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *Journal of clinical epidemiology*, *66*(7), 719-725.
- Antman, E. M., Lau, J., Kupelnick, B., Mosteller, F., & Chalmers, T. C. (1992). A comparison of results of meta-analyses of randomized control trials and recommendations of clinical experts. Treatments for myocardial infarction. *JAMA*, *268*(2), 240-248.
- Aromataris, E., Fernandez, R., Godfrey, C., Holly, C., Khalil, H., & Tungpunkom, P. (2014). Methodology for JBI umbrella reviews. *The Joanna Briggs Institute Reviewers Manual*, 5-34.
- Atkins, D., Best, D., Briss, P. A., Eccles, M., Falck-Ytter, Y., Flottorp, S., . . . Group, G. W. (2004). Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*, *328*(7454), 1490. doi:10.1136/bmj.328.7454.1490
- Brożek, J., Akl, E., Alonso-Coello, P., Lang, D., Jaeschke, R., Williams, J., . . . Bousquet, J. (2009). Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines: Part 1 of 3. An overview of the GRADE approach and grading quality of evidence about interventions. *Allergy*, *64*(5), 669-677.

- Brozek, J., Akl, E., Compalati, E., Kreis, J., Terracciano, L., Fiocchi, A., . . . Meerpohl, J. (2011). Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines part 3 of 3. The GRADE approach to developing recommendations. *Allergy*, *66*(5), 588-595.
- Brunetti, M., Shemilt, I., Pregno, S., Vale, L., Oxman, A. D., Lord, J., . . . Guyatt, G. H. (2013). GRADE guidelines: 10. Considering resource use and rating the quality of economic evidence. *Journal of clinical epidemiology*, *66*(2), 140-150.
- Collaboration, T. A. (2009). *The ADAPTE Process: Resource Toolkit for Guideline Adaptation. Version 2.0.* Canada: Guidelines International Network.
- Devereaux, P. J., Choi, P. T., Lacchetti, C., Weaver, B., Schünemann, H. J., Haines, T., . . . Bhandari, M. (2002). A systematic review and meta-analysis of studies comparing mortality rates of private for-profit and private not-for-profit hospitals. *Canadian Medical Association Journal*, *166*(11), 1399-1406.
- Edejer, T. T.-T. (2006). Improving the use of research evidence in guideline development: 11. Incorporating considerations of cost-effectiveness, affordability and resource implications. *Health Research Policy and Systems*, *4*(1), 23.
- Fervers, B., Burgers, J. S., Haugh, M. C., Latreille, J., Mlika-Cabanne, N., Paquet, L., . . . Burnand, B. (2006). Adaptation of clinical guidelines: literature review and proposition for a framework and procedure. *International Journal for Quality in Health Care*, *18*(3), 167-176.
- Gilbert, R., Salanti, G., Harden, M., & See, S. (2005). Infant sleeping position and the sudden infant death syndrome: systematic review of observational studies and historical review of recommendations from 1940 to 2002. *International journal of epidemiology*, *34*(4), 874-887.
- Glasziou, P., Irwig, L., Bain, C., & Colditz, G. (2001). *Systematic reviews in health care: a practical guide*: Cambridge University Press.
- Gough, D., Oliver, S., & Thomas, J. (2012). *An introduction to systematic reviews*: Sage.
- Graham, I., Harrison, M., & Brouwers, M. (2003). Evaluating and adapting practice guidelines for local use: a conceptual framework. *Clinical governance in practice. London: Harcourt*, 213-229.
- Graham, I., Harrison, M., Brouwers, M., Davies, B., & Dunn, S. (2002). Facilitating the use of evidence in practice: evaluating and adapting clinical practice guidelines for local use by health care organizations. *Journal of Obstetric, Gynecologic & Neonatal Nursing*, *31*(5), 599-611.

- Guyatt, G. H., Oxman, A. D., Kunz, R., Falck-Ytter, Y., Vist, G. E., Liberati, A., & Schünemann, H. J. (2008). Rating quality of evidence and strength of recommendations: Going from evidence to recommendations. *BMJ: British medical journal*, *336*(7652), 1049.
- Guyatt, G. H., Oxman, A. D., Kunz, R., Jaeschke, R., Helfand, M., Liberati, A., . . . Schünemann, H. J. (2008). Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. *BMJ : British Medical Journal*, *336*(7654), 1170-1173.
doi:10.1136/bmj.39504.506319.80
- Guyatt, G. H., Oxman, A. D., Kunz, R., Vist, G. E., Falck-Ytter, Y., & Schünemann, H. J. (2008). Rating quality of evidence and strength of recommendations: what is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? *BMJ: British medical journal*, *336*(7651), 995.
- Guyatt, G. H., Oxman, A. D., Kunz, R., Woodcock, J., Brozek, J., Helfand, M., . . . Vist, G. (2011). GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence—indirectness. *Journal of clinical epidemiology*, *64*(12), 1303-1310.
- Guyatt, G. H., Oxman, A. D., Montori, V., Vist, G., Kunz, R., Brozek, J., . . . Falck-Ytter, Y. (2011). GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence—publication bias. *Journal of clinical epidemiology*, *64*(12), 1277-1282.
- Guyatt, G. H., Oxman, A. D., Sultan, S., Glasziou, P., Akl, E. A., Alonso-Coello, P., . . . Montori, V. (2011). GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. *Journal of clinical epidemiology*, *64*(12), 1311-1316.
- Guyatt, G. H., Oxman, A. D., Vist, G. E., Kunz, R., Falck-Ytter, Y., Alonso-Coello, P., & Schünemann, H. J. (2008). GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ (Clinical research ed.)*, *336*(7650), 924-926.
- Haigekassa, E., & Ulikool, T. (2011). Estonian handbook for guidelines development. *Geneva, Switzerland: World Health Organization*.
- Herrin, J., Etchason, J. A., Kahan, J. P., Brook, R. H., & Ballard, D. J. (1997). Effect of panel composition on physician ratings of appropriateness of abdominal aortic aneurysm surgery: elucidating differences between multispecialty panel results and specialty society recommendations. *Health Policy*, *42*(1), 67-81.
- Higgins, J. (2014). Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1. 0. updated March 2011. handbook web site.

- Higgins, J., & Green, S. P. (2008). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Oxford: Wiley-Blackwell.
- Hill, S. R., Olson, L. G., Falck-Ytter, Y., Cruz, A. A., Atkins, D., Baumann, M., . . . Schünemann, H. J. (2012). Incorporating considerations of cost-effectiveness, affordability, and resource implications in guideline development: article 6 in integrating and coordinating efforts in COPD guideline development. An official ATS/ERS workshop report. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 9(5), 251-255.
- Howick, J. H. (2011). *The philosophy of evidence-based medicine*: John Wiley & Sons.
- Hsu, J., Brožek, J. L., Terracciano, L., Kreis, J., Compalati, E., Stein, A. T., . . . Schünemann, H. J. (2011). Application of GRADE: making evidence-based recommendations about diagnostic tests in clinical practice guidelines. *Implementation science*, 6(1), 62.
- JB.I. (2014). *Joanna Briggs Institute Reviewers' Manual: 2014 edition*. The University of Adelaide, South Australia: The Joanna Briggs Institute.
- JB.I. (2017). Joanna Briggs Institute Reviewer's Manual. Retrieved from <https://reviewersmanual.joannabriggs.org/>
- Klugar, M. (2015). *Systematická reivew ve zdravotnictví*. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci.
- Klugar, M., Čáp, J., Klugarová, J., Marečková, J., Roberson, D., & Kelnarová, Z. (2015). The active aging personal strategies of older adults in Europe: a systematic review qualitative evidence. *The JBI Database of Systematic Reviews and Implementation Reports, (V tisku)*.
- Klugarová, J. (2015). Vyhledávací strategie. In J. Marečková, J. Klugarová, M. Klugar, D. Jarošová, R. Zeleníková, & E. Gurková (Eds.), *Evidence-Based Healthcare: Zdravotnictví založené na vědeckých důkazech (V tisku)*. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci.
- Klugarová, J., Klugar, M., Gallo, J., Mareckova, J., & Kelnarova, Z. (2015). The effectiveness of inpatient physical therapy compared to outpatient physical therapy in older adults after total hip replacement in the post-discharge period: a systematic review protocol. *The JBI Database of Systematic Reviews and Implementation Reports, In Press*.
- Klugarová, J., Klugar, M., Mareckova, J., & Hajek, M. (2015). Methodology of systematic review development; The effectiveness of hyperbaric oxygen therapy on mortality in adults with craniotrauma: a systematic review partial results. *Czech and Slovak Neurology and Neurosurgery, In Press*.

- Kredo, T., Bernhardsson, S., Machingaidze, S., Young, T., Louw, Q., Ochodo, E., & Grimmer, K. (2016). Guide to clinical practice guidelines: the current state of play. *International Journal for Quality in Health Care*, 28(1), 122-128.
- Littell, J. H., Corcoran, J., & Pillai, V. (2008). Systematic reviews and meta-analysis.
- Marečková, J., Klugarová, J., Klugar, M., Zeleníková, R., Gurková, E., & Jarošová, D. (2015). *Evidence-Based Healthcare. Zdravotnictví založené na vědeckých důkazech*. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci.
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G., & Group, P. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA Statement. *Open Med*, 3(3), e123-130.
- Moher, D., Tetzlaff, J., Tricco, A. C., Sampson, M., & Altman, D. G. (2007). Epidemiology and reporting characteristics of systematic reviews. *PLoS Med*, 4(3), e78.
doi:10.1371/journal.pmed.0040078
- Murad, M. H., Montori, V. M., Sidawy, A. N., Ascher, E., Meissner, M. H., Chaikof, E. L., & Glociczki, P. (2011). Guideline methodology of the Society for Vascular Surgery including the experience with the GRADE framework. *Journal of vascular surgery*, 53(5), 1375-1380.
- Raine, R., Sanderson, C., Hutchings, A., Carter, S., Larkin, K., & Black, N. (2004). An experimental study of determinants of group judgments in clinical guideline development. *Lancet*, 364(9432), 429-437. doi:10.1016/S0140-6736(04)16766-4
- Shamseer, L., Moher, D., Clarke, M., Ghersi, D., Liberati, A., Petticrew, M., . . . Group, P.-P. (2015). Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ*, 349, g7647.
doi:10.1136/bmj.g7647
- Schünemann, H., Brožek, J., Guyatt, G., & Oxman, A. (2013). Handbook for grading the quality of evidence and the strength of recommendations using the GRADE approach. *Updated October*.
- Schünemann, H., Wiercioch, W., Brozek, J., Etxeandia-Ikobaltzeta, I., Mustafa, R. A., Manja, V., . . . Alhazzani, W. (2017). GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLOPMENT. *Journal of clinical epidemiology*, 81, 101-110.
- Schünemann, H., Woodhead, M., Anzueto, A., Buist, A. S., MacNee, W., Rabe, K. F., & Heffner, J. (2012). A guide to guidelines for professional societies and other developers of recommendations: introduction to integrating and coordinating efforts in

- COPD guideline development. An official ATS/ERS workshop report. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 9(5), 215-218.
- Schünemann, H., Zhang, Y., & Oxman, A. (2019). Distinguishing opinion from evidence in guidelines. *BMJ*, 366, 14606.
- Thomas, J., Harden, A., & Newman, M. (2012). An introduction to systematic reviews: London: Sage pp153-178.
- Tufanaru, C., Huang, W., Tsay, S.-F., & Chou, S.-S. (2012). *Statistics for systematic review authors*: Lippincott Williams & Wilkins.
- Wolf, S., Schunemann, H. J., Eccles, M. P., Grimshaw, J. M., & Shekelle, P. (2012). Developing clinical practice guidelines: types of evidence and outcomes; values and economics, synthesis, grading, and presentation and deriving recommendations. *Implement Sci*, 7, 61. doi:10.1186/1748-5908-7-61