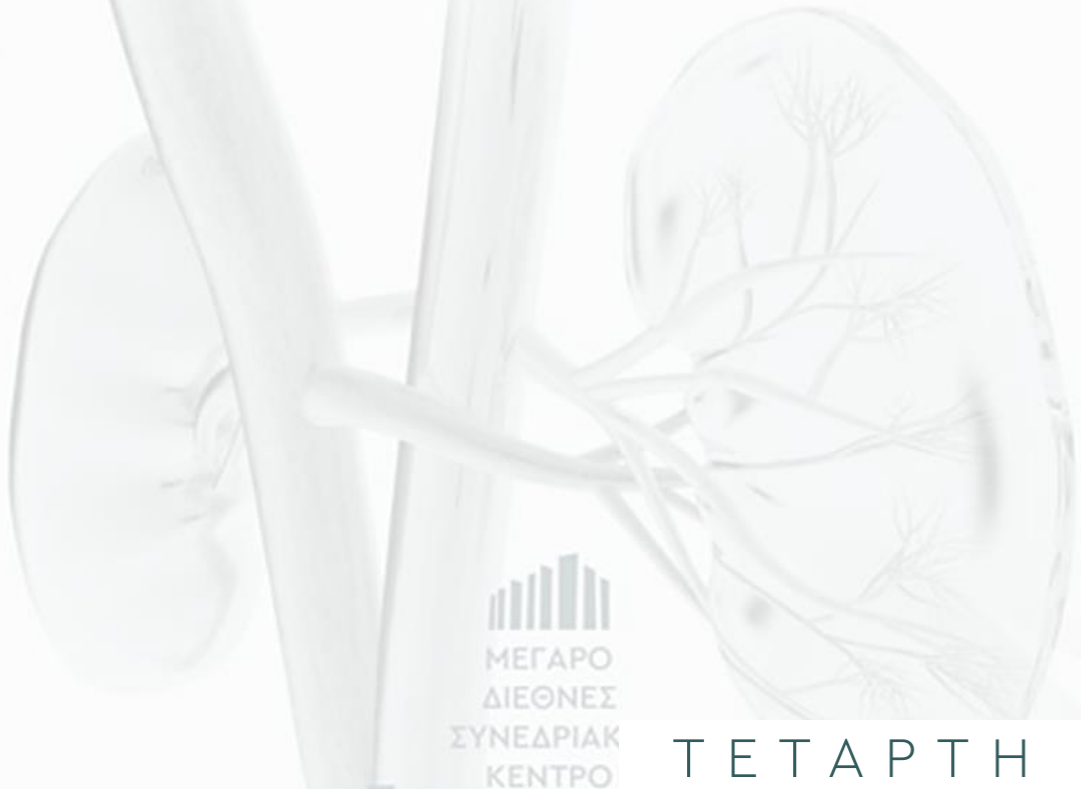
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
HELLENIC SOCIETY OF NEPHROLOGY

25ο Πανελλήνιο Συνέδριο
ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΑΣ



ΜΕΓΑΡΟ ΔΙΕΘΝΕΣ ΣΥΝΕΔΡΙΑΚ ΚΕΝΤΡΟ

WWW.25PSN.GR

12.30–14.20 ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ

ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΟΝΕΦΡΙΤΙΔΕΣ

Προεδρείο: **Π. Κυρικλίδου, Γ. Μουστάκας**

Μεθοδολογία συγγραφής των διεθνών οδηγιών
Μ. Κωστοπούλου

ΤΕΤΑΡΤΗ 19 ΙΟΥΝΙΟΥ 2024

COI

- None for this lecture

(Κλινικές) Κατευθυντήριες οδηγίες
Clinical Practice Guidelines - CPG

Ορισμός: Συστάσεις που αναπτύσσονται με **συστηματικό τρόπο** και έχουν ως στόχο την **βελτίωση της παροχής υγείας** σε κλινικό, οργανωτικό ή συστημικό επίπεδο (πολιτικές υγείας).

Φορείς συγγραφής κατευθυντήριων οδηγιών

KDIGO	Kidney Diseases Improving Global Outcomes	Global
SLANH	Sociedad LatinoAmericana de Nephrologia e Hipertension	Latin America
KHA-CARI	Kidney Health Australia—Caring for Australasians with Renal Impairment	Australia, New Zealand
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative	USA
CSN	Canadian Society of Nephrology	Canada
UK-RA	United Kingdom Renal Association	United Kingdom
ERA	European Renal Association	Europe

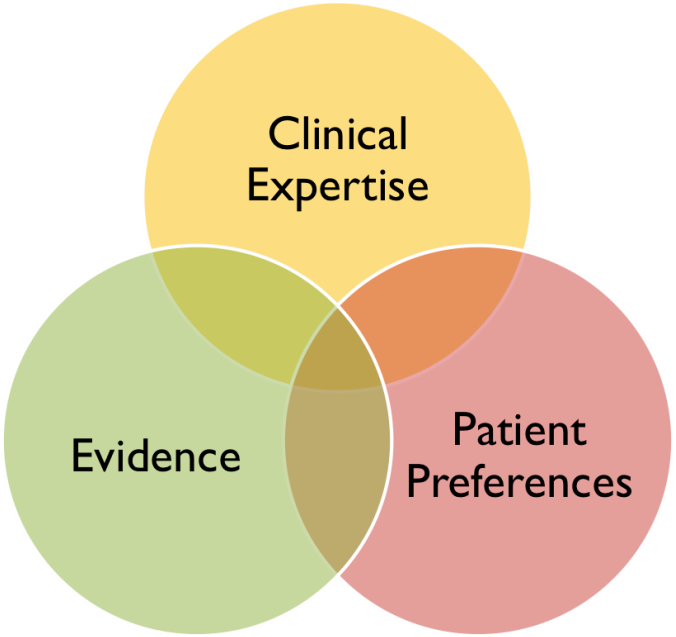
- Επιστημονικές εταιρείες
- Εθνικοί οργανισμοί
- Επαγγελματικές ενώσεις
- Μη κερδοσκοπικοί οργανισμοί

Ιστορικά

“The millennials”

- Κλινική εμπειρία
- Υπόθεση της παθοφυσιολογίας

Evidence-based practice



Jacobs JA, Jones E, Gabella BA et al. Tools for Implementing an Evidence-Based Approach in Public Health Practice. Prev Chronic Dis 2012;9:110324

Μεθοδολογία συγγραφής κατευθυντήριων οδηγιών

Ο συστηματικός τρόπος που “στήνονται” οι CPG: από τις ενδείξεις στις συστάσεις

Μεθοδολογία συγγραφής κατευθυντήριων οδηγιών

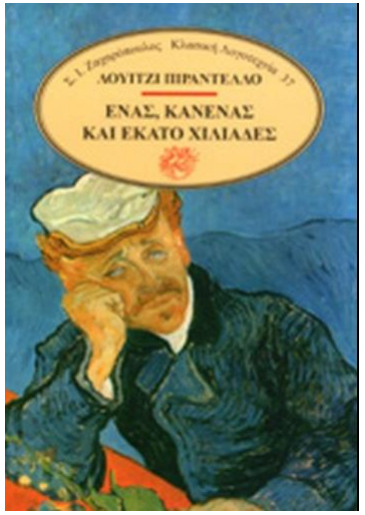
Ο συστηματικός τρόπος που “στήνονται” οι CPG: από τις ενδείξεις στις συστάσεις

Υπάρχει ΜΙΑ μέθοδος; Με άλλα λόγια υπάρχει ΕΝΑΣ συστηματικός τρόπος που αναπτύσσονται οι CPG;

Πληθώρα οδηγιών

Αλληλοεπικάλυψη οδηγιών που δημοσιεύονται από άλλους φορείς

Αμφίβολης ποιότητας οδηγίες

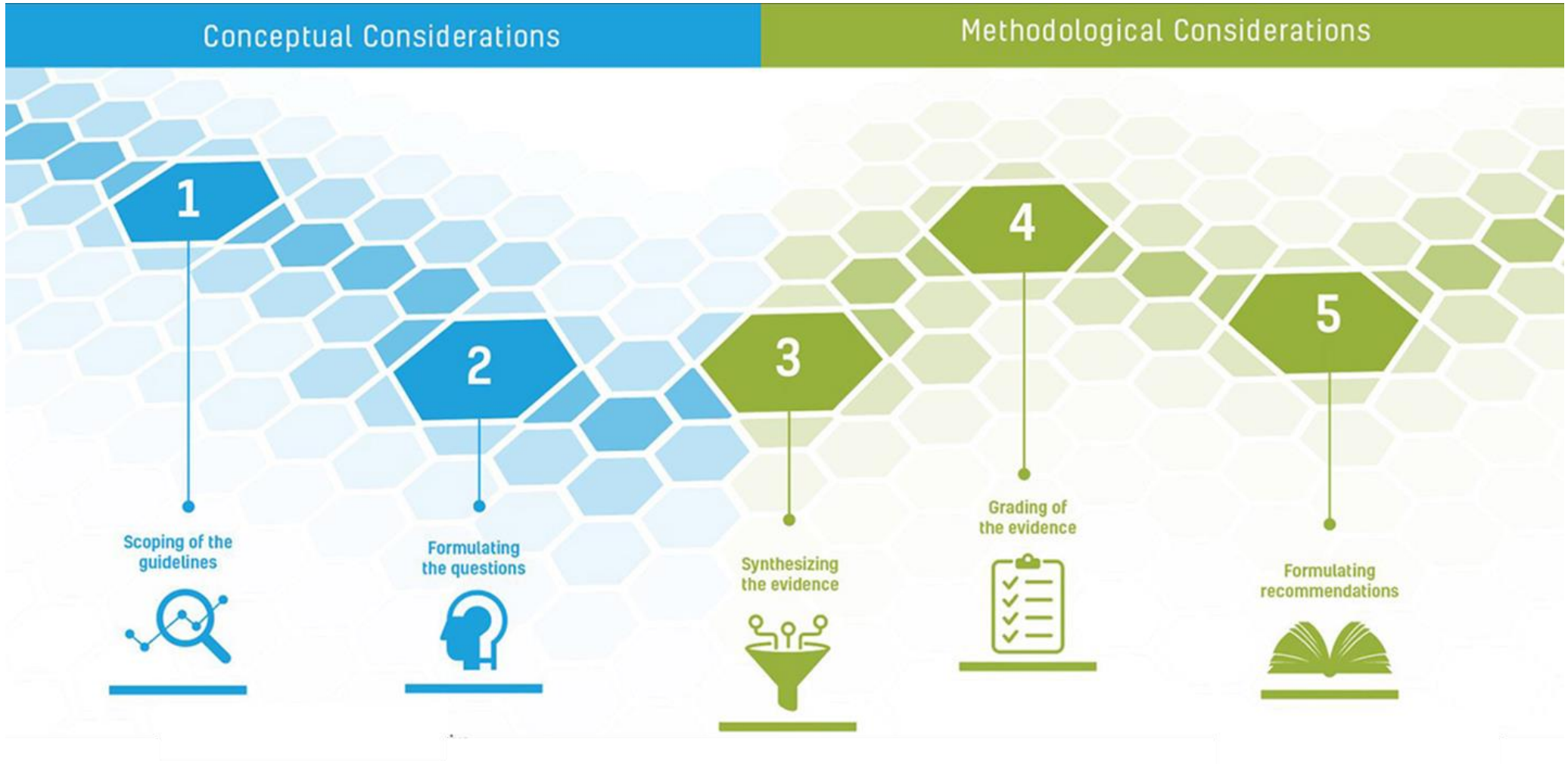


Μεθοδολογία συγγραφής κατευθυντήριων οδηγιών

Approaches to clinical guideline development in healthcare: a scoping review and document analysis

Annemarie De Leo[1*], Dianne Bloxsome[1] and Sara Bayes[2]

Μεθοδολογία συγγραφής κατευθυντήριων οδηγιών



www.who.int/news/item/28-01-2019-enhancing-who-s-standard-guideline-development-methods

Αρχές αξιολόγησης κατευθυντήριων οδηγιών

- Σαφή περιγραφή της διαδικασίας
- Διαφανή στάδια με σκοπό την ελαχιστοποίηση της μεροληψίας (bias), της αλλοίωσης των δεδομένων και της σύγκρουσης των συμφερόντων
- Ομάδα εργασίας με συμμετοχή όλων των εμπλεκόμενων ειδικοτήτων, μεθοδολόγων, ασθενών/ληπτών της παροχής υγείας
- Συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας
- Περίληψη και σύνθεση της πληροφορίας (evidence) σχετικά με τα οφέλη/κινδύνους που συνδέονται με κάθε οδηγία
- Περιγραφή του ρόλου που έπαιξε η κλινική εμπειρία, η γνώμη των ειδικών ή η προηγούμενη εμπειρία στη διατύπωση των οδηγιών
- Αξιολόγηση της ποιότητας των ενδείξεων (level of evidence) και της ισχύος των οδηγιών (strength of recommendations)
- Εξωτερικός έλεγχος (external review)
- Δυνατότητα ανανέωσης

****Τυποποιημένες Διαδικασίες Λειτουργίας -Standard Operating Procedures (SOP)

ERBP guideline development process.

Τεκμηρίωση της αναγκαιότητας

Προκαταρκτικό στάδιο
- Επιλογή θεματικής και στόχου
- Σύσταση Ομάδας Εργασίας (Task Force)

Συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

Συζήτηση, διόρθωση, διατύπωση θεραπευτικών οδηγιών

Εξωτερικός έλεγχος και δημοσίευση

Task Force

- Ιδανικός αριθμός 20-30 άτομα (όλες οι εμπλεκόμενες ειδικότητες, μεθοδολόγοι, ασθενείς/λήπτες υγείας)

  Ελαχιστοποίηση μεροληψίας, διαφανής δήλωση σύγκρουσης συμφερόντων

- **Καίριας σημασίας η σύσταση TF**. Το αποτέλεσμα τόσο της τεχνικής διαδικασίας (αναζήτηση ενδείξεων) όσο και της παραγωγικής διαδικασίας (ερμηνεία των αποτελεσμάτων και διατύπωση των συστάσεων) επηρεάζεται από την ίδια τη σύνθεση των μελών

ERBP guideline development process.

Τεκμηρίωση της αναγκαιότητας

Προκαταρκτικό στάδιο
- Επιλογή θεματικής και στόχου
- Σύσταση Ομάδας Εργασίας (Task Force)

Συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

Συζήτηση, διόρθωση, διατύπωση θεραπευτικών οδηγιών

Εξωτερικός έλεγχος και δημοσίευση

Cochrane Library

Cochrane Database of Systematic Reviews

- Frame research question (PICO)
- Write a protocol
- Conduct a literature search (information sources, databases)
- Retrieve citations
- Screen titles/abstracts
- Retrieve full-texts
- Assess risk of bias and extract data
- Qualitative synthesis
- Meta-analysis
- Report

PICO

Define the type of Patients (population)

1. Define the condition eg patients with an autoimmune disease (which? under which criteria?)
2. Define the population setting and demographic factors (hospital? outpatient clinic? age group? sex?)

Define the type of Intervention (exposure)

1. Was it a treatment? How was it administered? When? Dosages?
2. Was it an exposure? How long did it last?

Define the Comparison

1. For controlled trials is it treatment A vs placebo? Is it treatment A vs treatment B?

Define the Outcome

1. Define how the outcome is measured (criteria, metrics, measurements, time, primary vs secondary)

PICO 1f. In patients with SLE and active kidney involvement, what is the evidence for the benefits and harms of therapeutic interventions including antimalarials, glucocorticoids, immunosuppressive, biological/targeted agents, plasma exchange/immunoadsorption?

Population(s)	Intervention(s)-exposure(s)	Comparison	Outcome(s)
• SLE patients with active kidney involvement	• Glucocorticoids • Hydroxychloroquine, antimalarials • Immunosuppressive agents • Cytotoxic agents • Methotrexate • Leflunomide • Azathioprine • Cyclophosphamide • Mycophenolate • Ciclosporin • Tacrolimus • Voclosporin • Biological agents • Belimumab • Anifrolumab • Rituximab • Obinutuzumab • Ofatumumab • Ocrelizumab • Atacicept • Telaticept • Dapagliflozin • Etanercept • Adalimumab • Abatacept • Tocilizumab • Secukinumab • Ustekinumab • Anakinra • JAK inhibitors (tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, deucravacitinib) • Proteasome inhibitors • Iberdomide • Litifilimab • Low-dose IL-2 • Daratumumab • CD19 CAR-T cells • Plasmapheresis • Plasma exchange • Immunoadsorption • Intravenous immunoglobulin • RAAS inhibitors • SGLT2 inhibitors (Dapagliflozin)	• Standard of care • Mycophenolate • Azathioprine • Cyclophosphamide • Ciclosporin • Tacrolimus • Placebo • None	• Disease activity improvement/worsening (SLEDAI, BILAG): renal-specific domains • Proteinuria improvement/worsening • Kidney function (serum creatinine, eGFR) improvement/worsening • Chronic kidney disease • End-stage kidney disease • Histological improvement/worsening (change in activity/chronicity indices) • Physician Global Assessment • Glucocorticoid dose/tapering • Renal response (e.g., PEER, EULAR-defined endpoints) • Renal remission (complete renal response) • Relapse, flare, time-to-flare • Treatment failure • Organ damage (including cataract, cognitive dysfunction, osteoporotic fracture, osteonecrosis, stroke, cardiovascular disease/MACEs, malignancy, diabetes) • Infection • Hospitalizations • Death • Toxicity (including retinopathy) • Thrombosis

PICO 1f. In patients with SLE and active kidney involvement, what is the evidence for the benefits and harms of therapeutic interventions including antimalarials, glucocorticoids, immunosuppressive, biological/targeted agents, plasma exchange/immunoadsorption?

National Library of Medicine
National Center for Biotechnology Information

History and Search Details

Download Delete

Search	Actions	Details	Query	Results	Time
#1	•••	›	Search: **("SLE"[Title] OR "lupus"[Title]) AND ("glucocorticoid*"[All Fields] OR "glucocorticoids"[MeSH Terms] OR "steroid*"[All Fields] OR "steroids"[MeSH Terms] OR "corticosteroid*"[All Fields] OR "anti inflammatory agents, non steroidal"[MeSH Terms] OR "non-steroidal anti-inflammatory agents"[Title] OR "nsaid"[Title] OR "nsaids"[Title] OR "nsaid s"[Title] OR ("hydroxychloroquine"[MeSH Terms] OR "hydroxychloroquine"[All Fields]) OR "antimalarial*"[All Fields] OR ("quinacrine"[MeSH Terms] OR "quinacrine"[All Fields]) OR ("methotrexate"[MeSH Terms] OR "methotrexate"[All Fields] OR "methotrexate s"[All Fields] OR "methotrexates"[All Fields]) OR ("leflunomid"[All Fields] OR "leflunomide"[MeSH Terms] OR "leflunomide"[All Fields] OR "leflunomide s"[All Fields]) OR ("calcineurin"[MeSH Terms] OR "calcineurin"[All Fields] OR "calcineurin s"[All Fields] OR "calcineurine"[All Fields] OR "calcineurins"[All Fields]) OR ("cyclosporine"[MeSH Terms] OR "cyclosporine"[All Fields] OR "ciclosporin"[All Fields] OR "ciclosporine"[All Fields] OR "cyclosporin"[All Fields] OR "cyclosporine s"[All Fields] OR "cyclosporins"[MeSH Terms] OR "cyclosporins"[All Fields] OR "cyclosporines"[All Fields]) OR ("tacrolimus"[MeSH Terms] OR "tacrolimus"[All Fields]) OR ("voclosporin"[Supplementary Concept] OR "voclosporin"[All Fields]) OR ("azathioprin"[All Fields] OR "azathioprine"[MeSH Terms] OR "azathioprine"[All Fields]) OR ("mycophenolate"[All Fields] OR "mycophenolates"[All Fields] OR "mycophenolic"[All Fields]) OR ("mycophenolate"[All Fields] OR "mycophenolates"[All Fields] OR "mycophenolic"[All Fields]) OR ("cyclophosphamide"[MeSH Terms] OR "cyclophosphamide"[All Fields] OR "cyclophosphamid"[All Fields] OR "cyclophosphamide s"[All Fields] OR "cyclophosphamides"[All Fields]) OR ("rituximab"[MeSH Terms] OR "rituximab"[All Fields] OR**	17,463	03:46:21

Embase

PICO Search

Quick PICO PV Wizard Medical device Advanced Drug Disease Device Article Authors

Find best term

- Emtree
  - diseases
    - physical disease
      - physical disease by anatomical structure
        - neurologic disease
          - central nervous system disease
            - central nervous system infection
              - meningitis
            - meninx disorder
              - meningitis
                - arachnoiditis
                - aseptic meningitis
                - bacterial meningitis
                - epidemic meningitis
                - experimental meningitis
                - fungal meningitis
                - group B streptococcal menin...
                - Haemophilus meningitis
                - Listeria meningitis

Population
e.g. diabetes

Intervention
e.g. insulin

Comparison
e.g. placebo

Outcome
e.g. risk

Study design (or miscellaneous)
e.g. randomized controlled trial

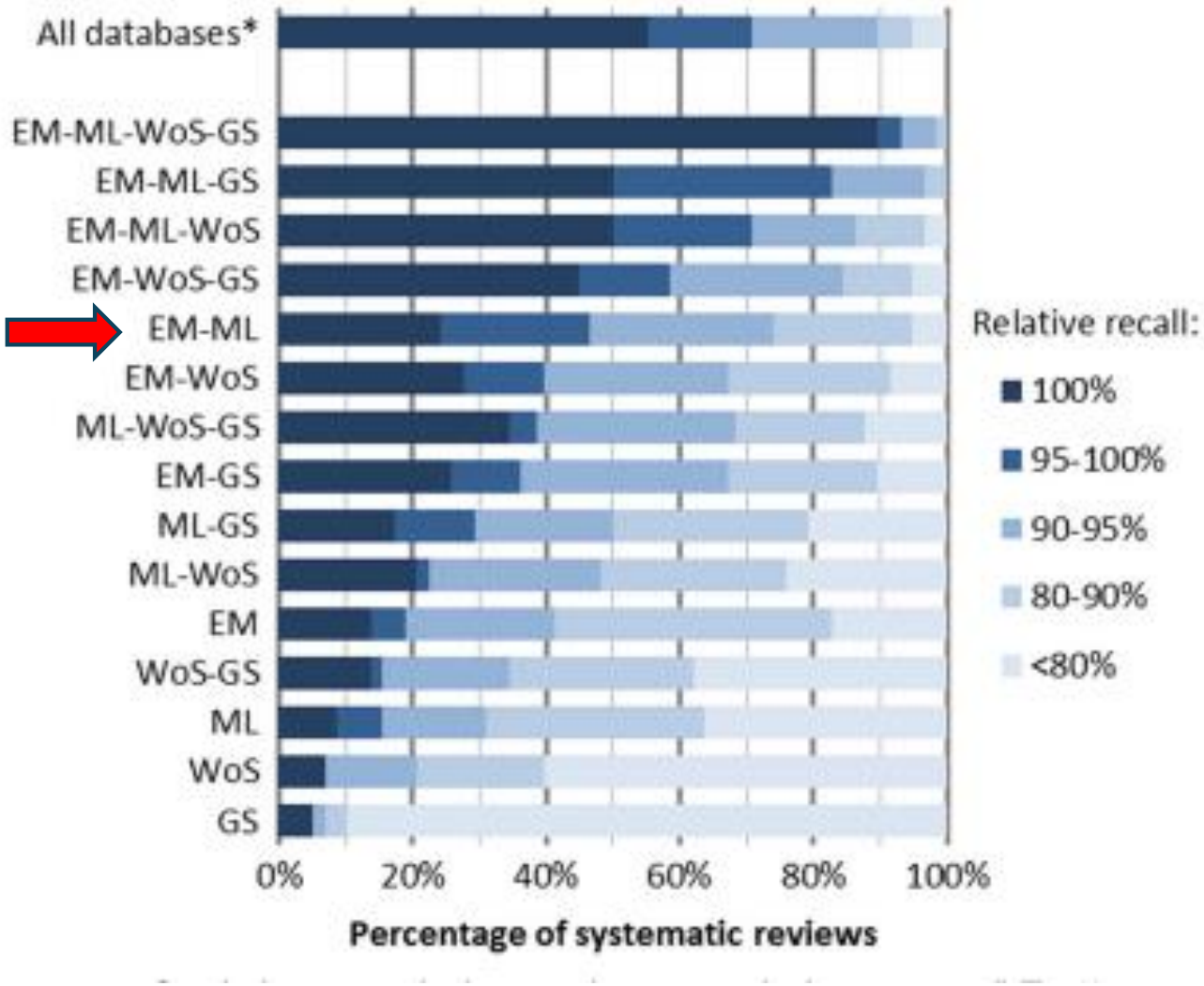
Conducting a literature search

- Major bibliographic databases
    I. MEDLINE/ PubMed
    II. EMBASE/ Elsevier
    III. CENTRAL
    IV. Subject-specific (CINAHL, PsychINFO)
    V. Citation databases (Web of Science, Scopus)
    VI. Registers of clinical trials (clinicaltrials.gov, EudraCT)

    + Gray (or grey) literature
    ± Hand searching

Πόσες μηχανές αναζήτησης;

EMBASE+MEDLINE



Bramer WM, Rethlefsen ML et al. Optimal database combinations for literature searches in systematic reviews: a prospective exploratory study. Syst Rev

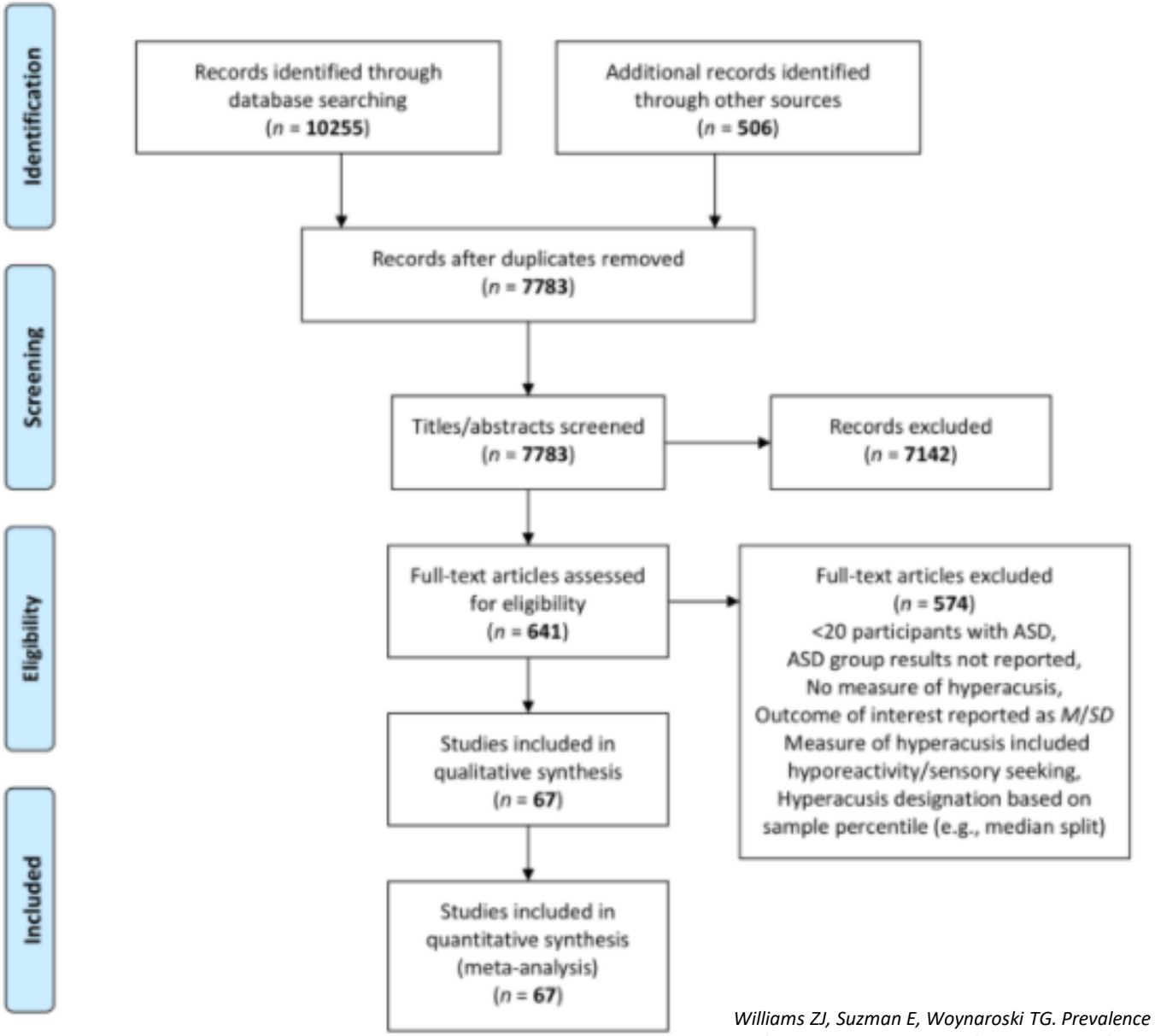
Ανάλογα με τη φύση του ερωτήματος ψάχνουμε μελέτες με τον κατάλληλο σχεδιασμό

Question	Look for evidence from:
Incidence, prevalence	Surveys, cohort studies
Therapy	Clinical trials
Screening	Clinical trials
Diagnostic accuracy	Clinical trials, cross sectional studies
Prognosis	Clinical trials, cohort studies
Harm	Clinical trials, cohort studies, case control studies
Etiology	Cohort studies, case control

Άλλα φίλτρα : γλώσσα, χρονικό εύρος, μέγεθος δείγματος…

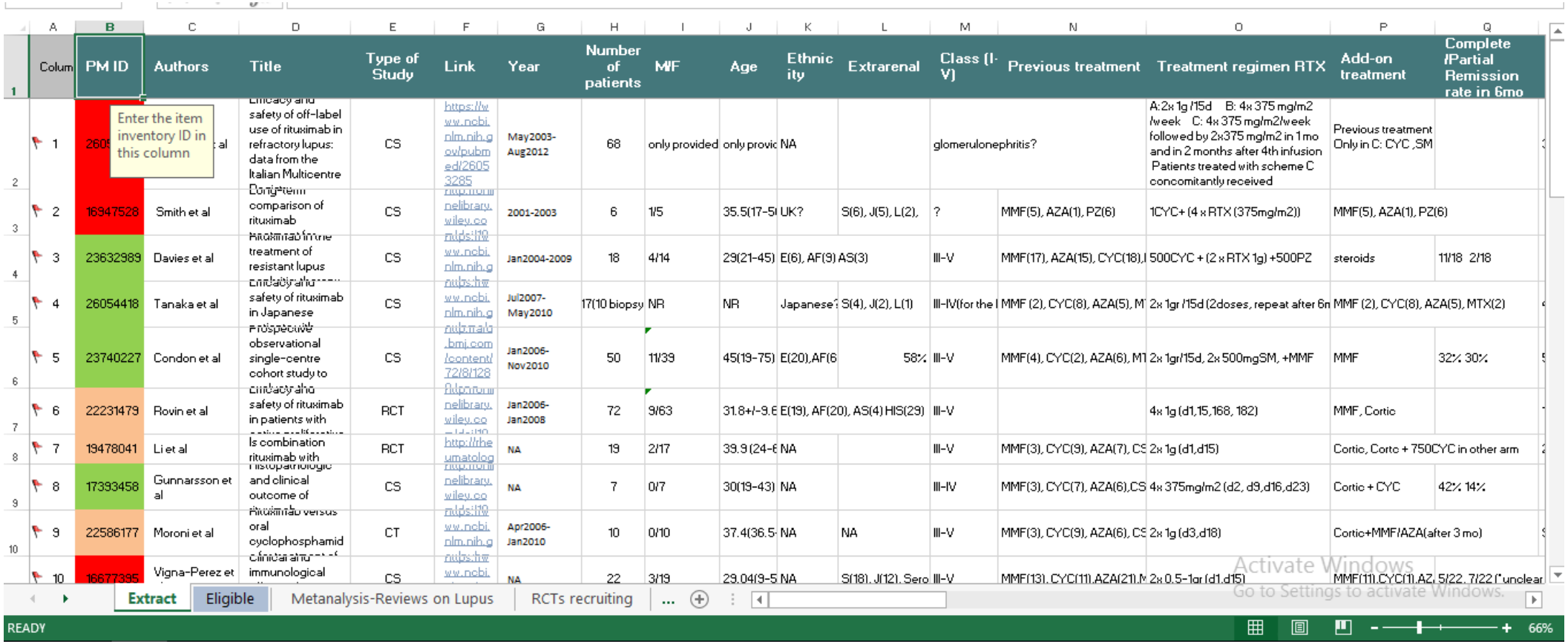
Introduction to Systematic Review and Meta-Analysis by Johns Hopkins University on Coursera.

The PRISMA flowchart



Williams ZJ, Suzman E, Woynaroski TG. Prevalence of Decreased Sound Tolerance (Hyperacusis) in Individuals With Autism Spectrum Disorder: A Meta-Analysis. Ear Hear. 2021 Feb 9;42(5):1137-1150. doi: 10.1097/AUD.0000000000001005. PMID: 33577214; PMCID: PMC8349927.

Εξαγωγή της πληροφορίας από τις επιλεγμένες μελέτες



	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q
1	Colum	PM ID	Authors	Title	Type of Study	Link	Year	Number of patients	M/F	Age	Ethnicity	Extrarenal	Class (I-V)	Previous treatment	Treatment regimen RTX	Add-on treatment	Complete /Partial Remission rate in 6mo
2	1	260[5]	al	Efficacy and safety of off-label use of rituximab in refractory lupus: data from the Italian Multicentre	CS	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26053285	May2003-Aug2012	68	only provided	only provic	NA		glomerulonephritis?		A: 2x 1g /15d B: 4x 375 mg/m2 /week C: 4x 375 mg/m2/week followed by 2x375 mg/m2 in 1 mo and in 2 months after 4th infusion Patients treated with scheme C concomitantly received	Previous treatment Only in C: CYC ,SM	
3	2	16947528	Smith et al	Long-term comparison of rituximab	CS	http://onlinelibrary.wiley.com/	2001-2003	6	1/5	35.5(17-5	UK?	S(6), J(5), L(2),	?	MMF(5), AZA(1), PZ(6)	1CYC+ (4 x RTX (375mg/m2))	MMF(5), AZA(1), PZ(6)	
4	3	23632989	Davies et al	Rituximab in the treatment of resistant lupus	CS	https://www.ncbi.nlm.nih.g	Jan2004-2009	18	4/14	29(21-45)	E(6), AF(9)	AS(3)	III-V	MMF(17), AZA(15), CYC(18),I	500CYC + (2 x RTX 1g) +500PZ	steroids	11/18 2/18
5	4	26054418	Tanaka et al	Efficacy and safety of rituximab in Japanese	CS	https://www.ncbi.nlm.nih.g	Jul2007-May2010	17(10 biopsy	NR	NR	Japanese?	S(4), J(2), L(1)	III-IV(for the I	MMF (2), CYC(8), AZA(5), M	2x 1gr /15d (2doses, repeat after 6n	MMF (2), CYC(8), AZA(5), MTX(2)	
6	5	23740227	Condon et al	Prospective observational single-centre cohort study to	CS	http://a.bmj.com/content/72/8/128	Jan2006-Nov2010	50	11/39	45(19-75)	E(20),AF(6	58%	III-V	MMF(4), CYC(2), AZA(6), M1	2x 1gr/15d, 2x 500mgSM, +MMF	MMF	32% 30%
7	6	22231479	Rovin et al	Efficacy and safety of rituximab in patients with	RCT	http://onlinelibrary.wiley.com/	Jan2006-Jan2008	72	9/63	31.8+/-9.6	E(19), AF(20),	AS(4) HIS(29)	III-V		4x 1g (d1,15,168, 182)	MMF, Cortic	
8	7	19478041	Li et al	Is combination rituximab with	RCT	http://rheumatology	NA	19	2/17	39.9 (24-6	NA		III-V	MMF(3), CYC(9), AZA(7), CS	2x 1g (d1,d15)	Cortic, Cortc + 750CYC in other arm	
9	8	17393458	Gunnarsson et al	Histopathologic and clinical outcome of	CS	http://onlinelibrary.wiley.com/	NA	7	0/7	30(19-43)	NA		III-IV	MMF(3), CYC(7), AZA(6),CS	4x 375mg/m2 (d2, d9,d16,d23)	Cortic + CYC	42% 14%
10	9	22586177	Moroni et al	Rituximab versus oral cyclophosphamid	CT	https://www.ncbi.nlm.nih.g	Apr2006-Jan2010	10	0/10	37.4(36.5	NA	NA	III-V	MMF(3), CYC(9), AZA(6), CS	2x 1g (d3,d18)	Cortic+MMF/AZA(after 3 mo)	
	10	16677395	Vigna-Perez et	Clinical and immunological	CS	https://www.ncbi.	NA	22	3/19	29.04(9-5	NA	S(18), J(12), Sero	III-V	MMF(13), CYC(11),AZA(21),M	2x 0.5-1gr (d1,d15)	MMF(11),CYC(1),AZ	5/22, 7/22 ("unclear

Enter the item inventory ID in this column

Extract | Eligible | Metanalysis-Reviews on Lupus | RCTs recruiting | ...

READY

66%

Αξιολόγηση μελετών

Σχεδιασμός μελετών και ποιότητα ενδείξεων

Αξιολόγηση μελετών

Έλεγχος μεροληψίας - Assessing risk of bias

Sources of bias in RCTs

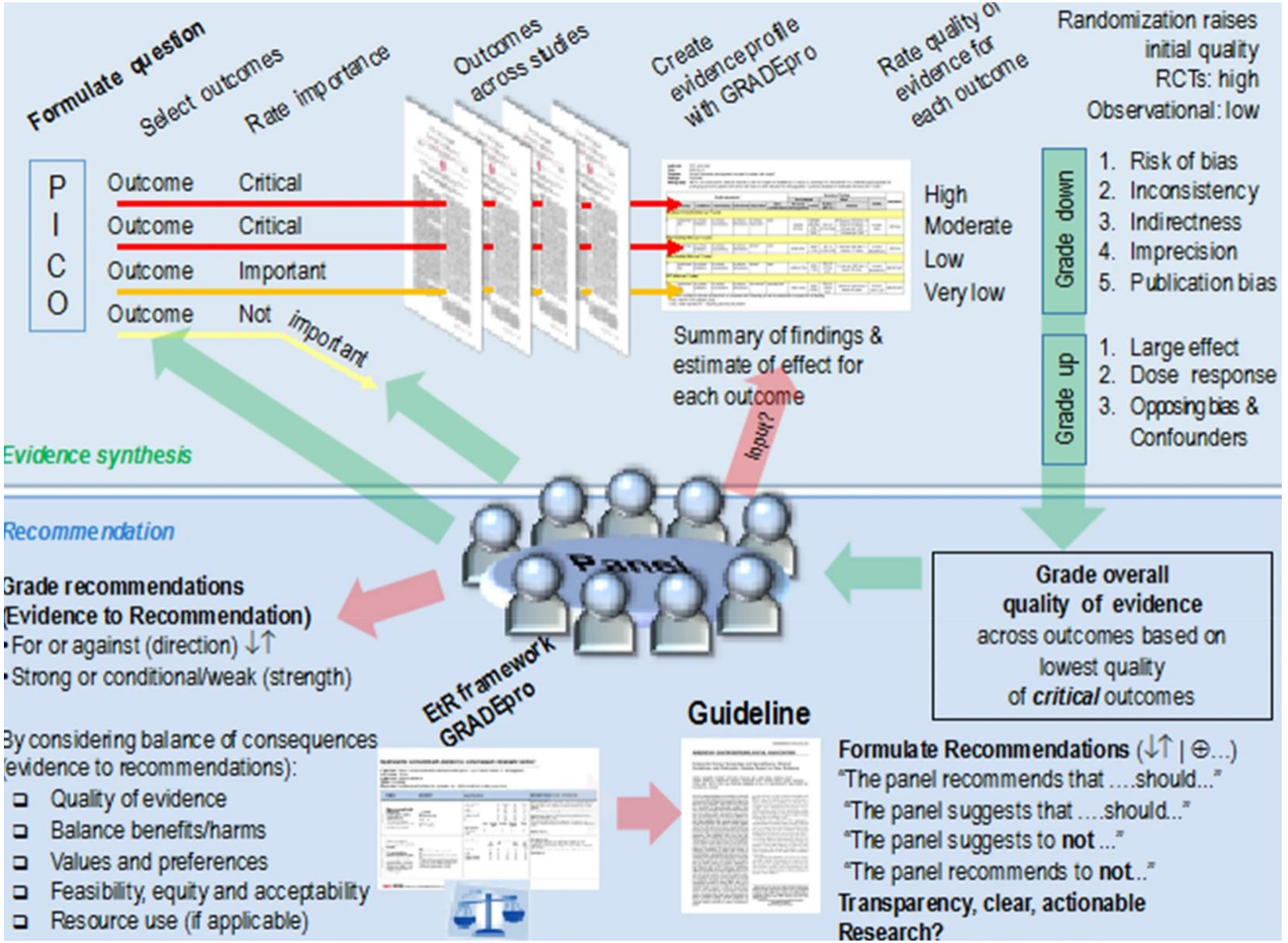
Type of bias	Description	Relevant domains in the Collaboration's 'Risk of bias' tool
Selection bias.	Systematic differences between baseline characteristics of the groups that are compared.	• Sequence generation. • Allocation concealment.
Performance bias.	Systematic differences between groups in the care that is provided, or in exposure to factors other than the interventions of interest.	• Blinding of participants and personnel. • Other potential threats to validity.
Detection bias.	Systematic differences between groups in how outcomes are determined.	• Blinding of outcome assessment. • Other potential threats to validity.
Attrition bias.	Systematic differences between groups in withdrawals from a study.	• Incomplete outcome data
Reporting bias.	Systematic differences between reported and unreported findings.	• Selective outcome reporting (see also Chapter 10).

Chandler J, Cumpston M et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, 2019

Αξιολόγηση μελετών

RoB 1	RoB 2
Random sequence generation (*selection bias*)	Bias arising from the randomization process
Allocation concealment (*selection bias*)	
Blinding of participants and personnel (*performance bias*)	Bias due to deviations from intended interventions
Incomplete outcome data (*attrition bias*)	Bias due to missing outcome data
Blinding of outcome assessment (*detection bias*)	Bias in measurement of the outcome
Selective reporting (*reporting bias*)	Bias in selection of the reported result
Other bias	N/A
N/A	Overall bias

Higgins Julian P T, Altman Douglas G et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials BMJ 2011



Adapted from GRADE handbook and based on GRADE meeting, Edinburgh 2009 (https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html)

Quality of evidence		Rationale
A	High	RCT or meta-analyses
B	Moderate	Downgraded RCTs or upgraded observational studies
C	Low	Well-done observational studies
D	Very low	Case series or expert opinion
Strength of recommendation		
Grade 1	Strong	We recommend
Grade 2	Weak	We suggest

Grading of the quality of evidence and strength of recommendations

ERBP guideline development process.

Τεκμηρίωση της αναγκαιότητας

Προκαταρκτικό στάδιο
- Επιλογή θεματικής και στόχου
- Σύσταση Ομάδας Εργασίας (Task Force)

Συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

Συζήτηση, διόρθωση, διατύπωση θεραπευτικών οδηγιών

Εξωτερικός έλεγχος και δημοσίευση

Recommendation 10.2.3.1.1: We recommend that patients with active Class III or IV LN, with or without a membranous component, be treated initially with glucocorticoids plus any *one* of the following:

i. mycophenolic acid analogs (MPAA) (*1B*); or

ii. low-dose intravenous cyclophosphamide (*1B*); or

iii. belimumab and either MPAA or low-dose intravenous cyclophosphamide (*1B*); or

iv. MPAA and a calcineurin inhibitor (CNI) when kidney function is not severely impaired (i.e., estimated glomerular filtration rate [eGFR] ≤45 ml/min per 1.73 m^2) (*1B*).

ERBP guideline development process.

Τεκμηρίωση της αναγκαιότητας

Προκαταρκτικό στάδιο
- Επιλογή θεματικής και στόχου
- Σύσταση Ομάδας Εργασίας (Task Force)

Συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

Συζήτηση, διόρθωση, διατύπωση θεραπευτικών οδηγιών

Εξωτερικός έλεγχος και δημοσίευση

***Immunonephrology Working Group

Επιμέρους ζητήματα

- Οδηγίες για θέματα για τα οποία δεν υπάρχουν καλής ποιότητας δεδομένα – εξοικείωση με το σύστημα βαθμολόγησης

- Διάδοση των οδηγιών και προσαρμογή τους σε εθνικό επίπεδο
- Εφαρμογή και έλεγχος ποιότητας (βελτίωση παροχής υγείας)

Alignment and Synergy in Long-Term Vision: A Memorandum of Understanding between the European Renal Association and the Kidney Disease Improving Global Outcomes

ERA and KDIGO representatives convened on May 21st, 2022, during the 59th Congress of the European Renal Association, to sign the first Memorandum of Understanding (MoU) between the ERA and KDIGO. The MoU outlines several projects and initiatives for the global nephrology

ERA will not only write commentaries on KDIGO guidelines but will also actively help identify expert reviewers to participate in the public review period of the KDIGO guidelines.

Take home

Οι CPG πρέπει να αναπτύσσονται με έναν συστηματικό, διαφανή, προσβάσιμο και αναπαραγωγίσιμο τρόπο βασισμένο στο evidence-based practice

Η επιλογή της ομάδας εργασίας είναι βασική στη διατύπωση των ερευνητικών ερωτημάτων, την αξιολόγηση και την ερμηνεία τους

Δεν υπάρχει ένας κοινός μεθοδολογικός τρόπος συγγραφής CPG αλλά οι περισσότεροι φορείς μοιράζονται κοινές αρχές

Η διάδοση και σωστή εφαρμογή των οδηγιών απαιτεί συνεργασία εθνικών – διεθνών οργανισμών αλλά και εκπαίδευση/εξοικείωση των επαγγελματιών υγείας ώστε να διαβάζουν και να ερμηνεύουν σωστά τις εκάστοτε οδηγίες

Οι θεραπευτικές οδηγίες δεν είναι δεσμευτικές

Σας ευχαριστώ για την προσοχή σας