

Časť 6. Systematický prieskum literatúry

Guidelines zakladajúce sa na názorovom konsenze odborníkov alebo na ne-systematickom prieskume literatúry sa často kritizovali za to, že neodrážajú súčasné poznatky z oblasti medicíny s tendenciou k systémovým chybám.^{i, ii} Guidelines NIKI sa preto zakladajú na systematickom prieskume dôkazov. Systematický prieskum je definovaný ako “účinná vedecká metóda na identifikáciu a sumarizáciu dôkazov účinnosti intervencií a umožňuje tak zovšeobecnenie a konzistentnosť záverov výskumu za účelom hodnotenia a odhalenia nestálych údajov”ⁱⁱⁱ.

Prístup NIKI vedie k odborným guidelines, ktoré sú základným produktom systematického prieskumu. Hoci všetky štádiá procesu prehľadávania sú podrobne zdokumentované (pozri nižšie) neexistuje žiadna samostatná správa, alebo jej záver. Pretože sa prieskumu v širokom meradle zúčastnili členovia skupín tvoriacich guidelines NIKI, ktorí nepracovali na plný úväzok a v obmedzenom časovom horizonte na tomto projekte, môže byť záber preskúmanej literatúry obmedzenejší, ako u skupín, ktoré vykonali systematický výskum literatúry a je napr. Cochrane Collaboration. Základná podstata systematického výskumu zostala zachovaná:

- literatúra je určená podľa jasnej výskumnej stratégie
- vyberaná na základe definovaných zahrňujúcich, alebo vylučujúcich kritérií
- hodnotená v zmysle stabilných metodologických štandardov.

Prínos prístupu NIKI je odvodený od blízkej zaangažovanosti tvorcov guidelines pri syntéze na báze dôkazov, ktorá im umožňuje uplatniť ich stanovené posudky pri odvodzovaní samotných odporúčaní (pozri sekcia 7) a z posilňovania zmyslu pre vlastníctvo odborného guidelines medzi všetkými, ktorí sú zaangažovaní v tomto procese.

6.1. Orientácia na problémy pacientov pri prieskume literatúry

Ak chceme ovplyvniť obsah koncového odborného guidelines, je nevyhnutné sa od začiatku vývojového procesu orientovať na perspektívu pacienta. Jedným z opatrení, aby sme to dosiahli, je uskutočniť odborný výskum týkajúci sa problémových oblastí pacienta ešte pred prvým stretnutím skupiny vytvárajúcej guidelines. Tento výskum je navrhnutý tak, aby obsahoval kvalitatívnu a kvantitatívnu oblasť dôkazov, a aby sa neobmedzil len na podobu odbornej štúdie. Vyhľadávanie prebieha v rámci rovnamej databázy a s použitím zdrojov, ako pri prieskume hlavnej literatúry, ale bežne sa zahrnie aj ošetrovateľská a psychologická literatúra, aj kde sa nepreukáže jej konkrétna relevantnosť k neskoršiemu výskumu medicínskej literatúry.

Po vykonaní tohoto prieskumu dochádza k výberu, aby sa určila relevantná

téma z pohľadu guidelines. Ak je to len trochu možné, je potrebné hodnotiť metodológiu týchto štúdií opierajúc sa o štandardný kontrolný prehľad (pozri časť 6.4). Záverečné výsledky a proces vyhodnocovania sú rozdelené do tematických celkov, ktoré odrážajú hlavné oblasti záujmu pokiaľ ide o pacientov. Tieto témy sa potom prezentujú skupinám tvoriacim guidelines ako prostriedok, pomocou ktorého je možné sa uistiť, že nimi vyšpecifikované kľúčové otázky skutočne berú zreteľ na problémovú oblasť pacienta.

6.2. Definovanie kľúčových otázok

Tréning kritického posudzovania a vývoj či tvorba guidelines, ktoré sa poskytujú členom skupín tvoriacich guidelines NIKI ich nabáda k rozloženiu oblasti odborného guidelines na sériu štruktúrovaných kľúčových otázok, ktoré jasne identifikujú záujmovú populáciu, intervencie či zásahy (alebo diagnostické testy, atď.) spadajúce do vyšetrovania, typ použitej kontroly a výsledné opatrenia použité pri určovaní účinnosti intervencií. Tieto otázky potom formujú základ pre prieskum literatúry, ktorý vykoná informačným pracovníkom NIKI.

Rozsah kľúčových otázok môže byť ovplyvnený už existujúcimi odbornými guidelines. Sekcia guidelines, ktorá vytyčuje rámec výskumu vykonaného podľa pôvodného návrhu odborného guidelines (pozri časť 3) sa aktualizuje a rozširuje, aby obsahla materiály zo zdrojov EMBASE a MEDLINE a výsledky prezentované na počiatočnom stretnutí skupiny tvoriacej guidelines, čím sa umožňuje zväziť, čo sa už urobilo.

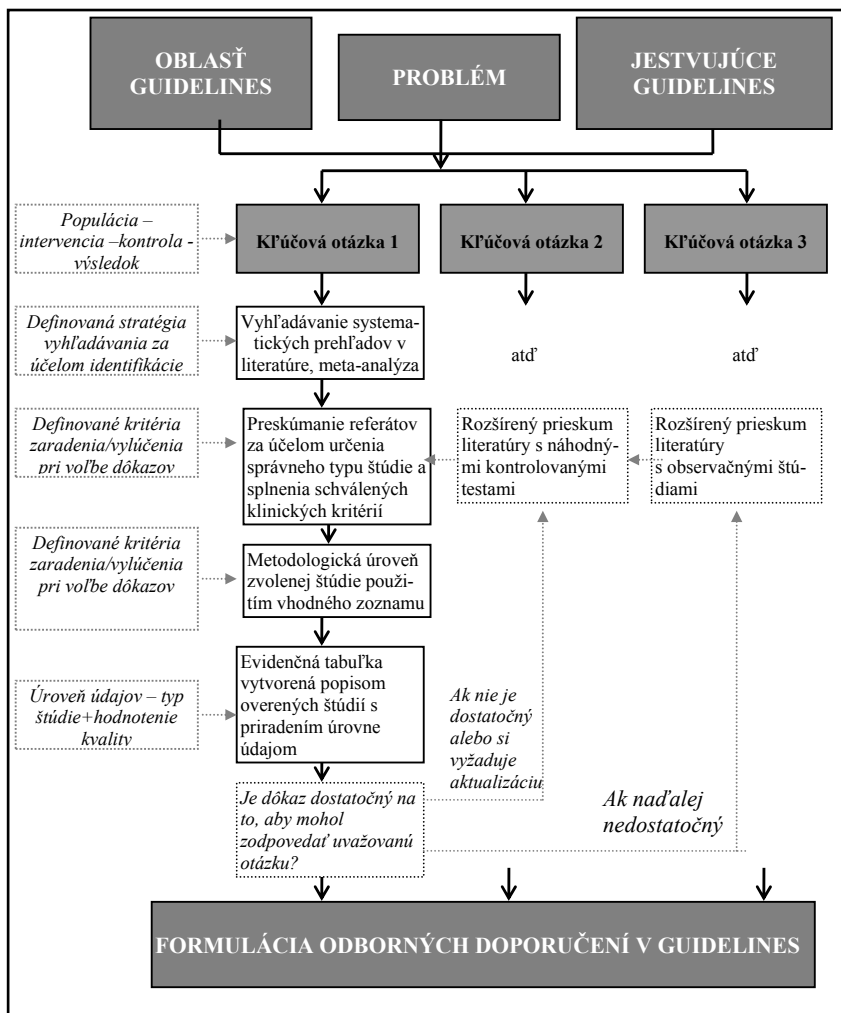
V niektorých prípadoch budú relevantné guidelines na dobrej úrovni spadať do oblastí nového odborného guidelines. Za takýchto okolností sa budeme odvolávať už na existujúce guidelines, než opakovať už dokončenú prácu. Všetky guidelines musia byť hodnotené podľa nástroja AGREE (pozri Príloha A) a musí sa dokázať, že sa postupovalo podľa prijateľnej metodológie ešte predtým, ako by sa mohlo uvažovať nad ich použitím týmto spôsobom.

V niektorých ďalších prípadoch už existujúce guidelines nemusia byť priamo relevantné pre zdravotnícke zariadenia v Slovenskej republike alebo sa môžu odhaliť ich metodologické slabé stránky. Ak sa tieto guidelines zakladajú na dobre riadenom systematickom prieskume, potom môže skupina tvoriaca guidelines použiť získané dôkazy ako východisko pre vlastné výskumy.

Definovanie sady jasných a cielených klinických otázok je základom úspešného formovania projektu odborného guidelines. Je veľmi dôležité mať realistický prístup pokiaľ ide o počet otázok, ktoré sa týkajú jednotlivých odporúčaní, aby využitie finálneho produktu nebolo príliš rozsiahle. Veľké množstvo kľúčových otázok tiež naznačuje obrovský nápor na tvorcov guidelines, a preto sa musí dohliadnuť na to, aby sa ich množstvo pohybovalo v medziach zvládnutia. Ak sa počet týchto otázok pohybuje okolo 40 a viac, musí sa zväziť, či si rámec otázok nevyžaduje prehodnotenie.

Určovanie kľúčových otázok je v plnej miere na pleciah skupiny tvoriacej guidelines, ktorá musí uplatniť svoje poznatky a skúsenosti, aby otázky smerovali na kľúčové problémy v rámci oblasti obsiahnutej odbornými guidelinesmi.

6.3. Identifikácia a výber údajov (dôkazov)



Obrázok 6-1 Formulácia doporučení v rámci guidelines

Prieskum sa musí sústrediť na najlepší dostupný dôkaz, ktorý sa týka kľúčovej otázky a mal by zabezpečiť čo najväčšie pokrytie štúdií na vrchole hierarchie typov štúdií (pozri časť 6). NIKI používa sadu štandardných filtrov, ktoré identifikujú:

- Guidelines
- Metaanalýzy a systematické prehľady.

- Randomizované kontrolné štúdie.
- Pozorovacie štúdie.
- Diagnostické štúdie.
- Ekonomické štúdie.
- Kvalitatívne štúdie.

Tieto výskumné filtre sú dostupné na webovej stránke SIGN (www.sign.ac.uk). Postup pri systematickom prehľade literatúry je ilustrovaný na obrázku 6-1 a príklad protokolu dokumentujúci všetky stránky prieskumu literatúry je uvedený v Prílohe E.

Aby sa minimalizovali systémové chyby a aby sa zaistilo adekvátne pokrytie relevantnej literatúry, musí prieskum literatúry obsahovať určitý rozsah zdrojov. Informačný tím prehľadne všetky vyhľadávacie stratégie spoločne s členmi skupiny tvoriacej guidelines. NIKI si vyžaduje minimálne prieskum nasledujúcich zdrojov: Cochrane Library, Embase, Medline, internet. Očakáva sa, že prieskum zasiahne i dodatočné zdroje špecifické vzhľadom k téme a tiež zdravotníckoekonomickú literatúru.

Obdobie, ktoré by mal prieskum pokryť, závisí od povahy uvažovanej klinickej témy a prediskutuje sa so skupinou tvoriacou guidelines. Pre rýchlo sa rozvíjajúce oblasti je vhodné stanoviť limit výskumu na 10 alebo 15 rokov, avšak v niektorých oblastiach je nutné počítať s oveľa väčším časovým horizontom.

NIKI ako súčasť prieskumu literatúry nevykonáva ručné prehľadávanie kľúčovej tlače. Je prípustné, že niektoré relevantné testy sa vynechajú a tím sa v procese uvoľní priestor pre stupeň odchýlky. Keďže daný čas a zdroje sú obmedzené, nie je prípustné aby táto činnosť tvorila časť procesu. Manuálne vyhľadávanie indexov ako je Index Medicus, publikovaných ešte pred zavedením počítačových databáz, môže byť v niektorých prípadoch potrebné, a preto sa tento spôsob do procesu vyhľadávania zaradi.

Vymenovanie použitých vyhľadávacích metód Medline pre účel odborného guidelines, taktiež odkazy na akúkoľvek obmenu v iných databázach, sa publikujú na internetových stránkach NIKI v čase konania národného stretnutia spojeného s odbornými guidelinesmi. Táto stratégia zostáva na internetovej stránke ako súčasť podporného materiálu aj po vydaní odborného guidelines.

Predtým, ako sa štúdia dostane k procesu hodnotenia, je potrebné vybrať materiály, ktoré nie sú relevantné. Predbežný výber každého výsledku sa vykoná prostredníctvom pracovníkov exekutívy NIKI, ale bežne si ju vykoná jednotlivec pracujúci na výskume. Dokumenty, ktoré sa ukážu ako nerelevantné vzhľadom ku kľúčovým otázkam, sa ignorujú. Potom sa preskúmajú ostatné štúdie, a ak sa javia ako nevhodné k danej problematike alebo nespĺňajú metodologické kritériá, sú v tomto štádiu z procesu vylúčené.

Záverečný proces selekcie vykoná jeden, alebo dvaja členovia skupiny tvoriacej guidelines, ktorí zamietnu ostatné štúdie, ktoré nespĺňajú klinické alebo iné kritériá, ktoré boli schválené skupinou tvoriacou guidelines.

Zostávajúce štúdie môžu podstúpiť proces hodnotenia iba vtedy, ak sa ukončili všetky štádiá výberového procesu.

V praxi je zriedkavé aby jednoduchý výskum obsiahol všetky otázky, ktorých sa týka odborné guidelines. Rozličné otázky sa môžu najlepšie zodpovedať použitím rôznych databáz alebo sa môžu opierať o rôznu úroveň dôkazov. Skupiny tvoriace guidelines sú vyzývané k iteratívnemu prístupu pokiaľ ide o výskum, a preto je nutné vykonať výskum zameraný v prvom rade na dôkazy najvyššej úrovne. Potom, ako sa vyhodnotia výsledky tohoto prieskumu, môžu sa predefinovať otázky a zamerať následný výskum na najvhodnejšie zdroje a typy štúdií.

6.4. Vyhodnotenie dôkazov

Akonáhle sa dokument posúdi ako potencionálny zdroj dôkazov, vyhodnotí sa použitá metodológia každej štúdie, aby sa dokázala jej platnosť. Výsledok tohoto hodnotenia ovplyvní úroveň dôkazov pridelených štúdiu, ktoré na striedavo ovplyvňujú stupeň guidelines (pozri časť 7).

Metodologické hodnotenie je založené na množstve kľúčových otázok, ktoré sa zameriavajú na tie aspekty návrhu štúdie, u ktorých výskum potvrdil, že výrazne ovplyvňujú hlásené výsledky a prijaté závery. Tieto kľúčové otázky rozlišujú medzi typmi štúdií a rozsahom použitého kontrolného zoznamu, aby sa dosiahol stupeň dôslednosti v procese hodnotenia. NIKI založila svoje hodnotenie na kontrolnom zozname MERGE (Method for Evaluating Research and Guideline Evidence), ktorý vznikol na New South Wales Department of Health, a ktorý bol vystavený širokej konzultácii a hodnoteniu. Tieto kontrolné zoznamy sa podrobili detailnému hodnoteniu a zmenám, aby sa splnili požiadavky NIKI na rovnováhu medzi metodologickou striktnosťou a praktickým použitím. Kópie týchto kontrolných zoznamov a sprievodné komentáre k ich použitiu nájdete v Prílohe C.

Tento proces hodnotenia v sebe nevyhnutne zahŕňa i mieru subjektívneho hodnotenia. Rozsah, do akého štúdia spĺňa konkrétne kritériá napr. prijateľný pokles úrovne sledovania – a čo je dôležitejšie, aj z toho vyplývajúci priamy dopad na reportované výsledky, bude závisieť na klinickom kontexte.

Abý sa minimalizovala prípadná systémová chyba tohto procesu, musí sa každá štúdia hodnotiť nezávisle minimálne dvomi členmi skupiny. Akýkoľvek rozdiel v hodnotení by mal potom konzultovať v rámci celej skupiny. Ak sa rozdiely nedajú vysvetliť, musí rozhodnúť nezávislý posudzovateľ, alebo skúsený člen exekutívy NIKI, aby sa dosiahla zhoda pri úrovni hodnotenia.

Referencie

ⁱAntman EM, Lau J, Kupelnick B, Mosteller F, Chalmers TC. A comparison of results of meta-analyses of randomized controlled trials and recommendations of clinical experts. Treatments for myocardial infarction. *JAMA* 1992;268:240-8.

ⁱⁱMulrow CD. Rationale for systematic reviews. *BMJ* 1994;309:597-9.

ⁱⁱⁱWoolf SH. Practice guidelines, a new reality in medicine. II: Methods of developing guidelines. *Arch Intern Med* 1992;152:946-52

^{iv}Liddle J, Williamson M, Irwig L. Method for evaluating research and guideline evidence. Sydney: New South Wales Department of Health; 1996

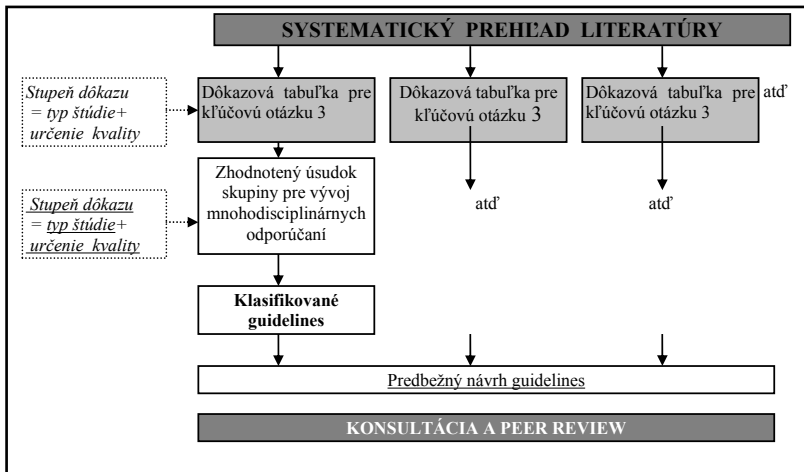
Časť 7. Vytváranie guidelines

7.1. Syntéza dôkazov

Guidelines sú odstupňované za účelom ich rozlíšenia na tie, ktoré sú založené na presvedčivom dôkaze a na tie, ktoré sú založené na nepresvedčivom dôkaze. Takýto posudok sa tvorí na základe objektívneho hodnotenia osnovy a kvality každej štúdie (ako pojednávame v časti 5) a na základe (pravdepodobne subjektívnejšieho) posudku o dôslednosti, klinickej závažnosti a externej platnosti dôkazu ako celku¹. Cieľom je vyprodukovať také guidelines, ktoré je založené na dôkaze, pričom je ale tiež platné podľa postupov poskytovania zdravotnej starostlivosti v Slovenskej republike a teda je vykonateľné.

Je dôležité zdôrazniť, že odstupňovanie sa netýka závažnosti guidelines, ale hodnoty predloženého podporného dôkazu a predovšetkým predpokladanej účinnosti štúdie, z ktorej sme získali údaje. Týmto spôsobom klasifikácia pridelená k doporučeniu naznačuje užívateľovi pravdepodobnosť, že ak sa bude guidelines realizovať, dosiahne sa predpokladaný výsledok.

Proces syntetizovania bázy dôkazu za účelom vytvorenia klasifikovaného guidelines je ilustrovaný na obrázku 7-1.



Obrázok 7-1 Proces syntetizovania bázy dôkazu

Dôkazové tabuľky sa tvoria exekutívou NIKI a sú založené na hodnotení kvality jednotlivých štúdií poskytovaných členmi skupiny pre tvorbu odporúčaní. Tabuľky sumarizujú všetky validované štúdie označené v systematickom prehľade literatúry týkajúcom sa každej kľúčovej otázky. Sú prezentované v štandardnom formáte, aby sa zjednodušilo porovnávanie výsledkov štúdií a budú poskytovať jednotlivé dôkazy pre každé kritérium výsledku použité v uverejnených štúdiách.

Tieto dôkazové tabuľky tvoria podstatnú časť evidencie vývoja guidelines a zaručujú, že báza pre skupinu tvoriacu guidelines je transparentná. Vzorová dôkazová tabuľka je uvedená v Prílohe E.

7.2. Súhrn dôkazov

Dôkaz iba zriedkavo jasne a jednoznačne ukáže, aký spôsob konania by sa mal odporučiť pre ktorúkoľvek stanovenú otázku. V dôsledku toho, tým, ktorí neboli zahrnutí do rozhodovacieho procesu, nie je vždy jasné, ako boli tvorcovia guidelines schopní dospieť k doporučeniu na základe dôkazov, o ktoré sa museli opierať. S účelom riešiť tento problém NIKI predkladá koncept stanoveného posudku.

Pod záhlavím stanoveného posudku, skupiny pre tvorbu guidelines sumarizujú svoj pohľad na celý súhrn dôkazov zahrnutých do každej dôkazovej tabuľky. Predpokladá sa, že každý sumarizovaný pohľad zahŕňa nasledovné aspekty:

- Kvantita, kvalita a konzistencia dôkazu
- Aplikovateľnosť výsledkov štúdie
- Adresnosť uplatnenia guidelines u cieľovej skupiny obyvateľstva
- Klinický dopad (t.j. rozsah dopadu na cieľovú skupinu pacientov a prostriedky potrebné na ich liečbu.)
- Uskutočniteľnosť (t.j. nakoľko praktické by bolo pre zdravotnú starostlivosť v Slovenskej republike zavádzať guidelines.)

Skupiny pre vývoj guidelines dostanú nezáväzný formulár, do ktorého majú zaznamenávať hlavné body ich stanovených posudkov. Príklad takéhoto formuláru a pridružené poznámky pre užívateľov sú zahrnuté v prílohe D.

Akonáhle skupina zváži tieto otázky, požiada sa o sumarizáciu svojich stanovísk k dôkazu, ako aj o ustanovenie hodnoty dôkazu, ešte predtým, ako bude pokračovať v odvodzovaní klasifikovaného guidelines.

7.3. Hodnoty dôkazu a stupne odporúčania

NIKI používajú úroveň dôkazu vyvinuté Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)^{ii, iii}. Systém klasifikácie je ukázaný na obrázku 7-2. Na pridelení hodnoty dôkazu by sa mali zúčastňovať všetci členovia podskupiny pre vývoj guidelines.

V prípade, keď skupiny pre vývoj odporúčaní nie sú schopné zhodnúť sa na jednomyselnom odporúčaní, rozdiel úsudkov by sa mal byť formálne zaznamenať a zapísať príčiny protikladnosti názorov.


Systém klasifikácie je navrhnutý tak, aby pripisoval veľkú váhu kvalite dôkazu podporujúceho každé guidelines, a zdôrazňoval, že súbor dôkazov by sa mal zhodnotiť ako celok a teda nespoliehať sa pri podpore guidelines na jedinú štúdiu.

V prípade, že z praktických alebo etických príčin nie je k dispozícii RKT²,


prikladá sa väčšia váha guidelines, ktoré sú podložené observačnými štúdiami prvotriednej kvality. Prostredníctvom metódy procesu stanovenia posudku sú tvorcovia odporúčani tiež oprávnení podhodnotiť guidelines, ak sa domnievajú že svedectvo nie je všeobecne uplatniteľné, nedá sa priamo aplikovať na cieľovú skupinu obyvateľstva, alebo je pre iné príčiny vnímané ako slabšie, ako by navrhovalo základné hodnotenie metodiky.

Skúsenosť potvrdzuje očakávanie, že nový systém klasifikácie predkladá viac odporúčaní stupňa B a menej odporúčaní stupňa A. Taktiež je zrejmé, že preukázanie spojenia medzi dôkazom a odporúčaním je zanedbaným aspektom vývojového procesu a z tohto dôvodu môže existovať potreba vloženia nejakého druhu metódy formálneho konsenzu.

Hodnoty dôkazov	
1++	Meta-analýzy vysokej kvality, systematické prehľady RKT, alebo RKT s veľmi nízkym nebezpečenstvom odchýlky
1+	Správne vedené meta-analýzy, systematické prehľady RKT, alebo RKT s nízkym nebezpečenstvom odchýlky
1 -	Meta-analýzy, systematické prehľady RKT, alebo RKT s veľkým nebezpečenstvom odchýlky
2++	Vysoko kvalitné systematické prehľady štúdií typu prípad-kontrola, alebo skupinových štúdií Vysoko kvalitná štúdia typu prípad-kontrola alebo skupinová štúdia s veľmi nízkym rizikom omylu alebo možnosť a vysoká pravdepodobnosť, že vzťah je kauzálny
2+	Správne vedená štúdia typu prípad-kontrola alebo skupinová štúdia s nízkym rizikom omylu alebo možnosť a nie príliš veľká pravdepodobnosť, že vzťah je kauzálny
2 -	Štúdie typu prípad-kontrola alebo skupinové štúdie s vysokým rizikom zmarenia alebo možnosť a zjavné riziko, že vzťah nie je kauzálny
3	Neanalytické štúdie, napr. hlásenia prípadov, série prípadov
4	<i>Znalecký posudok</i>
Stupne odporúčania.	
A	Prinajmenšom jedna meta-analýza, systematický prehľad, alebo RKT klasifikované ako 1++, a priama aplikovateľnosť na cieľovú skupinu obyvateľstva; alebo Systematický prehľad štúdií RKT alebo súbor dôkazov pozostávajúci hlavne zo štúdií klasifikovaných 1+, priama aplikovateľnosť na cieľovú skupinu obyvateľstva a preukázanie celkovej konzistencie výsledkov
B	Sumár dôkazov pozostávajúci hlavne zo štúdií klasifikovaných 2++, priama aplikovateľnosť na cieľovú skupinu obyvateľstva a preukázanie celkovej konzistencie výsledkov, alebo extrapolovaný dôkaz zo štúdií klasifikovaných ako 1++ alebo 1+

C	Sumár dôkazov pozostávajúci hlavne zo štúdií klasifikovaných ako 2+, priama aplikovateľnosť na cieľovú skupinu obyvateľstva a preukázanie celkovej konzistencie výsledkov, alebo extrapolovaný dôkaz zo štúdií klasifikovaných ako 2++
D	Hodnota dôkazu 3 alebo 4; alebo extrapolovaný dôkaz zo štúdií stanovených ako 2+
Body správnej praxe	
	Najlepšia doporučená prax založená na klinickej skúsenosti skupiny pre vývoj guidelines

Obrázok 7-2 Klasifikácia dôkazov

Skupina pre vývoj guidelines príležitostne objaví nejaký dôležitý praktický bod, ktorý by chcela zdôrazniť, ale pre ktorý neexistuje nijaký výskumný dôkaz a jeho existencie je nepravdepodobná. Toto je typické v takom prípade, keď sa nejaký aspekt liečby pokladá za vhodnú klinickú prax, ktorú nikto nemôže spochybniť. Takéto prípady sú v pokynoch označené ako Body správnej praxe a označujeme ich. 

Je treba zdôrazniť, že tieto nie sú náhradou na dôkazy založených odporúčaní a majú byť použité len tam, kde nie je iná možnosť zvýraznenia problému.

7.4. Aspekty zdrojov

NIKI pripúšťa, že v zdravotnej starostlivosti s limitovanými zdrojmi a stále sa zvyšujúcimi nákladmi je dôležitá spôsobilosť porovnať individuálne položky starostlivosti so zvýšeným prospechom pacienta^{iv}. Vedný odbor ekonomickej analýzy zdravotnej starostlivosti je bohužiaľ v relatívne rannom štádiu a mnoho uverejnených štúdií nespĺňa požadovaný metodologický štandard, aby sa mohli stať súčasťou dôkazov pre odborné guidelines.

Veľké množstvo prístupov ako začlenením otázky zdrojov do klinických odporúčaní je stále vo vývoji^{vi}, ale v tomto štádiu nie sú žiadne považované za dostatočne overené alebo primerané pre použitie v metodike NIKI.

V prípade, že je uverejnený ekonomický dôkaz, mal by byť označený a zhodnotený jednotným spôsobom. Ekonomické databázy zdravotníctva boli pridané do prieskumov odbornej literatúry (viď časť 6) a štúdie identifikované týmito prieskumami by mali byť ohodnotené použitím kontrolného zoznamu NIKI, ktorý je založený na kritériách pre hodnotenie ekonomických štúdií publikovaných v *British Medical Journal*^{vii}. Takýto dôkaz sa na stanovenom stupni úsudku (viď časť 72) môže hodnotiť popri klinickom dôkaze.

V iných oblastiach môže byť výhodné vložiť do guidelines komentár k hlavným ekonomickým otázkam, ktoré by mali byť zhodnotené v závislosti od témy odborného guidelines. Poslednou alternatívou je podanie základnej informácie, ktorá umožní užívateľom guidelines spracovať aspekty nákladov za nimi poskytnutú službu, príklady tohoto prístupu je možné vidieť v guidelinesch pre osteoporózu alebo karcinóm epitelu ovária.

Referencie

ⁱGuyatt GH, Sackett DL, Sinclair JC, Hayward R, Cook DJ, Cook RJ. *Users' guides to the medical literature. IX. A method for grading health care recommendations. Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA 1995;274:1800-4.*

ⁱⁱScottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). *Methodology Review Group. Report on the review of the method of grading guideline recommendations. Edinburgh; SIGN: 1999.*

ⁱⁱⁱHarbour R, Miller J. *A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. BMJ 2001;323:334-6.*

^{iv}Drummond MF, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the economic evaluation of health care programmes. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 1997*

^vMason J, Eccles M, Freemantle N, Drummond M. *NICEly does it: economic analysis within evidence-based clinical practice guidelines. York; University of York: 1998. CHE Discussion Paper No.164. [cited on 16 May 2002]. Available from url: <http://www.york.ac.uk/inst/che/DP164.pdf>*

^{vi}Eccles M, Mason J. *How to develop cost-conscious guidelines. Health Technology Assessment 2001;5(16).*

^{vii}Drummond MF, Jefferson TO. *Guidelines for authors & peer reviewers of economic submissions to the BMJ. BMJ 1996;313:275-83*

²RKT Randomizovaný klinický test