



AUS DEM NETZWERK EVIDENZBASIERTE MEDIZIN

Müssen wir unsere Fleischeslust zügeln?

Rotes und verarbeitetes Fleisch stehen im Ruf, der Gesundheit zu schaden. Sollten wir alle weniger davon essen? Eine kürzlich im Fachblatt *Annals of Internal Medicine* veröffentlichte Leitlinie kommt zu dem Schluss, dass dies aus individueller Sicht nicht notwendig sei. Worauf beruht diese Empfehlung, die sich so grundlegend von den bisherigen Ratschlägen unterscheidet?

VON GEORG RÜSCHEMEYER UND PROF. DR. JÖRG J. MEERPOHL IM AUFTRAG DES NETZWERKS EVIDENZBASIERTE MEDIZIN E.V. (EBM-NETZWERK)

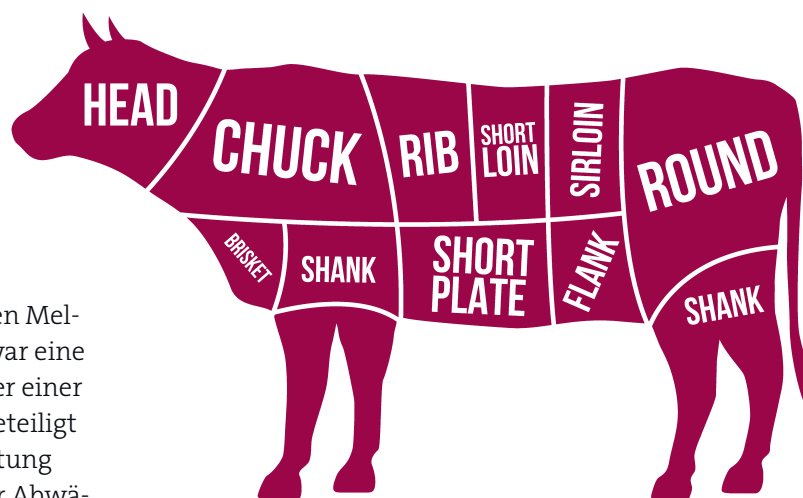
WW

Wenn es um die Zuspitzung von Schlagzeilen geht, vollbringt das britische Boulevardblatt *The Sun* regelmäßig Spitzenleistungen. „Eine Scheibe Bacon am Tag ist tödlich“, war dort im April zu lesen – eine schockierende Nachricht für ein Land, in dem der in der Pfanne gebratene Frühstücksspeck mindestens so sehr zum nationalen Kulturgut gehört wie die gute alte Tasse Tee.

Auch wenn die *Sun* für maßlose Übertreibungen bekannt ist, so hatte die Meldung doch einen wahren Kern: Seit Jahren warnen Wissenschaftler und Gesundheitsbehörden vor möglichen Risiken des Konsums von rotem Fleisch (also dem von Säugetieren wie Rind, Schwein oder Lamm), insbesondere auch in

seiner verarbeiteten Form als Wurst, Schinken – oder eben Bacon. 2015 stufte die Internationale Agentur für Krebsforschung, kurz IARC, derart verarbeitetes Fleisch offiziell als „krebserregend“ ein, unverarbeitetes rotes Fleisch landete in der Kategorie „vermutlich krebserregend“. Rotes und verarbeitetes Fleisch (in der Folge auch einfach „Fleisch“) gilt als Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes und Darmkrebs. Doch im Oktober gab es – glaubt man der *Sun* – eine 180-Grad-Kehrtwende: „Bacon ist sicher – ohne Wenn und Aber“ war diesmal auf der Titelseite zu lesen. Das hätten neue Veröffentlichungen in der Fachzeitschrift *Annals of Internal Medicine* ergeben.

Die beiden Schlagzeilen stehen beispielhaft für das mediale Wechselbad der Gefühle, dem Konsumenten in vielerlei Ernährungsfragen ausgesetzt sind. Egal ob Fett, Zucker, Kaffee, Alkohol oder eben Fleisch: Mal sind sie wahre Killer, dann wieder war alles nur falscher Alarm. Kein Wunder, dass das Hü und Hott der widersprüchlichen Meldungen in der Öffentlichkeit Frustration und Gleichgültigkeit erzeugt. Und die nagen ganz allgemein am Vertrauen in die Wissenschaft – was soll man noch glauben, wenn sich die Forscher nicht einmal bei so etwas Simplem wie Frühstücksspeck einig sind? Wozu sich noch an den Rat von Experten halten, wenn alles (und nichts) gefährlich scheint?



DIE „ENTWARNUNG“

Grundlage der auch in Deutschland vielzitierten Meldung zum vermeintlich doch sicheren Bacon war eine Arbeit in den *Annals of Internal Medicine*, an der einer der Autoren dieses Artikels (JJM) als Koautor beteiligt war. Tatsächlich kommt die Leitlinie nach Sichtung sämtlicher verfügbarer Evidenz und sorgsamer Abwägung zu dem Schluss, dass die spezifischen Gesundheitsrisiken durch normalen Fleischkonsum offenbar gering sind – wenn sie überhaupt existieren. Denn die vorhandene Evidenz, welche für die Arbeit mit großem Aufwand in fünf systematischen Übersichtsarbeiten zusammengefasst wurde, ist sämtlich von geringer bis sehr geringer Vertrauenswürdigkeit. Aufgrund dieser Ergebnisse kommt die Leitliniengruppe zu der Empfehlung, dass Erwachsene ihren gegenwärtigen Konsum von unverarbeitetem rotem Fleisch wie auch jenen von verarbeitetem Fleisch beibehalten können.

Diese Empfehlung widerspricht tatsächlich dem, was IARC, nationale Gesundheitsbehörden und viele Experten seit Jahren propagieren – nämlich, der eigenen Gesundheit zuliebe den Fleischkonsum zu reduzieren. Sie löste nicht nur in den Medien, sondern auch in Fachkreisen eine hitzige Diskussion aus. Wir (GR und JJM) möchten hier etwas genauer erklären, wie die Gruppe zu diesen auf den ersten Blick revolutionären Schlüssen kam.

WAS GENAU WURDE UNTERSUCHT?

Hinter der Veröffentlichung der Arbeiten in den *Annals* steht das Nutritional Recommendations Consortium (NutriRECS), ein internationales Konsortium von ausgewiesenen Experten für Evidenzbewertung, das sich zum Ziel gesetzt hat, unabhängige, evidenzbasierte Empfehlungen für Leitlinien im Ernährungsbereich zu erarbeiten. Diese sollen auf Basis einer methodisch rigorosen Vorgehensweise die verfügbare wissenschaftliche Evidenz berücksichtigen und dabei mit Hilfe des etablierten GRADE-Systems (1) auch deren Vertrauenswürdigkeit bewerten – ein Aspekt, der in vielen Leitlinien und erst recht in deren öffentlicher Diskussion zu

wenig Raum erhält. Zudem versuchen NutriRECS-Empfehlungen, neben der rein medizinischen Evidenz auch Wertvorstellungen und Präferenzen der Konsumenten zu berücksichtigen.

In der von den NutriRECS-Autoren verantworteten Artikelserie in den *Annals of Internal Medicine* vom 1. Oktober 2019 ging es nun um die Frage, welche Evidenz es dafür gibt, dass ein reduzierter Konsum von rotem Fleisch und Fleischprodukten mit geringeren Risiken für Krebs, kardiovaskuläre Erkrankungen und Gesamt-Mortalität einhergeht und welche konkreten Handlungsempfehlungen für Konsumenten sich daraus ableiten lassen. Als realistische Reduzierung gingen sie dabei von drei Portionen weniger pro Woche aus – eine Portion entspricht ca. 65 Gramm gebratenem oder verarbeitetem Fleisch.

Eine wichtige Anmerkung vorweg: Es gibt durchaus gute nicht-medizinische Gründe, den Fleischkonsum zu reduzieren, sei es das Tierwohl oder der höhere Beitrag einer Fleischkost zum globalen Klimawandel. Die NutriRECS-Empfehlungen beziehen sich jedoch explizit nur auf die möglichen gesundheitlichen Auswirkungen eines reduzierten Fleischkonsums, und das wiederum ausdrücklich aus Sicht des individuellen Konsumenten, nicht aus einer Public-Health-Perspektive.

Als Evidenzgrundlage der Empfehlung dienten die Ergebnisse von fünf eigens erstellten systematischen Übersichtsarbeiten zu spezifischen Fragestellungen, die in derselben Ausgabe der *Annals* erschienen (2-6):

- eine systematische Übersichtsarbeit auf Basis von 70 Kohortenstudien mit insgesamt rund sechs Millionen Teilnehmern zu den Zusammenhängen verschie- →



- dener genereller Ernährungsmuster (z.B. „westlich“) mit unterschiedlich hohem, aber zumeist nicht präzise angegebenem Fleischanteil,
- eine systematische Übersichtsarbeit auf Basis von mehr als 100 Kohortenstudien mit mehr als sechs Millionen Teilnehmern zum Einfluss eines reduzierten Fleischkonsums auf die Inzidenz und Mortalität von Krebserkrankungen,
 - eine systematische Übersichtsarbeit auf Basis von 55 Kohortenstudien mit 4,2 Millionen Teilnehmern zu Gesamt-Mortalität und kardiovaskulären Endpunkten,
 - eine systematische Übersichtsarbeit auf Basis von 12 randomisierten, kontrollierten Studien (RCTs) zu den Effekten einer fleischreduzierten Ernährung auf kardiovaskuläre Erkrankungen und Krebs (hier dominierte eine Studie mit fast 49.000 Frauen stark die Ergebnisse),
 - und eine weitere systematische Übersichtsarbeit, die Studien zusammenfasst, welche die Einstellungen und Präferenzen von Verbrauchern in Sachen Fleischkonsum untersuchen.

Diese umfangreichen Reviews (Stand der Literaturrecherche: April 2019) wurden von Experten für systematische Übersichtsarbeiten durchgeführt (darunter auch Vertreter von Cochrane Polen und Cochrane Iberoamerika). Tatsächlich unterscheiden sich die Ergebnisse der vier neuen systematischen Übersichtsarbeiten zu gesundheitlichen Effekten nicht grundlegend von denen früherer Arbeiten zum Thema, welche die Grundlage ganz anderer Empfehlungen waren. Die entscheidenden Unterschiede sind also nicht in der Datenbasis selbst zu finden, sondern in deren Aufarbeitung und Interpretation.

Die Ergebnisse der systematischen Übersichtsarbeiten sind angesichts des enormen Aufwands ernüchternd: Zwar legen die Analysen eine Tendenz zu günstigen Effekten eines reduzierten Fleischkonsums auf die Gesundheit nahe. Doch diese sind absolut gesehen allesamt klein und basieren auf Evidenz, deren Vertrauenswürdigkeit wir nach dem vierstufigen GRADE-System als „niedrig“ bis „sehr niedrig“ bewertet haben.

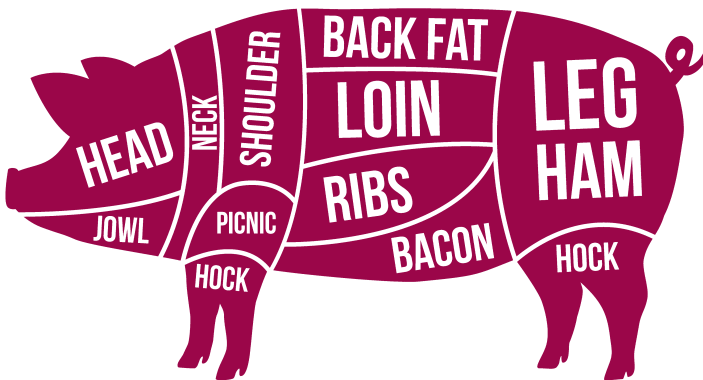
Nun könnte man wie frühere Empfehlungen zu dem Schluss kommen, dass nach dem Vorsorgeprinzip auch kleine, unsichere Risiken Grund genug sind, einen reduzierten Fleischkonsum zu empfehlen. Hier kommt die fünfte Übersichtsarbeit aus den *Annals* über Einstellungen und Präferenzen von Fleischessern ins Spiel. Sie legt nahe (allerdings ebenfalls mit niedriger bis sehr niedriger Vertrauenswürdigkeit der Ergebnisse), dass Menschen, die Fleisch essen, dies mehrheitlich gerne und aus Überzeugung tun.

Dies ist die schwierige Ausgangslage, auf deren Basis das 14-köpfige NutriRECS-Panel schließlich konkrete Empfehlungen für Konsumenten ableiten sollte. Die Mitglieder des Gremiums stammen aus sieben Ländern mit hohem Einkommen (weil hier ein hoher Fleischkonsum am weitesten verbreitet ist), darunter auch drei Konsumentenvertreter. Für seine Empfehlungen folgte das Panel einem strengen und transparenten Verfahren unter Verwendung des „GRADE Evidence to Recommendation framework“ (EtD)(7). Eine Mehrheit von elf Stimmen sprach sich für die „schwache Empfehlung“ aus, dass Erwachsene ihren gegenwärtigen Fleischkonsum beibehalten können. Die Entscheidung war allerdings nicht einstimmig: Drei Panel-Mitglieder, darunter auch einer der Ko-Autoren dieses Artikels (JJM), sahen genug Argumente für eine – ebenfalls schwache – Empfehlung, den Konsum von rotem und verarbeitetem Fleisch zu reduzieren.

BEOBSACHTUNGSTUDIEN: STATISTISCHES RAUSCHEN ODER DAS BESTE, WAS WIR HABEN?

Die Diskussion ums Fleisch zeigt es einmal mehr: Obwohl weitgehende Einigkeit herrscht, dass die Ernährung eine wichtige Bedeutung für ein langes, gesundes Leben hat, und obwohl viel Geld und Aufwand in Studien gesteckt wird, die diese Zusammenhänge untersuchen, bleibt es schwierig, aus den Ergebnissen eindeutige Schlussfolgerungen zu ziehen.

Das liegt in der Natur der Sache: Beim absoluten Gros der Ernährungsstudien handelt es sich um Beob-



achtungsstudien, in denen die Variable von Interesse (hier: der Fleischkonsum) kaum entwirrbar mit anderen Lebensstilfaktoren verbandelt ist. Wer weniger Fleisch isst, achtet vielleicht generell mehr auf einen gesunden Lebensstil, hat im Schnitt einen anderen Bildungs- und sozioökonomischen Standard und unterscheidet sich auch sonst in einer Vielzahl von Merkmalen. Manche Forscher gehen wegen dieser Limitationen soweit, Beobachtungsstudien generell als weitgehend wertlos zu erachten. Ihr prominentester Vertreter ist John Ioannidis von der Stanford University in Kalifornien, der der *New York Times* gegenüber kürzlich ein Ende solcher Studien forderte. Es sei extrem unwahrscheinlich, dass wir im Rauschen der irreführenden Korrelationen ein starkes Signal für den Einfluss einer bestimmten Ernährung auf die Gesundheit übersehen hätten, so Ioannidis.

Beobachtungsstudien sind allerdings meist der einzig gangbare Weg, um über lange Zeiträume (zum Teil viele Jahrzehnte) Gesundheitsdaten aus dem echten Leben (sogenannte Real World Data) von großen Probanden-Populationen zu sammeln. Ihre Ergebnisse können daher durchaus wertvoll sein, um auf mögliche Zusammenhänge hinzuweisen, man denke nur an den Zusammenhang zwischen Rauchen und Lungenkrebs, der zunächst als Korrelation in Patientendaten identifiziert wurde. Viele Forscher halten daher an der Beobachtungsstudie fest. Zu ihnen gehört auch Frank Hu von der Harvard Medical School: Die Ergebnisse solcher Studien zum Fleisch als Gesundheitsgefahr seien zwar problematisch, räumt Hu im selben Artikel der *New York Times* ein. Was den Studienergebnissen zu Ungunsten von Fleisch aber Glaubwürdigkeit verleihe, sei ihre Konsistenz über viele Jahre. Man dürfe daran eben nicht die gleichen strengen Evidenz-Standards anlegen wie an klinische Medikamentenstudien.

Dabei gilt es allerdings zu bedenken: Konsistente Ergebnisse aus Beobachtungsstudien sind zwar besser als inkonsistente, doch sollte man stets im Hinterkopf behalten, dass solche Tendenzen auch das Ergebnis systematischer Verzerrungen (confounding) sein können.

In vielen Bereichen der Medizin stellen randomisierte, kontrollierte Studien (RCTs) die deutlich aussagekräftigere Alternative zu Beobachtungsstudien dar und gelten zu Recht als Goldstandard der vergleichenden Evaluation von Therapiealternativen beziehungsweise präventiven Maßnahmen. Häufig sind sie jedoch wenig praktikabel. Das gilt insbesondere auch im Ernährungsbereich. So kann man kaum eine große Zahl von Menschen nach dem Zufallsprinzip dazu verdonnern, jahrelang eine bestimmte Ernährungsweise zu befolgen, um dann nach zehn oder zwanzig Jahren zu schauen, woran sie erkranken oder sterben. Sofern die untersuchte Ernährungsweise unter dem Verdacht steht, schädlich zu sein, wird es auch aus ethischer Sicht problematisch. RCTs im Ernährungsbereich untersuchen daher häufig Ernährungseffekte nur über einen kürzeren Zeitraum hinweg, oder sie untersuchen als Intervention edukative Maßnahmen oder Trainingsprogramme.

Die Erfahrung zeigt auch, dass die anfängliche Begeisterung der Teilnehmer, sich an Ernährungs-Vorgaben zu halten, über längere Zeiträume meist stark nachlässt, was die Aussagekraft solcher Studien weiter vermindert. Eine Alternative können RCTs mit schneller beeinflussbaren Surrogat-Endpunkten wie Blutdruck oder Cholesterinspiegel sein. Doch hier bleibt oft fraglich, wie gut diese die eigentlich interessierenden Endpunkte repräsentieren. Auch die in RCTs idealerweise geforderte Verblindung von Studienleitern und -teilnehmern und der Einsatz von Placebo sind in Ernährungsstudien kaum machbar. Unter anderem aus diesen Gründen ist die Vertrauenswürdigkeit von Studienergebnissen zu Ernährungsfragen in aller Regel nur als gering bis sehr gering einzustufen – eine →



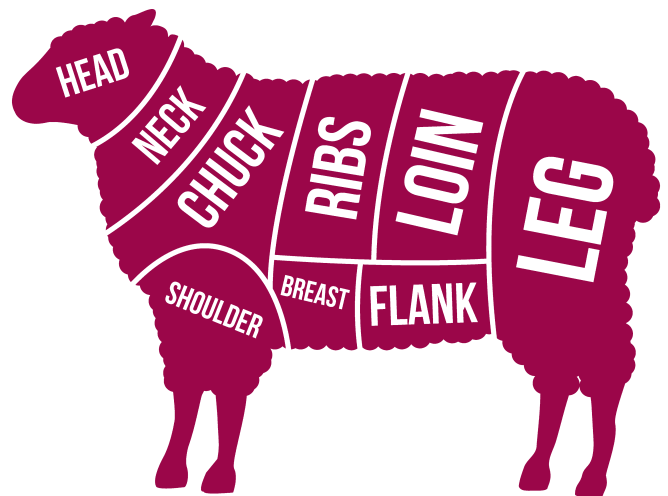
→ Bewertung, zu der das NutriRECS-Panel auch im Fall der verfügbaren RCTs und Beobachtungsstudien zum Konsum von rotem und verarbeitetem Fleisch kam.

RELATIVE UND ABSOLUTE RISIKEN AM BEISPIEL DARMKREBS

Die Vertrauenswürdigkeit von Studienergebnissen ist das eine Problem. Das andere ist die Bewertung der Effektgröße. Nehmen wir als Beispiel den oft zitierten Zusammenhang zwischen Fleischkonsum und Darmkrebs: Die Arbeiten in den *Annals of Internal Medicine* ergaben bei einer Reduktion des Fleischkonsums um drei Portionen pro Woche – relativ gesehen – ein um rund 7 Prozent geringeres Risiko für Darmkrebs. Angenommen, dieser Wert entspräche der Realität, so bleibt zu bedenken, dass es sich hierbei um eine relative Reduzierung des Basisrisikos handelt.

Was bedeutet das in der Praxis? Dem Krebsregister des Robert-Koch-Instituts zufolge liegt das Risiko, im Laufe des Lebens an Darmkrebs zu erkranken, in Deutschland bei etwa 6 Prozent. Eine Reduzierung dieses Basisrisikos um 7 Prozent für eine fleischreduzierte Ernährung ergibt ein neues Risiko von 5,6 Prozent, im Leben an Darmkrebs zu erkranken. Oder, anschaulicher gesagt: Von 1.000 Menschen erkranken normalerweise 60 irgendwann im Laufe ihres Lebens an Darmkrebs. Für die Annahme einer Reduzierung um 7 Prozent läge diese Zahl bei einer fleischreduzierten Diät bei 56, also 4 weniger. Oder, nochmals anders gesagt: 250 Menschen müssten dauerhaft ihre Ernährung umstellen, um einen Krebsfall zu vermeiden.

Ob das nun viel oder wenig ist, kommt ganz auf die Sichtweise an. Betrachtet man den Wert aus einer Public-Health-Perspektive, erscheint die Reduktion durchaus relevant: In Deutschland erkranken laut RKI jedes Jahr rund 60.000 Menschen an Darmkrebs. Wenn sich diese Zahl durch eine flächendeckende Reduzierung des Fleischkonsums aller 80 Millionen Deutschen um sieben Prozent reduzieren ließe, so würde dies immerhin 4.200 Krebs-Kranke weniger bedeuten – pro



Jahr. Allerdings stellt das geringe Vertrauen in die Evidenzgrundlage diesen vermeintlichen Effekt in Frage. Er könnte in Wahrheit größer, aber auch noch deutlich kleiner sein – wir wissen es einfach nicht genau.

Für die aktuelle NutriRECS-Studie war diese Perspektive aber ohnehin nicht entscheidend. Sie fokussierte sich von vornherein und explizit auf die Entscheidung des individuellen Konsumenten von Fleisch. Aber reicht die ungewisse Aussicht, sein persönliches Darmkrebsrisiko von 6,0 Prozent auf 5,6 Prozent zu reduzieren, aus, um dem Durchschnittsverbraucher eine Änderung seiner Ernährungsgewohnheiten zu empfehlen? An diesem Punkt kommt die Evidenz für die subjektiven Wertvorstellungen und Präferenzen ins Spiel, das Thema des fünften Reviews in den *Annals*. Sie legt nahe, dass Fleisch für viele Omnivoren ein wichtiger Teil ihrer subjektiven Lebensqualität ist. Die Aussichten einer Ernährungsleitlinie, an dieser Gewohnheit viel zu ändern dürften eher gering sein, insbesondere wenn man die Unsicherheiten ehrlich und transparent kommuniziert.

Bleibt die Gretchenfrage, welche konkreten Handlungsempfehlungen man vor diesem Hintergrund formulieren soll. Der von dem NutriRECS-Team verwendete GRADE Evidence to Recommendations-Ansatz sieht vier mögliche Empfehlungsstufen vor, nämlich eine starke oder schwache Empfehlung für oder gegen die untersuchte Maßnahme (in diesem Fall den Verzicht auf drei Portionen Fleisch pro Woche beziehungsweise den Beibehalt der bisherigen Gewohnheiten).

Die Mehrheit des Panels sprach sich nach ausführlicher und intensiver Diskussion für die Empfehlung zur Beibehaltung des aktuellen Fleischkonsums aus. Leider wurde diese Empfehlung in den Medien teilweise (und

fälschlicherweise) so interpretiert, als hätte das NutriRECS-Team einen durchschnittlichen Fleischkonsum für aktiv gesundheitsförderlich erklärt oder sich gar dafür stark gemacht, mehr Fleisch zu essen. Tatsächlich kam das Gremium lediglich zu dem Schluss, dass Vertrauenswürdigkeit und Effektgröße der analysierten Evidenz in Anbetracht der Werte und Präferenzen der meisten Fleischesser nicht ausreichen, um eine Empfehlung für einen Fleischverzicht auszusprechen.

Drei Panel-Mitglieder, darunter auch ich (Jörg Meerpohl), konnten sich dieser Empfehlung nicht anschließen und stimmten für eine schwache Empfehlung für eine Reduktion. Meine persönlichen Gründe für diese Entscheidung sind die folgenden:

- Auch wenn es mir wichtig erscheint, die Bürger über ihre geringe individuelle Risikoreduktion aufzuklären, finde ich die vollkommene Nicht-Berücksichtigung der Public Health-Perspektive problematisch.
- Auch wenn transparent in den Artikeln beschrieben wird, dass ethische und ökologische Überlegungen keinen Eingang gefunden haben, ist ein vollständiges Loslösen einer Empfehlung von diesen Aspekten meines Erachtens nach nicht sinnvoll möglich.
- Drittens erscheint es mir auch methodisch in Anbetracht der beiden o. g. Punkte nicht unproblematisch, auf

der Basis von Evidenz mit niedriger oder sehr niedriger Vertrauenswürdigkeit gängige Empfehlungen – möglicherweise vorschnell – über den Haufen zu schmeißen.

Was kann man nun aus dieser komplexen Gemengelage für sich persönlich mit nach Hause nehmen? Gordon Guyatt von der kanadischen McMaster-Universität, Begründer des Begriffs der evidenzbasierten Medizin und Mit-Initiator der NutriRECS-Initiative und überzeugter Pescetarier (Vegetarier, die Fisch essen), formulierte es gegenüber der *New York Times* so: „Bevor ich in diese systematischen Reviews involviert wurde und mir die Evidenz genau ansah, hatte ich drei Gründe, kein Fleisch zu essen – das Tierwohl, die Umwelt und die Gesundheit. Jetzt habe ich nur noch zwei Gründe, kein Fleisch zu essen.“ ■

Georg Rüschemeyer,
Science Writer bei Cochrane Deutschland

Prof. Dr. Jörg J. Meerpohl,
Direktor Cochrane Deutschland sowie
Direktor des Instituts für Evidenz in der Medizin
am Universitätsklinikum Freiburg

References

- 1) Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336:924-6. [PMID:18436948] doi:10.1136/bmj.39489.470347.AD19.
- 2) Han MA, Zeraatkar D, Guyatt GH, et al. Reduction of red and processed meat intake and cancer mortality and incidence. A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Ann Intern Med*. 1 October 2019 [Epub ahead of print]. doi:10.7326/M19-0699
- 3) Vernooij RWM, Zeraatkar D, Han MA, et al. Patterns of red and processed meat consumption and risk for cardiometabolic and cancer outcomes. A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Ann Intern Med*. 1 October 2019 [Epub ahead of print]. doi:10.7326/M19-1583
- 4) Zeraatkar D, Johnston BC, Bartoszko J, et al. Effect of lower versus higher red meat intake on cardiometabolic and cancer outcomes. A systematic review of randomized trials. *Ann Intern Med*. 1 October 2019 [Epub ahead of print]. doi:10.7326/M19-0622
- 5) Zeraatkar D, Han MA, Guyatt GH, et al. Red and processed meat consumption and risk for all-cause mortality and cardiometabolic outcomes. A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Ann Intern Med*. 1 October 2019 [Epub ahead of print]. doi:10.7326/M19-0655
- 6) Valli C, Rabassa M, Johnston BC, et al. Health-related values and preferences regarding meat consumption. A mixed-methods systematic review. *Ann Intern Med*. 1 October 2019 [Epub ahead of print]. doi:10.7326/M19-1326
- 7) Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, et al; GRADE Working Group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ*. 2016;353:i2089. [PMID: 27365494] doi:10.1136/bmj.i2089

