SLOVENSKI PRIROČNIK ZA SMERNICE

Delovna Skupina C13

April, 2003

1 Uvod

Priročnik za smernice je namenjen skupinam, ki bodo oblikovale in udejanjale smernice klinične prakse v okviru sistema zdravstvenega varstva v Sloveniji. Priročnik ponuja splošne napotke in podrobnosti v zvezi z metodologijo za sistematično oblikovanje kliničnih smernic oziroma prilagajanje uveljavljenih smernic slovenskemu prostoru, uvajanje smernic v prakso ter spremljanje njihove uporabe. V priloge pa smo vključili tudi številna orodja, opomnike in obrazce, ki jih lahko uporabljamo (ali v skladu s svojimi potrebami prilagodimo) za oblikovanje smernic in beleženje doseženega napredka.

Priročnik smo izdelali kot del Projekta razvoja sistema zdravstvenega varstva. Cilja projekta sta med drugim tudi izboljšati klinično prakso in spodbujati multidisciplinarno timsko delo in zdravstveno varstvo v Sloveniji, in sicer z uveljavljanjem metodologije in infrastrukture, ki sta potrebni za oblikovanje in uvajanje smernic klinične prakse. Člani delovne skupine za pripravo metodologije so predstavniki vseh ključnih partnerjev, ki so sodelujejo v omenjenem nacionalnem projektu (glej pod poglavje 1.3)*. Kot temeljna vzorca pri pripravi priročnika za oblikovanje smernic je skupina uporabila nekatere uveljavljene modele programov za pripravo smernic, kot na primer škotski SIGN[1] (angleško *Scottish Intercollegiate Guidelines Network)*, nemške agencije za kakovost v medicini (nemško *Arztlichen Zentralstelle Qualitatssicherung,* AEZQ)[2] in Mednarodne mreže za smernice (angleško International Guidelines Network, G.I.N) [3].

1.1 Načela za oblikovanje smernic v Sloveniji

Klinične smernice so sistematično oblikovana stališča, ki zdravniku praktiku in drugemu zdravstvenemu osebju, pa tudi bolnikom, pomagajo pri odločitvah glede primernega zdravstvenega varstva v specifičnih kliničnih okoliščinah[4]. Namen smernic je zagotavljanje dobre klinične prakse, Svet Evrope pa jih opisuje kot sredstvo za bolj racionalno odločanje v zdravstveni obravnavi in jih razume predvsem kot podporo za izboljšanje kakovosti zagotovljenega zdravstvene oskrbe. To pa še ni vse – na tak način oblikovane smernice zagotavljajo sodelovanje bolnika, ki je dandanes predvsem dobro oziroma bolje osveščen in s tem aktivneje udeležen v procesu zdravstvene oskrbe[5].

Smernice omogočajo uspešno spreminjanje postopkov in izboljšanje izidov zdravstvene oskrbe (*glej okence 1*) [6,7]. Hkrati pa se smernice razlikujejo glede na obseg pričakovane in dosežene zdravstvene koristnosti[8]. Raziskave, ki so bile opravljene na Škotskem (pa tudi drugod), so pripeljale do oblikovanja standardnih meril za vrednotenje smernic:

- smernice naj oblikujejo multidisciplinarne skupine, kjer so zastopani predstavniki vseh ustreznih strok,
- smernice naj temeljijo na sistematičnem pregledu znanstveno-strokovne literature,
- smernice naj se izdela s sistematičnim procesom, priporočila pa se morajo izrecno navezovati na dokaze[9].

Okence 1: Primeri učinkov, ki jih je izzvalo uvajanje kliničnih smernic na Škotskem.

Objava nacionalnih smernic za preprečevanje globoke venske tromboze[10] je privedla do značilnega zvečanja števila »ogroženih« bolnikov, ki so jih profilaktično zdravili (z 72,8 na 97,4 %), ter bolnikov, ki so jih pravilno profilaktično zdravili (s 54,5 na 95,9 %)[11].

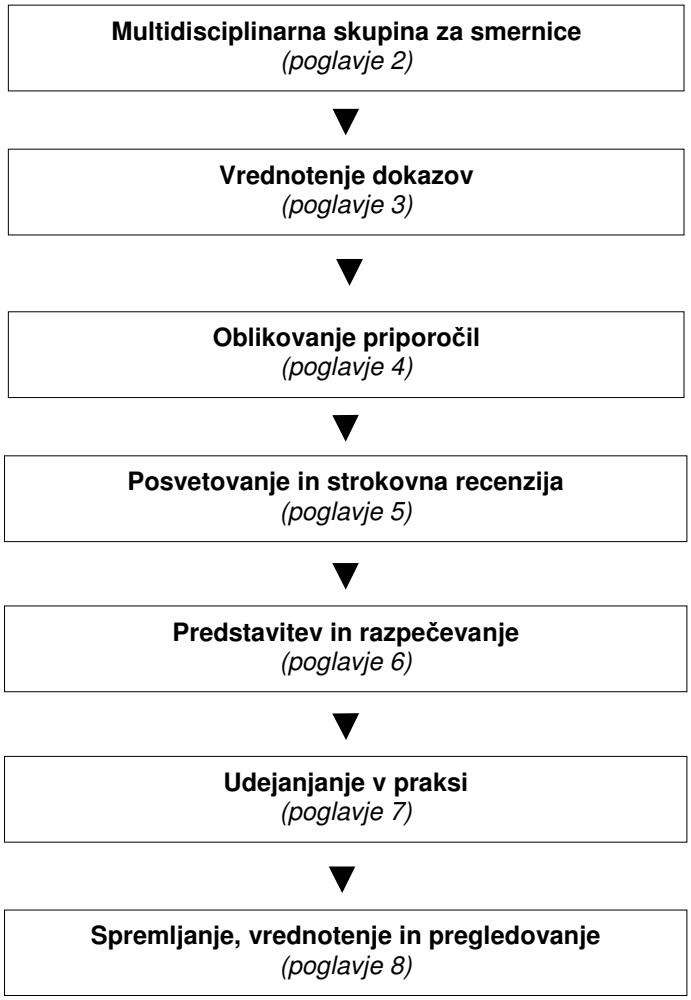
Pred pripravo nacionalnih smernic o oskrbi vedenjskih in duševnih vidikov demence[12] so ocenili uporabo nevroleptikov v splošni praksi. Leto dni po objavi smernic so ugotovili, da je uporaba nevroleptikov upadla z 41,8 na 25 %,, potem ko se je v praksi uveljavil nefarmakološki pristop, ki so ga spodbujale smernice[13].

V zadnjem desetletju opažamo težnjo usklajevanja številnih metodologij, ki jih za oblikovanje nacionalnih smernic klinične prakse uporabljajo različne skupine v različnih državah. Vse sodobne metodologije uporabljajo danes t.im. pripomoček AGREE, tj. orodje za ovrednotenje smernic, ki ga je razvila mednarodna skupina sodelavcev iz različnih programov za oblikovanje smernic iz različnih držav (*glej prilogo 1*). Pripomoček AGREE vsebuje 23 meril, na osnovi katerih lahko uporabniki ocenijo kakovost smernic, zato so ta merila nekakšen standard za oblikovanje smernic. Na takšen način lahko levji delež postopkov za oblikovanje smernic, ki jih izvajajo različne skupine za pripravo smernic po svetu, med seboj izmenjujemo. Slovenski program kliničnih smernic utira pot oblikovanja nacionalnih smernic s prilagajanjem obstoječih mednarodnih smernic. S tem se izognemo podvajanju že opravljenega dela. Program temelji na naslednjih ključnih načelih:

- smernice oblikujemo z uporabo sistematičnega, razvidnega in v celoti dokumentiranega postopka,
- v vseh fazah oblikovanja in udejanjanja smernic moramo zagotoviti multidisciplinarnosodelovanje različnih strokovnjakov in drugih zainteresiranih predstavnikov,
- priporočila v smernicah temeljijo na najvišji možni stopnji kakovosti dokazov, ki jih imamo v določenem trenutku na voljo,
- slovenske smernice morajo upoštevati najnovejše mednarodne standarde, zlasti merila za vrednotenje smernic, ki jih vsebuje pripomoček AGREE,

- slovenske smernice naj – kolikor je le mogoče – temeljijo na obstoječih visokokakovostnih smernicah, s čemer se izognemo podvajanju dela. Obstoječe smernice je treba skrbno in dosledno ovrednotiti, po potrebi posodobiti, pa tudi prilagoditi za uporabo v Sloveniji.
- v procesu oblikovanja smernic je treba vseskozi upoštevati vprašanje njihovega udejanjanja v praksi; zato moramo zagotoviti ustrezna posvetovanja, s čemer zagotovimo praktičnost in sprejemljivost priporočil v smernici.

Slika 1. Ključne stopnje pri oblikovanju smernic.



1.2 Vsebina in zgradba priročnika

Vsebina in zgradba priročnika je prikazani na sliki 1. Opozoriti velja, da objava smernic, njihovo udejanjanje v praksi ter spremljanje in ocenjevanje njihove uporabnosti sicer šele, ko so smernice izdelane, vendar je treba že med oblikovanjem smernic *vseskozi* razmišljati o potrebnih korakih v zvezi s predstavitvijo in razpečevanjem smernice, pretehtati možne spodbujevalce in ovire v zvezi z udejanjanjem smernic, kakor tudi določiti klinične kazalnike, s katerimi bomo lahko spremljali kakovost zdravstvene oskrbe na osnovi posamezne smernice.

Kot opomnik standardom, ki naj bi jim sledile skupine za smernice, so na začetku vsakega od poglavij vključena posamezna merila ocenjevanja – presoje iz pripomočka AGREE. Instrument AGREE je zlati standard za smernice, ki ga pa v vsakem trenutku za vsako smernico ne bo mogoče izpolniti. Posamezna skupina za smernice mora med delom beležiti oziroma dokumentirati postopke v zvezi s slehernim merilom oziroma navesti razloge, zakaj upoštevanje določenega od njih ni bilo mogoče.

1.3 Pregledovanje in posodabljanje

Priročnik je pripravila nacionalna delovna skupina za smernice in temelji na delu, s katerim smo spodbujali oblikovanje in udejanjanje dveh pilotskih slovenskih smernic – za *oskrbo bolnikov z rakom debelega črevesa in danke* ter *za sekundarno preventivo in rehabilitacijo pri bolnikih s koronarno boleznijo srca*. Priročnik smo pregledali in dopolnili z izkušnjami obeh navedenih pilotskih skupin za smernice, nenehno pa ga bomo dograjevali z našim razumevanjem in poznavanjem zakonitosti o oblikovanju in udejanjanju smernic v praksi. Hvaležni smo članom obeh skupin za pripravo pilotskih smernic in veseli bomo vseh morebitnih pripomb na vsebino priročnika.

2 Delovna skupina za pripravo smernice

2.1 Multidisciplinarni pristop

AGREE 4: Skupina za oblikovanje smernic vključuje posameznike iz vseh ustreznih strokovnih skupin.

Ta postavka se nanaša na strokovnjake, ki so bili na določeni stopnji vključeni v postopek oblikovanja. Tukaj so lahko vključeni člani usmerjevalne skupine, raziskovalna ekipa, vključena v izbor in pregledovanje/ocenjevanje dokazov, ter posamezniki, ki so bili vključeni v končno oblikovanje priporočil. Ta postavka izloča posameznike, ki so opravili zunanji pregled smernic (glej postavko 13). Zagotovljene morajo biti informacije o sestavi, strokovni usmerjenosti in ustreznih strokovnih znanjih skupine za oblikovanje smernic.

Študije so pokazale, da uravnovešena zastopanosti posameznih strok v skupini precej vpliva na priporočila v smernici[14,15]. Vzpostavitev multidisciplinarne skupine zagotavlja:

- da so zastopane vse ustrezne stroke, zato lahko smernice vključujejo izkušnje iz vseh faz bolnikove klinične obravnave,
- da bo skupina prepoznala in kritično ovrednotila vse ustrezne znanstvene dokaze,
- da bo skupina prepoznala in razrešila praktične probleme, ki bi se utegnili pojavljati ob uporabi smernice v praksi,
- da bodo skupine uporabnikov smernico prepoznale kot verodostojno in bodo zato spodbujale njeno udejanjanje v praksi[16,17].

Skupina za smernice mora zato vključevati vse možne uporabnike smernice, posamezne člane pa lahko pridobimo po predhodnem posvetu z ustreznimi strokovnimi združenji.

S tem zagotovimo, da vse ustrezne stroke prispevajo k oblikovanju smernice ter začutijo oblikovanje in udejanjanje smernice kot del svojega strokovnega poslanstva. Hkrati moramo zagotoviti tudi primerno geografsko zastopanost članov v skupini.

V preglednici 2 je prikazana zastopanost posameznih strok v skupini za pripravo smernic *obravnave bolnikov z rakom debelega črevesa in danke.*

Preglednica 2. Stroke, zastopane v skupini za pripravo smernic *obravnave bolnikov z rakom debelega črevesa in danke.*

- Epidemiologija
- Gastroenterologija
- Družinska medicina
- Genetika
- Zdravstvena ekonomika
- Zdravstvena nega
- Onkologija – kemoterapija
- Onkologija – radioterapija
- Patologija
- Radiologija
- Paliativna oskrba
- Farmacija
- Kirurgija
- Bolniki

2.2 Izjave o navzkrižju interesov

AGREE 23: Zabeležiti moramo navzrkižja interesov posameznih članov skupine.
V določenih okoliščinah se lahko pri članih skupine pojavi navzkrižje interesov. Na primer, raziskovalno delo člana skupine bi lahko denarno podpirala farmacevtska družba. Zato mora biti jasno zabeleženo, če smo pri članih skupine opazili navzkrižje interesov.

Vsi člani skupin za smernice morajo izpolniti izjavo o neodvisnosti oziroma možnih navzkrižjih interesov, tako osebnih kot tudi neosebnih, poklicnih. Formalna predstavitev neodvisnosti avtorjev in ocenjevalcev zagotavlja obvezen pozitivni prispevek k razvidnosti programa za pripravo smernice. Člani skupine naj – kolikor je le mogoče – delujejo neodvisno od zunanjih finančnih vplivov. Člani skupine z navzkrižjem (osebnih ali neosebnih) interesov se iz skupine umaknejo.

2.3 Vloga in odgovornost posameznih članov avtorske delovne skupine

Štiri poglavitne lastnosti, ki naj bi jih imeli člani skupine za pripravo kliničnih smernic:

- klinična strokovnost (z medicinskega vidika (npr. interna medicina, kirurgija….), s področja zdravstvene nege itd.);
- druge vrste specialistično strokovnost (npr. s področja zdravstvene ekonomike, socialne dejavnosti itd.);
- praktično razumevanje problemov zagotavljanja zdravstvene dejavnosti;
- sposobnost kritične presoje.

Od zdravstvenega delavca, ki bo vključen v delovno skupino za oblikovanje (pripravo) smernic, se seveda ne pričakuje, da bo vrhunski strokovnjak na vseh naštetih področjih. Nekateri člani skupin za smernice bodo menili, da so strokovnjaki le za eno ali dve omenjeni področji, bo pa na določeni stopnji oblikovanja smernic njihova strokovnost zanesljivo neprecenljiva. Mnoge potencialne člane delovnih skupin skrbi, da njihova sposobnost kritičnega presojanja morda ne bo zadostna za sistematični pregled literature. Zato je za podporo delu posamezne delovne skupine za smernice predvidena pomoč koordinatorja, ki bo poskrbel, da bodo uporabljena ustrezna metodologija kritične presoje in da bo proces nastajanja smernic v celoti dokumentiran. Koordinator bo sodeloval z delovno skupino za oblikovanje smernic ves čas njihovega nastajanja, zagotavljal bo organizacijsko in metodološko podporo, pomagal pri iskanju in presojanju dokazov ter pri oblikovanju pisnega osnutka priporočil.

.

Člani skupine za smernice morajo brez izjeme v celoti sprejeti pripadnost skupini in izpolnjevanju nalog v zvezi z oblikovanjem in udejanjanjem smernic. Vodji morajo nemudoma prenesti tista vprašanja ali probleme, ki jih v zvezi s svojo vlogo in delom v skupini zaznavajo kot za potrebne. Posamezni člani se morajo zavedati, da v okviru skupine predstavljajo tako specialnost oziroma poklicno skupino, ki ji pripadajo, kakor tudi geografsko področje odkoder prihajajo. Pripravljeni morajo biti za razprave in posvete s svojimi kolegi, da bi zagotovili najširše možno upoštevanje različnih mnenj in pogledov. *Dodati narekovano besedilo!*

Slika 2. Običajni časovni okvir razvoja smernic

Določiti obseg in ključna vprašanja	**Pregled dokazov in snovanje priporočil**	**Posvetovanje in strokovno recenziranje**	**Objava**
-- 2 meseca --	*---------- 6 mesecev ----------*	*----- 3 meseci -----*	*1 mesec*

2.4 Sodelovanje bolnikov

AGREE 5: Smernica upošteva poglede in prioritete bolnikov.

Informacije o izkušnjah bolnikov in njihovih pričakovanjih od zdravstvene obravnave morajo biti upoštevane pri oblikovanju kliničnih smernic. Obstajajo številne metode, da se pri oblikovanju smernic upošteva poglede bolnikov. Skupina za razvoj smernic bi lahko na primer vključevala predstavnike bolnikov, informacije bi bilo mogoče pridobiti iz pogovorov z bolniki, prav tako pa bi skupina lahko upoštevala izkušnje bolnikov, ki jih obravnava literatura. Na voljo morajo biti dokazi o obstoju tega postopka.

Bolniki in njihovi svojci utegnejo imeti drugačne poglede na zdravstveno obravnavo, prioritete in izide zdravljenja kot zdravstveni delavci. Zato je vključevanje bolnikov in njihovih svojcev v oblikovanje smernice pomembno, saj smernica tako odseva tudi potrebe in bojazni bolnikov. Prav tako imajo bolniki pomembno vlogo pri spodbujanju uvajanja smernic v prakso in zato je pomembno, da imajo dostop do informacij o priporočilih v objavljeni smernici.

Bolniki in njihovi svojci naj skupino za pripravo smernice opominjajo na omejitve znanstvenih izsledkov v zvezi s starostjo, kakovostjo življenja, spolom, etnično pripadnostjo in okoliščinami, kot so npr. dostopnost storitev. Bolniki skrbijo tudi,da se skupina zaveda vprašanj, ki zadevajo bolnike: pristanek po pojasnilu, sposobnost komuniciranja, enaka dostopnost storitve za vse, upoštevanje veljavnih standardov in bolnikove pravice do izbire.

Ko je le možno, naj sistematični pregled literature vključuje tudi ustrezne objavljene študije o izkušnjah in željah bolnikov. Pri tem je treba upoštevati, da študije zadevajo slovensko prebivalstvo.

Če takih dokazov ni na voljo, lahko pridobimo mnenje neposredno od uporabnikov storitev in na osnovi tega prepoznamo vprašanja, ki so za bolnike najbolj pereča in jih moramo zato upoštevati v smernici.

3 Vrednotenje dokazov

AGREE 8: Za iskanje dokazov so bile uporabljene sistematične metode.
Razvidne morajo biti podrobnosti o strategiji, ki je bila uporabljena za iskanje dokazov, vključno s iskalnimi pogoji, uporabljenimi viri ter datiranostjo preučene literature. Viri lahko vključujejo računalniške baze podatkov (npr. MEDLINE, EMBASE, CINAHL), podatkovne baze sistematičnih pregledov (npr. Cohrane Library, DARE), revije za ročno pregledovanje, pregled zapisnikov s konferenc in ostale smernice (npr. US National Guideline Clearinhouse – Center za izmenjavo podatkov o nacionalnih smernicah ZDA, German Guidelines Clearinghouse – Nemški center za izmenjavo podatkov o smernicah).

AGREE 9: Merila za izbor dokazov so jasno opredeljeni.
Razvidna morajo biti merila za vključitev/izključitev dokazov, ki so bili opredeljeni pri iskanju. Ta merila morajo biti jasno opisana, prav tako pa morajo biti jasno navedeni razlogi za vključitev ali izključitev določenega dokaza. Avtorji smernic se lahko recimo odločijo, da bodo vključili le dokaze iz naključno izbranih kliničnih testov in izključili vse tiste dokaze, ki niso napisani v angleškem jeziku.

Klinične smernice želijo spodbuditi takšno oskrbo, ki bolnikom zagotavlja največjo možnost koristi in kar najmanjšo verjetnost škode, je sprejemljiva z vidika potrebnih stroškov in izvedljiva glede na pogojenost drugih virov. Priporočila, ki jih vsebuje smernica, naj temeljijo na najboljših možnih dokazih o povezanosti posameznega ukrepa in kliničnega izida, ki nas zanima[18]. To dosežemo z izvedbo sistematičnega pregleda – postopka sistematičnega uvrščanja, presojanja in sinteze dokazov iz znanstvenih raziskav, ki smo ga opravili.

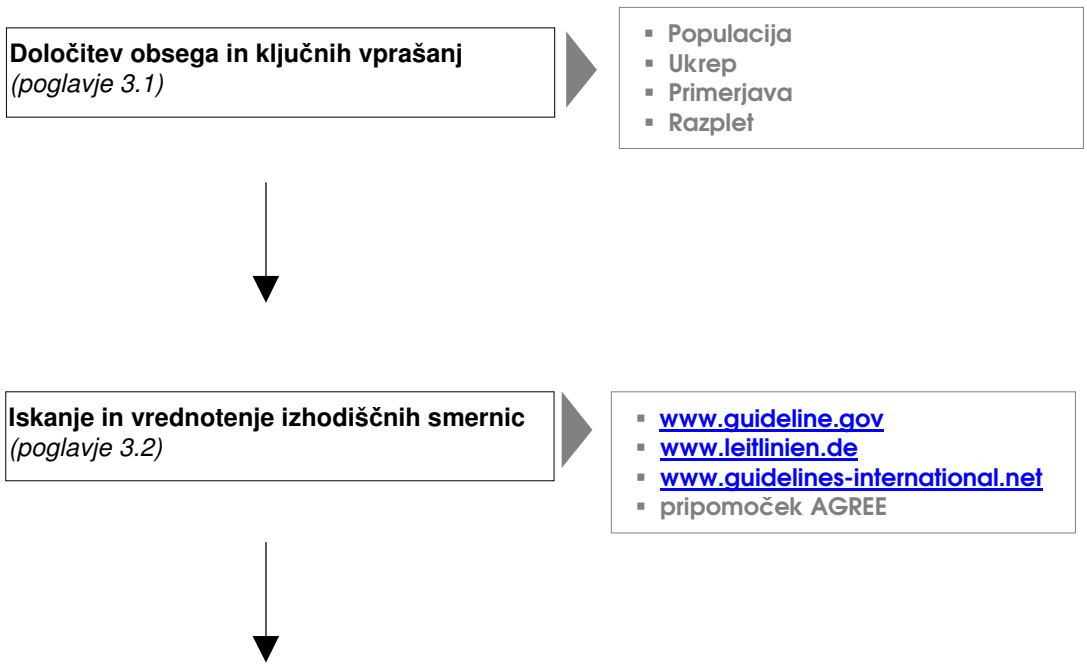
Sistematičen pregled mora biti izdelan po uveljavljeni metodologiji, polno dokumentiran in ponovljiv, tako da je priporočilo skupine, ki je pripravila smernico, jasno. Sistematičen pregled dokazov pomeni, da je treba literaturo **prebrskati** v skladu z jasno strategijo iskanja, **izbrati** ustrezne vire glede na jasno opredeljena vključitvena in izključitvena merila ter jih končno **ovrednotiti** na podlagi trdnih metodoloških standardov. ***Tabele dokazov*** oziroma drugi povzetki vsebujejo pregled vseh ocenjenih študij, ki smo jih poiskali in izbrali na podlagi sistematičnega pregleda literature. Na osnovi teh tabel dokazov izdelamo zbirno mnenje. Tabele dokazov so pomemben del dokumentacije o postopku oblikovanja smernic in zagotavljajo, da je osnova priporočil razvidna oziroma pregledna. Skupina mora potem pregledati vse dokaze kot celoto,

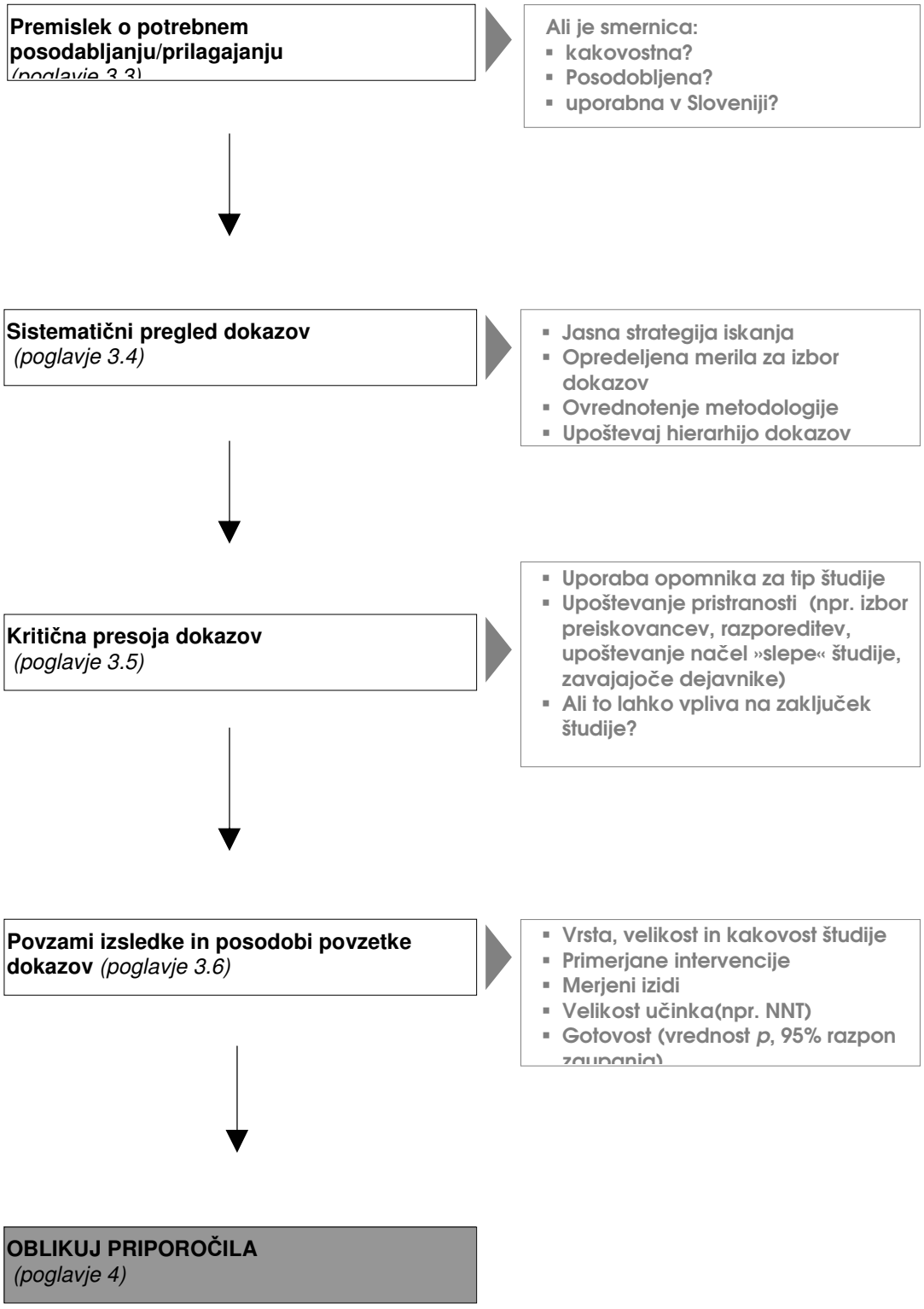
da lahko oblikuje končna priporočila v smernici; pri tem seveda upošteva količino, kakovost in trdnost dokazov; možnost posploševanja izsledkov iz raziskav ter njihovo uporabnost za ciljno populacijo, pa tudi klinične razsežnosti priporočil in njihove morebitne vplive na porabo virov (glej poglavje 4).

Opisani postopek za oblikovanje smernic je – z vidika razpoložljivih virov – seveda zelo zahteven. Vendar, kot smo to že omenili v 1. poglavju, ni nujno, da gre vsaka skupina skozi ta proces za vsako smernico, saj je bilo veliko dela opravljenega že v skupinah za smernice v drugih državah. Podvajanje dela nima nobenega smisla. Slovenske skupine za smernice bodo tako v začetku iskale obstoječe »z dokazi podprte« smernice in sistematične preglede o izbrani temi. Z ustreznim vrednotenjem bodo nato potrdile kakovost izbrane izhodiščne smernice ter se odločile, v kolikšni meri se izbrana spoprijema z vprašanji, ki jih želi skupina razrešiti v slovenski smernici. Verjetno bodo morale tudi slovenske skupine del sistematičnega pregleda opraviti na novo, vendar bo obseg dodatnega dela omejen le na tista področja, ki jih izhodiščne smernice obravnavajo pomanjkljivo, kar pomeni, da bomo potrebna sredstva vseeno lahko zadržali na najnižji možni ravni.

Postopek zbiranja in vrednotenja dokazov, ki ga bo opravila vsaka skupina, je prikazan na sliki 3. Preostanek tega poglavja razčlenjuje dodatne podrobnosti, s katerimi se spoprijemamo na različnih stopnjah tega procesa. Zavedati se moramo, da poteka zbiranje dokazov pred oblikovanjem smernic in povsem ločeno od njega, kar opisujemo v naslednjem poglavju. Pomembno je namreč, da skupina privzame čim bolj nepristranski in odprt pogled na obstoječe dokaze, še preden se sooči z vprašanji njihovega udejanjanja v praksi. S takšnim pristopom se utegnejo dokopati do zanimivih spoznanj.

Slika 3. Iskanje in vrednotenje dokazov.




Premislek o potrebnem posodabljanju/prilagajanju (poglavje 3.3)
Ali je smernica:
▪ kakovostna?
▪ Posodobljena?
▪ uporabna v Sloveniji?
Sistematični pregled dokazov (poglavje 3.4)
▪ Jasna strategija iskanja
▪ Opredeljena merila za izbor dokazov
▪ Ovrednotenje metodologije
▪ Upoštevaj hierarhijo dokazov
Kritična presoja dokazov (poglavje 3.5)
▪ Uporaba opomnika za tip študije
▪ Upoštevanje pristranosti (npr. izbor preiskovancev, razporeditev, upoštevanje načel »slepe« študije, zavajajoče dejavnike)
▪ Ali to lahko vpliva na zaključek študije?
Povzami izsledke in posodobi povzetke dokazov (poglavje 3.6)
▪ Vrsta, velikost in kakovost študije
▪ Primerjane intervencije
▪ Merjeni izidi
▪ Velikost učinka(npr. NNT)
▪ Gotovost (vrednost p, 95% razpon zaupanja)
OBLIKUJ PRIPOROČILA (poglavje 4)

3.1 Opredelitev obsega obravnave in kliničnih vprašanje

AGREE 1: Splošni cilj(i) smernice je(so) natančno opisan(i).

Tukaj gre za morebitni vpliv smernice na zdravje družbe in določene populacije bolnikov. Splošni cilj(i) smernice bi moral biti natančno opisan, prav tako pa bi morale biti pričakovane koristi za zdravje, ki jih prinaša smernica, specifična za določen klinični problem. Natančen opis bi bil na primer naslednji:

– Preprečevanje poznih zapletov pri sladkornih bolnikih

– Zmanjševanje tveganja za akutni koronarni dogodek pri bolnikih, ki so preboleli srčni infarkt

– Razumno predpisovanje antidepresivov na stroškovno učinkovit način.

AGREE 2: Klinično(a) vprašanje(a), ki ga(jih) zajema smernica je(so) natančno opisano(a).

Zagotovljen bi moral biti natančen opis kliničnega vprašanja, ki ga obravnava smernica, posebej za ključna priporočila (glej postavko 17). Če nadaljujemo s primerom pod prvo točko:

– Kolikokrat letno bi morali sladkornim bolnikom meriti HbA1c?

– Kakšen bi moral biti dnevni odmerek aspirina pri bolnikih z dokazanim akutnim srčnim infarktom?

– Ali so pri zdravljenju bolnikov z depresijo selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina bolj stroškovno učinkoviti kot triciklični antidepresivi?

AGREE 3: Bolniki, ki jim je namenjena uporaba te smernica, so natančno opisani.

Obstajati mora jasen opis ciljne skupine prebivalstva, ki jo zajema smernica. Starostna skupina, spol, težavnost bolezni, klinični opis, lahko so predstavljene spremljajoče bolezni. Na primer:

– Smernica o obvladovanju sladkorne bolezni vključuje le bolnike, ki za nadzor sladkorne bolezni potrebujejo insulin, in izključuje bolnike, ki imajo poleg tega še bolezni srca in ožilja.

– Smernica o obvladovanju depresije vključuje le bolnike s hudo depresijo v skladu z merili DSM-IV in izključuje bolnike s psihozami in otroke.

– Smernica o zgodnjem odkrivanju raka na dojki vključuje le ženske v starosti med 50 in 70 let, ki v anamnezi nimajo rakavih obolenj in družinske obremenjenosti z rakom na dojki.

Skupine za smernice mora najprej razpravljati o ciljih, opredeliti namen ter vsebinski obseg smernice in prepoznati osrednje klinične probleme, s katerimi se bo soočila smernica oziroma se bo do njihove obravnave opredelila. Pri določanju ciljev in vsebinskega obsega smernice ne smemo biti preveč ambiciozni; določene vidike obravnave (npr. primarno preventivo) ali določene skupine bolnikov (npr. tiste z določenimi spremljajočimi boleznimi ali tiste, ki ne ustrezajo določenemu starostnemu razponu) bo najbrž treba izključiti, saj bomo le tako lahko oblikovali smernico, sprejemljivo za vire, ki jih imamo na razpolago. Določenih vsebin se bomo lahko dotaknili le v pregledu ali v publikacijah, ki jih načrtujemo pri kasnejšem posodabljanju že izdelanih smernic. Na tej stopnji je pomembno, da sprejmemo jasne odločitve in poudarimo razloge zanje.

Ključna vprašanja morajo moramo pazljivo in skrbno oblikovati, saj le tako lahko zagotovimo, da je možno nanje tudi odgovoriti. Npr. vprašanje »kakšen je učinek presejalnih testov za raka v splošni populaciji« je bistveno preširoko, medtem ko je vprašanje »koliko se zmanjša umrljivost zaradi raka debelega črevesa in danke na osnovi rednega presejalnega preskušanja prikrite (okultne) krvavitve iz prebavil pri 40–50 let starih ženskah« verjetno preozko. Bistveno vprašanje, kot npr. »kakšno je zmanjšanje umrljivosti zaradi raka debelega črevesa in danke na osnovi presejalnega preskušanja okultne krvavitve iz prebavil pri odraslih,« bo zelo verjetno ponudilo primeren odgovor na osnovi pregleda dostopne literature glede učinkov presejalnega razpona, starostnih skupin, pa tudi spola. Uporabna okrajšava za pomoč pri prepoznavanju oz. postavljanju dobro zasnovanih vprašanj je »PUPI« (oziroma angl. »PICO«):

- populacija (ali skupina bolnikov – angl. 'population'),
- ukrep (obravnava, test ali izpostavljenost – angl. 'intervention'),
- primerjalni ukrep (angl. 'comparison intervention', za primerjavo uporabimo obravnavo brez posebnega zdravljenja),
- izidi (angl. 'outcomes').

3. 2 Iskanje in vrednotenje obstoječih smernic

Proces oblikovanja klinične smernice lahko primerjamo s proizvodnjo, kjer velja, da bo končni izdelek lahko dober le toliko, kolikor je kakovostna izhodiščna surovina (pregovor pravi »iz drv ni mogoče narediti klavirja«). Zato je postopek iskanja in vrednotenja obstoječih smernic, ki bodo ponudila zasnovo slovenskim smernicam, odločilen in ga moramo izpeljati karseda skrbno in dosledno. Zavedati pa se moramo, da skupini ni treba sistematično presejati in ovrednotiti vseh obstoječih smernic o določeni problematiki, pač pa mora poiskati nekaj

primerov kakovostnih smernic. Iskanje izhodiščnih smernic lahko namreč zaključimo takoj, ko smo našli primerno smernico ali (smernice).

3.2.1 Iskanje obstoječih smernic

Iskanje obstoječih smernic lahko začnemo v podatkovni zbirki ameriške National Guidelines Clearinghouse (NGC), ki jo je ustanovila in jo upravlja US Agency for Health Research and Quality (AHRQ) in vsebuje več kot 1000 smernic, ki jih je v različnejših državah sveta oblikovalo več kot 200 različnih skupin. Poglavitne sestavine NGC so:

- strukturirani izvlečki (povzetki) sleherne smernice in njene izdelave;
- pripomočki, s katerimi lahko neposredno primerjamo dve ali več smernic;
- analize smernic, ki obravnavajo podobno tematiko, s poudarkom na podobnostih in razlikah med njimi;
- povezave do celotnega besedila smernic, ki so dosegljiva na medmrežju;
- elektronski forum za izmenjavo informacij o smernicah klinične prakse;
- seznam literature o metodologiji za pripravo smernic.

AHRQ smernic sicer uradno ni potrdila, vendar jih pred vključitvijo v NGC prerešeta s strogimi merili:

- smernica za klinično delo vsebuje sistematično oblikovana stališča za pomoč zdravstvenim izvajalcem in bolnikom pri odločanju o primerni obravnavi v določenih kliničnih okoliščinah;
- smernica za klinično delo je bila oblikovana pod pokroviteljstvom strokovnega medicinskega združenja, vladne agencije ali druge organizacije s področja zdravstvene oskrbe, medtem ko smernice, ki so jih oblikovali in izdali posameznik brez uradne podpore ene od zgoraj navedenih organizacij, ne izpolnjuje vključitvenih meril;
- na voljo je dokumentacija, ki dokazuje, da so pri oblikovanju smernice sistematično iskali literaturo in pregledali obstoječe znanstvene dokaze, ki so bili objavljeni v recenziranih medicinskih revijah;
- smernica je na voljo v angleškem jeziku;
- smernica je bila oblikovana ali obnovljena v zadnjih 5 letih.

Druga uporabno izhodišče je lahko je Guidelines Information Service: www.leitlinien.de, ki jo vodi nemška agencija za kakovost v medicini (www.aezq.de). Sama po sebi sicer ni podatkovna zbirka smernic, ponuja pa dragocene vstopne »dveri« k stranem številnih skupin za oblikovanje smernic v Nemčiji in drugod po svetu. Pridruženi projekt German Guidelines Clearinghouse zagotavlja podrobna poročila o klinični presoji vseh razpoložljivih smernic na določeno temo, npr. koronarna bolezen, sladkorna bolezen in astma.

Tretji vir informacij, ki trenutno še nastaja, je Mednarodna mreža za smernice, International Guidelines Network (G.I.N.): www.guidelines-international.net. Spletna stran G.I.N. bo omogočila organizacijam-članicam (upamo, da tudi slovenskemu programu smernic) dostop do informacij o smernicah, ki so bodisi že objavljene, bodisi v postopku nastajanja, pa tudi onih, ki jih šele snujejo, kar bo olajšalo izmenjavo »svežih« rezultatov med različnimi skupinami za smernice in s tem zmanjšalo dodatno delo (glej podpoglavje 3.3).

3.2.2 Ocenjevanje kakovosti smernic

Zgodi se lahko, da imamo na voljo več različnih smernic, npr. na spletni strani nemškega centra za smernice (glej zgoraj); tedaj mora skupina presoditi kakovost potencialnih izhodiščnih smernic. Najprimernejše orodje za tak postopek je pripomoček AGREE (*glej* podpoglavje 1.1. in prilogo 1), ki bo skupini pomagal, da si pridobi splošen vtis o kakovosti posamezne smernice. Pa vendar bo slovenske skupine za smernice najbolj zanimal sistematični pregled dokazov, na katerem temelji potencialna izhodiščna smernica, ne pa npr. njena predstavitev ali izgled. Zato moramo potencialno izhodiščno smernico natančneje ovrednotiti s pomočjo opomnikov v prilogi 2a.

Upoštevati moramo, da so postavljena merila za ocenjevanje smernice sicer nekakšen zlati standard, vendar nobena smernica oz. noben sistematični pregled ne bo zadovoljil čisto vsem merilom. Smernic prav tako ne moremo primerjati s preprostim seštevanjem točk za posamezna ocenjevalna merila. Še posebej zahteven in hkrati subjektiven proces je vrednotenje kakovosti posamezne smernice, pri katerem moramo prepoznati pomanjkljivosti smernice oziroma sistematičnega pregleda in presoditi, v kakšni meri vplivajo na njene zaključke. Opomniki nam tovrstno vrednotenje olajšajo, saj nam omogočajo bolj sistematični pristop in dokumentiranje zbranih dokazov, na katere se bomo sklicevali v naši smernici.

Prizadevamo si, da bi za vsako poglavje v smernici pridobili niz najboljših dokazov, zato bomo verjetno potrebovali večje število izhodiščnih smernic. Za primer lahko navedemo, da temeljijo prve slovenske smernice za obravnavo raka debelega črevesa in danke na eni sami, tj. škotski smernici, medtem ko bodo smernice za sekundarno preventivo in rehabilitacijo pri bolnikih s koronarno boleznijo, ki so trenutno še v pripravi, uporabile tri izhodiščne smernice iz treh različnih držav.

3. 3 Ugotavljanje potreb po dodatnem sistematičnem pregledu dokazov

Poudariti moramo, da v tem delu priročnika (podpoglavja 3.3.–3.6.) ponujamo več podrobnosti kot jih bo potrebovala večina skupin za pripravo slovenskih smernic, saj upamo, da bodo skupine za smernice smernice za svoje nadaljnje delo lahko našle zadovoljivo količino primernih povzetkov o obstoječih dokazih. Ne glede na to pa morajo skupine nza smernice razumeti, kako se oblikuje sistematični pregled dokazov, hkrati pa bo v večini primerov vseeno treba opraviti nekaj dodatnega dela. Opomnimo naj, da iščemo preglede dokazov, ki so:

- zelo kakovostni,
- sodobni,
- uporabni za bolnike in prakso v Sloveniji.

Slovenske skupine v povzetkih dokazov, ki so jih našle v izhodiščnih smernicah, najverjetneje ne bodo našle odgovora na vsa ključna vprašanja, ki naj bi jih razrešile slovenske smernice, in bodo zato morale – ob upoštevanju dejavnikov, ki jih povzemamo v tabeli 1 – poiskati in ovrednotiti dodatne dokaze.

Tabela 1. Možnosti pri preverjanju obstoječih pregledov dokazov.

Možnost	**Pregled dokazov**			**Kaj moramo storiti**
	Kakovost	*Sodobnost*	*Uporabnost (v Sloveniji)*	
1	✓	✓	✓	Oblikujemo smernice *(glej poglavje 4)*
2	✓	✓	×	Poiščemo in kritično ovrednotimo obstoječe dokaze, ki se nanašajo na Slovenijo
3	✓	×	✓	Sistematično preglejmo študije, ki so bile objavljene po izhodiščni smernici (oz. po objavi literature, na kateri temelji izhodiščna smernica)
4	✓	×	×	Kot v primerih 2 in 3
5	×	Ne najdemo odgovora	Ne najdemo odgovora	Poiščemo drug ali sami izvedemo nov sistematični pregled dokazov o našem vprašanju

3. 4 Sistematični pregled dokazov

Sistematični pregledi prepoznavajo močne in zelo kakovostne dokaze. Veljavnost dokazov, ki jih ponuja posamezna študija, temelji na trdnosti zaključkov ter sočasnem upoštevanju raziskovalne metodologije, reprezentativnosti vzorcev in značilnosti preučevane populacije.
Med zasnovami posameznih študij obstaja hierarhija, ki temelji na veljavnosti študije in sposobnosti študijskega protokola, da se čim bolj izogne možnosti pristranosti (glej tabelo 2). Hierarhija izpostavi študije, ki imajo največjo težo.

Tabela 2: Hierarhija študijskih zasnov v povezavi z učinki ukrepanja

Zasnova študije	**Študijski protokol**
Metaanalize	Sistematični pregled, vrednotenje in povzemanje dokazov iz znanstvenih študij (običajno randomiziranih kontroliranih študij)
Eksperimentalne študije	
Randomizirana kontrolna študija ('randomised controlled trial' (RCT))	Preiskovance naključno razporedimo v skupine, ki bodo deležne bodisi preučevane intervencije (obravnave) bodisi placeba (standardne obravnave) in izsledke v posameznih skupinah nato primerjamo med seboj. Randomizacija je zanesljiva (npr. metanje kovanca, tabela naključnih števil, z računalniško pogojena)
Lažno randomizirana kontrolirana študija ('Pseudo-randomised controlled trial')	Preiskovance razporedimo v skupine, ki bodo deležne bodisi preučevane intervencijo (obravnave) bodisi placeba (standardne obravnave) in izsledke v posameznih skupinah nato primerjamo med seboj. Razporejanje ni povsem naključno (npr. izmenjujoče razporejanje, razporejanje glede na dan v tednu ali glede na parno/neparno študijsko številko).
Primerjalne študije	
Hkratno primerjanje ('Concurrent control')	Izsledke v skupini preiskovancev, ki so deležni preučevane intervencije, primerjamo s kontrolno skupino, ki je deležna primerjalne intervencije (npr. običajno ali nikakršno zdravljenje)
Zgodovinska kontrola/Primerjanje za nazaj ('Historical control')	Izsledke pri prospektivno zbrani skupini preiskovancev, ki so deležni nove oblike zdravljenja (intervencije), primerjamo z izsledki že objavljenih raziskav ali z izsledki, ki smo ji dobili predhodno pri drugi skupini preiskovancev v isti ustanovi
Kohortna študija tipa izpostavljeni-neizpostavljeni	Primerjamo izsledke pri skupinah preiskovancev, ki so bodisi bili ali pa niso bili izpostavljeni določeni obliki zdravljenja, ukrepa ali drugemu preučevanemu dejavniku.
Študije primernov in	Izberemo skupino preiskovancev z določenim izidom (ali boleznijo) in primerno kontrolno skupino brez tega izida (ali bolezni) ter nato

kontrol ('Case-control')	poizvemo, ali je bila posamezna skupina zdravljena oziroma izpostavljena nekemu preučevanemu dejavniku
Prekinjene časovne vrste ('Interrupted time series')	Izide bolezni (ali druge oblike razpleta) spremljamo ob različnih časovnih mejnikih pred uvedbo določenega zdravljenja (oziroma ukrepa ali drugega dejavnika) in po njej
Druge opazovalne raziskave	
Vrsta primerov ('Case series')	Obravnavi/intervenciji je izpostavljena le ena skupina preiskovancev
Študije tipa prej-potem ('Pre-test/post-test' oziroma 'before-and-after')	Izide (bolečina, simptomi ipd.) pri preiskovancih izmerimo pred zdravljenjem (intervencijo) in po njem ter jih primerjamo
Študije tipa potem ('Post-test')	V vrsti primerov beležimo le izide po ukrepu, tako da jih ne moremo primerjati z ničemer

Opozoriti moramo, da optimalna vrsta študije razlikuje glede na vprašanje, ki si ga zastavljamo. Sistematičnih pregledov (metaanaliz) randomiziranih kontroliranih študij si resda najbolj želimo, ko preučujemo učinkovitosti intervencij, vendar so npr. za vrednotenje diagnostičnih sredstev ali napovedovanje razpleta bolezni primernejše druge oblike študij (glej tabelo 3).

Tabela 3: Vrste kliničnih vprašanj in optimalne vrste študij[19]

Vprašanje	**Optimalna vrsta raziskave**
Ukrep	Randomizirana kontrolna študija*
Pogostnost (breme bolezni)	Presečna študija ali zaporedni primeri
Vzročnost in ogroženost	Kohortna študija
Napoved ('prognoza')	Kohortna študija
Diagnostična zanesljivost	Naključni ali zaporeden vzorec
Pojavi ('fenomeni') (subjektivni in objektivni)	Opisna raziskava

** Poudariti moramo, da randomizirane kontrolne študije ob velikem številu kliničnih vprašanj niso izvedljive zaradi praktičnih (na primer v številnih kirurških primerih) ali etičnih razlogov (na primer pri otrocih).*

S pomočjo elektronskih zbirk medicinskih podatkov lahko – ob upoštevanju optimalnega tipa raziskave – poskusimo najprej poiskati najprej obstoječe metaanalize, zatem pa še najmočnejše primarne raziskave. Sistematične preglede lahko najdemo v zbirkah 'Cochrane Database of Systematic Reviews' (CDSR) in 'Database of Reviews of Effectiveness' (DARE). Iskanje primarnih raziskav pa je na splošno zahtevnejše, saj bo tudi izkušen raziskovalec izsledil le približno polovico relevantnih raziskav v zbirki MEDLINE. Zato potrebujemo različne pristope in pregled večjega števila podatkovnih zbirk, kar pa od skupine za smernice terja tesno sodelovanje s knjižničarjem-informatikom, ki bo ujel ravnovesje med občutljivostjo (poiskati vse ustrezne raziskave) in specifičnostjo (poiskati zgolj ustrezne raziskave) iskanih podatkov. To ravnovesje je seveda odvisno tudi od sredstev, ki so skupini na voljo. Popolnoma sprejemljivo je, da omejimo število preučenih člankov, vendar moramo to storiti dosledno z opredeljenimi merili in v smernicah navesti število najdenih in število izbranih študij ter argumentirati, zakaj smo preostale študije zavrnili.

3.5 Kritično vrednotenje dokazov

Študije, ki jih najdemo s sistematičnim iskanjem, se po kakovosti zelo razlikujejo, zato jih moramo kritično oceniti, če želimo iz njih izluščiti dokaze sprejemljive kakovosti. Še posebej se želimo izogniti *pristranskim* (»biased«) raziskavam, pri katerih izsledki sistematično odstopajo od 'pravih' vrednosti. Na pristranost študije vplivajo številni dejavniki (glej tabelo 4), njihove posledice pa so vedno enake: opazovani izsledki so zavajajoči, zaključki pa napačni[20]. Izkazalo se je, da npr. študije, ki niso slepe (odprte štiudje), pokažejo v povprečju za 17 % večji učinek zdravljenja od slepih študij[21].

Tabela 4: Možni vzroki zapristranost v kliničnem raziskovanju

Pristranost zaradi izbora (»selection«)	Napaka zaradi sistematičnih razlik med značilnostmi tistih, ki so izbrani v študijo, in onimi, ki niso.
Pristranost zaradi razvrščanja (»allocation«)	Način razvrščanja preiskovancev po skupinah v intervencijski študiji (npr. zdravljenje z zdravilom v primerjavi s placebom). Tovrstno razvrstitev lahko naredimo naključno (randomizirano) ali nenaključno (nerandomizirano). Randomizacija mora biti zanesljiva, sicer privede do zavajajočih izsledkov. Najvarnejše metode so metanje kovanca, tabela naključnih števil ali računalniška randomizacija. Izmenično razvrščanje ali razvrščanje glede na dan v tednu ali mesecu pa sta manj zanesljivi metodi.
Zavajanje	Izmerjeni učinek zdravljenja bo popačen zaradi izhodiščnih razlik med

(»confounding«)	nekaterimi lastnostmi zdravljene in kontrolne skupine. Npr., pri mlajših bolnikih opazimo, da je učinek neke intervencije boljši kot pri kontroli, pa ne zaradi samega zdravljenja, pač pa zato, ker je potek preučevane bolezni pri mlajših bolnikih sam po sebi ugodnejši.
Zakrivanje (»blinding«)	Preiskovanci in/ali raziskovalci ne vedo, v katero skupino so preiskovanci razvrščeni (zdravljeno ali kontrolno), ker bi to sicer lahko vplivalo na odziv na zdravljenja. Pri enojno slepih študijah preiskovanci ne vedo, v katero skupino so umeščeni, v dvojno slepih tega podatka ne poznajo tudi raziskovalci, v trojno slepih pa tudi strokovnjaki, ki statistično vrednotijo podatke.
Pristranost zaradi objavljanja raziskovalnega dela	Študija ima več možnosti za objavo, če statistično dokaže koristi zdravljenja, kot pa če ne. Preveriti moramo tudi, ali so študije že večkrat objavljene.

Različni tipi študij se k pristranosti nagibajo v različni meri. Randomizirane kontrolirane študije imamo sicer za 'zlati standard', saj njihova zasnova zmanjša možnost pristranosti na najmanjšo možno mero. Pa vendar – kot smo že omenili – randomizirane kontrolirane študije ne morejo odgovoriti na vsa znanstvena vprašanja, ki si jih zastavljamo. Ključne postavke, ki naj bi jih upoštevali pri vrednotenju različnih vrst študij, so povzete v tabeli 5.

Table 5: Vrste študij in ključne postavke pri njihovem vrednotenju

Vrsta študije	**Glavne teme presojanja**
Randomizirane kontrolirane študije	• Randomizacija • Spremljanje (»follow-up«) zaključeno • Ali je študija (enojno, dvojno) slepa
Presečna raziskava	• Določanje vzorca • Odziv preiskovancev na sodelovanje v študiji je primeren
Študija zaporednih primerov	• Določanje primerov • Spremljanje preiskovancev je zadovoljivo
Kohortna raziskava tipa izpostavljeni-neizpostavljeni	• Skupine se razlikujejo le glede na izpostavljenost • Merjenje izidov

	• Razumna vzročna povezanost
Prospektivna kohortna raziskava	• Začetna kohorta • Zadovoljivo spremljanje
Naključen ali zaporeden vzorec	• Neodvisna, slepa primerjava z »zlatim standardom« • Primerno izbiranje bolnikov
Opisna raziskava	• Primerno izbiranje preiskovancev in metod opazovanja

Kakovost kliničnih študij lahko ovrednotimo s številnimi ocenjevalnimi metodami. Že leta 1994 so v preglednem članku opisali 25 metod, v katerih so avtorji uporabljali od 3–34 različnih meril (postavk), ocenili pa so tudi potreben čas za oceno posamezne študije (od 10 do 45 minut). Opomniki inštituta SIGN za vrednotenje randomiziranih kontroliranih študij, kohortnih študij ter študij primerov in kontrol so priročniku dodani kot priloge 2b–2d. Opomniki temeljijo na modelu MERGE (angl. *Method for Evaluating Research and Guideline Evidence*), ki ga je razvilo Ministrstvo za zdravje Novega Južnega Walesa[22] in ga odlikujejo strog pristop in preizkušena veljavnost. Opomnike MERGE so z namenom, da bi dosegli ustrezno ravnovesje metodološke doslednosti in praktične uporabnosti, v inštitutu SIGN dodatno prilagodili. Dodaten opomnik (glej prilogo 2e), ki obsega specifična merila za vrednotenje diagnostičnih testov, zato temelji na opomniku MERGE, dodatno prikrojen pa je v skladu s Cochrane Methods Working Group on Systematic Review of Screening and Diagnostic Tests[23]. Za vrednotenje različnih vrst raziskovalnih anket (»surveys«) in opisnih študij imamo na voljo manj opomnikov, saj so dejavniki, ki vplivajo na veljavnost tovrstnih študij, slabše opredeljeni. Nekateri priporočeni primeri teh opomnikov so podani v prilogah 2f in 2g.

Opomniki ponujajo odgovore na vprašanja, ki si jih moramo zastaviti pri vrednotenju posamezne študije. Uporabnik nato študiji – glede (ne)izpolnjenost meril – določi splošno oceno (glej tabelo 6). Postopek lahko primerjamo s semaforjem: zelena ⇒ nadaljuj; oranžna ⇒ previdnost; rdeča ⇒ ustavi (tj. zavrni).

Tabela 6: Ocenjevanje posameznih študij (prirejeno po MERGE)

Ocena kakovosti	**Oceno uporabimo, če:**
++	• Izpolnjena so vsa ali skoraj vsa merila v opomniku. • Vsa merila niso izpolnjena, a je zelo malo verjetno, da se bodo zaključki študije oziroma pregleda zato kaj spremenili.

+	• Izpolnjena so nekatera merila v opomniku. • Merila niso izpolnjeni (oziroma niso zadovoljivo opisana), a je malo verjetno, da se bodo zato zaključki študije oziroma pregleda kaj spremenili.
– (minus)	• Nobeno merilo ni izpolnjeno/le malo meril v opomniku je izpolnjenih. • Merila niso izpolnjena (oziroma niso zadovoljivo opisana), hkrati pa je verjetno ali zelo verjetno, da se bodo zaključki raziskave oziroma pregleda spremenili.

Opozoriti velja, da vsi sistemi za vrednotenje dokazov le ne uporabljajo tako strogega ocenjevanja. Nekateri dokazno gradivo preprosto opremijo s številko ali črko, ki kaže na tip študije, in ob tem predpostavljajo, da študije, ki jih vključuje smernica, *a priori* izpolnjujejo sprejemljive standarde.

3. 6. Povzemanje dokazov

Z opomniki iz posamezne študije izluščimo tudi ustrezne podatke, ki jih lahko potem vključimo v tabelo dokazov – skupaj z izsledki vseh študij, ki so za določeno klinično vprašanje pomembne. Izsledke pregledanih študij lahko povzamemo na različne načine (glej tabelo 7). Absolutna merila (kot npr. potrebno število zdravljenih bolnikov - *number needed to treat*) so za primerjavo uporabnejša od relativnih meril (kot npr. relativno zmanjšanje tveganja). Pogosto jih lahko izračunamo iz podatkov, ki jih vsebuje študija, čeprav jih avtorji študije niso navedli[*]. Metodolog bo skupini pomagal pri urejanju in povzemanju dokazov – skupina bo lahko nato težo dokaznega gradiva upoštevala kot celoto.

Primer tabele z dokazi ponujamo v prilogi 3. Tabele dokazov bodo glede na različna klinična vprašanja lahko vsebovala različno število informacij, ponujati pa bodo morale vsaj naslednje podatke:

- informacije o objavi (avtorji, leto, citat);
- tip študije
- ocenjeno kakovost študije
- tntervencije, ki jih je študija preučevala

[*] Na primer, NNT (potrebno število zdravljenih bolnikov - number needed to treat) je število bolnikov, ki jih moramo zdraviti, da preprečimo en neželen dogodek (npr. smrt ali invalidnost), in ga lahko izračunamo kot obratno vrednost zmanjšanja absolutnega tveganja (1/ARR). Če je bilo v študiji npr. preživetje bolnikov, ki so dobivali zdravilo A, 98 %, preživetje bolnikov s placebom pa le 95 %, je v tem primeru absolutno zmanjšanje tveganja 5 smrti na 100 zdravljenih bolnikov, NNT pa 1/5 oziroma 20.

- izmerjene izide
- obseg in smer izmerjenih učinkov
- velikost raziskave (na primer število vključenih bolnikov)
- merila zanesljivosti (npr. razpone zaupanja, vrednosti p)
- pripombe na konkretna vprašanja, ki jih odpira študija.

Dobljene izsledke bodo morali najbrž pospremiti še statistični podatki, zlasti vrednost p (ki se nanaša na verjetnost zgolj naključnega pojava opazovanega rezultata) ali 95-odstotni razpon zaupanja (razpon vrednosti, kjer se s 95-odstotno zanesljivostjo nahaja tudi prava vrednost). Izsledek lahko označimo za statistično značilen, če je vrednost p <= 0,05. Zavedati pa se moramo, da *statistično* značilen ne pomni nujno tudi *klinično* pomemben – zaradi tega mora 95-odstotni razpon vključevati klinično pomembne učinke.

Tabela 7: Merila za izid, ki jih najpogosteje podajo intervencijske študije

Merilo izida	**Opis**
Razlika med srednjimi vrednostmi skupin	Razlika med skupino zdravljenih in kontrolno skupino v srednjih vrednostih spremenljivke, ki opredeljuje izid.
Standardizirana razlika	Razlika v srednjih vrednostih med skupino zdravljenih in kontrolno skupino za vsako študijo, standizirana s približkom standardne deviacije meritev v tisti študiji. To odstrani učinek meritvene skale, je pa lahko težko za razlago.
Uravnotežena razlika srednjih vrednosti	Povprečje (združenih) standardiziranih razlik v srednjih vrednostih med skupinami zdravljenih in kontrolnimi skupinami v skupini študij, v katerih uporabljamo enako merilno skalo za merjenje izidov (na primer krvni tlak, merjen v mmHg)
Standardizirana uravnotežena razlika srednjih vrednosti	Povprečje (združenih) standardiziranih razlik v srednjih vrednostih med skupinami zdravljenih in kontrolnimi skupinami v skupini študij, v katerih uporabljamo za merjenje izidov različne merilne lestvice brez naravne pretvorbe v splošno/skupno merilo (na primer različne lestvice za merjenje depresije ali različna merila za kakovost življenja)
Binarni izidi	
Razlika v tveganju/ogroženosti (RD, *risk difference*)	Absolutna razlika med skupino zdravljenih in kontrolno skupino v deležih z določenim izidom. V kolikor predstavlja izid slab dogodek (kot na primer smrt) in je razlika tveganja negativna (<0), to verjetno pomeni, da zdravljenje zmanjšuje tveganje. V tej situaciji poimenujemo razliko v tveganju, brez negativnega predznaka, absolutno zmanjšanje tveganja (ARR, *absolute risk reduction*).

Relativno tveganje (RR, *relative risk*)	Razmerje med deleži bolnikov z določenim izidom v skupini zdravljenih proti kontrolni skupini. Izraža tveganje za izid v skupini zdravljenih relativno glede na tistega v kontrolni skupini. Relativno tveganje <1 kaže, da je zdravljenje zmanjšalo tveganje in njegovo komplementarno vrednost (1-RR), pogosto se uporablja pojem relativnega zmanjšanja tveganja (RRR, *relative risk reduction*): RRR = 1 – (pogostnost dogodka v skupini zdravljenih/pogostnost dogodka v kontrolni skupini)
Razmerje obetov (OR, *odds ratio*)	Razmerje med obeti izidov v skupini zdravljenih in pripadajočih obetov v kontrolni skupini. Slabši izid, razmerje obetov <1 kaže na to, da zdravljenje zmanjšuje tveganje. Ob majhnem tveganju je razmerje obetov običajno zelo podobno relativnemu tveganju.
Razmerje tveganj (HR, *hazard ratio*)	Razmerje med tveganji skupin zdravljenih in kontrolnih skupin (kadar poznamo čas do pojava izida, ki nas zanima)
Potrebno število zdravljenih bolnikov (NNT, *number needed to treat*)	Število bolnikov, ki bi jih bilo potrebno zdraviti, da bi preprečili en dogodek. Izračuna se kot inverzna vrednost razlike. Tveganja/ ogroženosti (NNT=1/RD) brez znaka minus. Druga možnost je, da ga izrazimo kot inverzno vrednost absolutnega zmanjšanja ogroženosti/tveganja (NNT=1/ARR). V kolikor zdravljenje ali izpostavljenost povečuje ogroženost za škodljiv izid, pomeni inverzna vrednost razlike tveganja/ogroženosti število, ki ga moramo zdraviti za škodo (NNH, number needed to harm). Pozor: ključen element za razumevanje NNT je časovno obdobje za katerega velja primerjava rezultatov med različnimi študijami.

4 Oblikovanje priporočil

AGREE 11: Pri oblikovanju priporočil so bile upoštevane koristi za zdravje, stranski učinki in tveganja.

V priporočilih mora smernica poleg koristi za zdravje upoštevati tudi stranske učinke in tveganja. Smernica o obvladovanju raka na dojki, na primer, lahko vključuje razpravo o celotnem učinku na različne končne izide. To lahko vključuje: preživetje, kakovost življenja, neželene učinke in obvladovanje simptomov ali pa razpravo, ki primerja eno obliko zdravljenja z drugo. Obstajati morajo dokazi, da je skupina za oblikovanje smernic tovrstna vprašanja obravnavala.

AGREE 15: Priporočila so natančna in nedvoumna.

Priporočilo mora zagotavljati jasen in natančen opis, kakšen način obvladovanja bolezni je primeren za določeno stanje in za določeno skupino bolnikov, glede na to, koliko je zbranih dokazov.

Primer jasnega priporočila je: Antibiotike je potrebno predpisati otrokom od dveh let starosti naprej, ki imajo akutno vnetje srednjega ušesa, če bolezen traja več kot tri dni ali če bolezen napreduje tudi po obisku pri zdravniku, kljub primernemu zdravljenju z zdravili proti bolečinam; v teh primerih je potrebno 7 dni jemati amoksicilin (z navodili o pogostnosti, načinu jemanja in odmerkih).

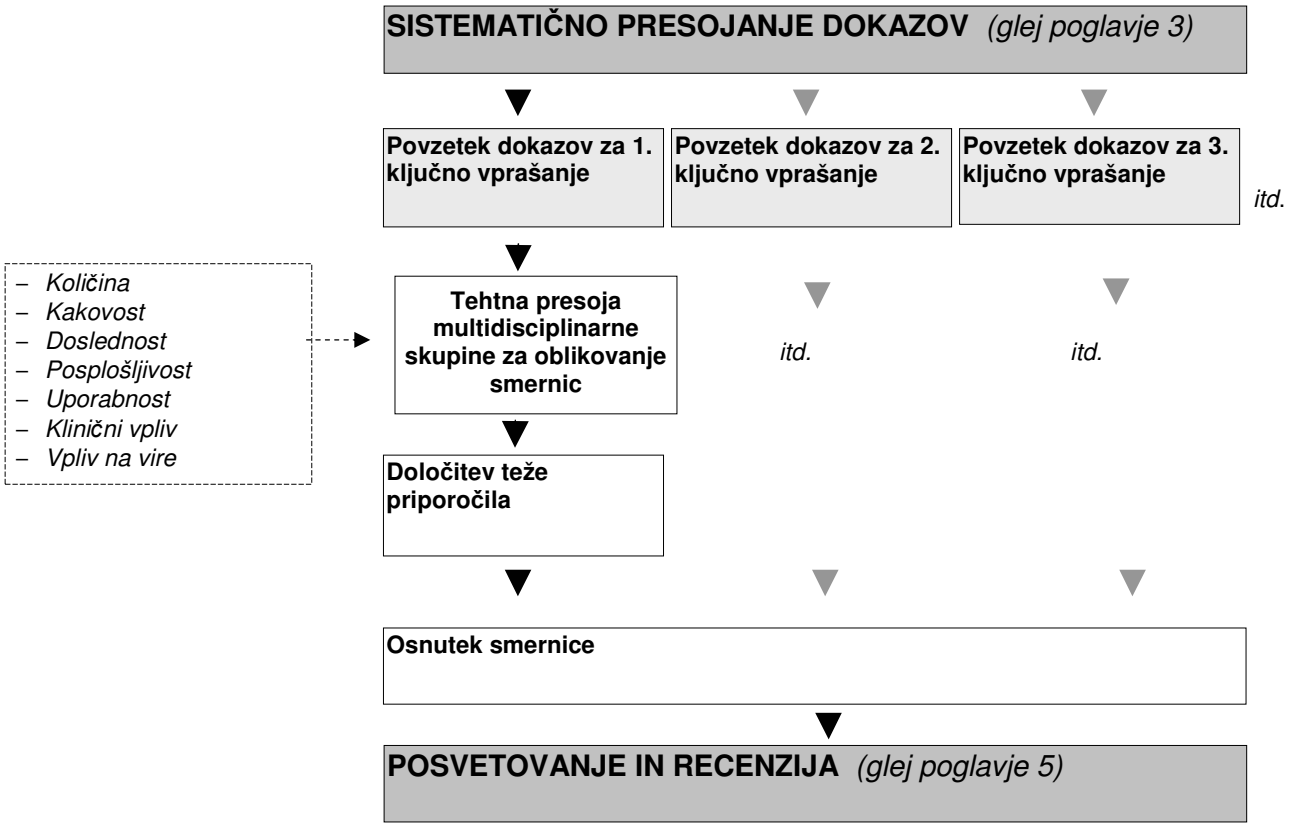
Primer nejasnega priporočila je: Antibiotiki so indicirani v primeru neobičajnega ali zapletenega poteka bolezni.

4.1 Tehtna presoja

Ko dokaze strnemo v tabelo zbranih dokazov ali povzetek, se mora skupina odločiti, katera priporočila je mogoče oblikovati na osnovi teh dokazov. To je verjetno najtežji del procesa, saj zahteva sposobnost dobre presoje, ki temelji na izkušnjah multidisciplinarne skupine ter na poznavanju samih dokazov in metod za njihovo pridobivanje.

Čeprav ni mogoče določiti pravil presojanja, navajamo nekaj pomembnejših meril, ki jih je treba upoštevati (slika 4).

Slika 4: Oblikovanje priporočil v smernici.



Poleg omenjenih lahko skupina upošteva še druga merila, ki se ji zdijo primerna. Mora pa jih jasno navesti in dosledno uporabljati. Skupina bo tako za vsakega izmed meril navedla, katero vprašanje je preučila, kakšno analizo je opravila in katere odločitve sprejela v zvezi z vsakim priporočilom. Vzorec takšnega formularja podajamo v **dodatku št. 3**.

4. 1.1 Količina, kakovost in doslednost

Vsako priporočilo mora podpirati ustrezen in zadosten nabor dokazov. Skupina mora upoštevati število študij, tudi skupno število preiskovanih bolnikov, zlasti previdno pa mora oblikovati pomembna priporočila, če ta temeljijo na majhnem številu študij, študijah z majhnimi vzorci ali študijah slabe kakovosti.

Pri vrednotenju nabora dokazov in nastajanju priporočil morajo skupine za oblikovanje smernic primerjati med seboj rezultate vseh upoštevanih študij in ugotoviti primerljivost rezultatov glede na preiskovane populacije in vrste raziskav. Če so rezultati študij primerljivi, bo skupina lahko sklepala z večjo zanesljivostjo, če pa so rezultati študij različni ali si celo nasprotujejo, mora skupina raziskati potencialne razloge za to, pa tudi, kako bi nasprotujoči si rezultati vplivali na

priporočila, ki jih skuša podpreti nabor dokazov. Dejavniki, ki med drugim lahko povzročijo heterogenost izsledkov študij so:

Zasnova raziskave. Dokazano je, da imajo nerandomizirane študije o uspešnosti intervencij zdravstvene oskrbe zaradi večje pristranosti večje približke pri določanju rezultatov. Skupina za oblikovanje smernice mora presoditi, ali so si izsledki v različno zasnovanih raziskavah podobni; če niso, je treba večji pomen pripisati rezultatom raziskav, ki zaradi svoje zasnove kotirajo višje v hierarhiji tipa raziskav (npr. randomizirane študije). Vseeno pa ne smemo zanemariti nerandomiziranih študij, katerih izsledki so z rezultati randomiziranih študij skladni ali vanje dvomijo.

Kakovost študij. Dokazano je, da lahko izpeljava študije (npr. če bolnikov v randomiziranih preiskavah ne razvrščamo slepo) vodi do pristranosti. To upoštevajo tudi merila kakovosti, s katerimi v procesu oblikovanja smernic vrednotimo študije. Pri opazovalnih študijah poskušamo določiti vpliv zavajajočih dejavnikov, pa tudi verjetnost, da je rezultat naključen. Skupina za smernico naj presodi, ali so rezultati skladni pri vseh – po kakovosti različnih – študijah znotraj celotne skupine podobno zasnovanih raziskav. Če niso, moramo večjo težo pripisati rezultatom iz bolje izpeljanih študij.

Splošna veljavnost študije (external validity) (glej tudi podpoglavje 4.1.3). Posplošljivost študije moramo upoštevati, ko vrednotimo nasprotujoče si rezultate. Četudi so izsledki dobro izpeljane randomizirane študije same po sebi verodostojni (kar pomeni, da je raziskava dokazala učinkovitost določenega ukrepa ali intervencije v študijskih razmerah), pa tega ne moremo posplošiti, potem učinka določenega ukrepa ali intervencije nismo ugotovili. Previdno moramo vrednotiti rezultate ter kritično presoditi zasnovo študije in vključitvena merila, da ne bi precenili vrednosti rezultatov randomiziranih študij v primerjavi z nasprotujočimi rezultati opazovalnih raziskav.

4.1.2 Uporabnost dokazov

Tudi rezultati najbolje izpeljanih študij ne bodo neposredno uporabni za smernico, če se nanašajo na ukrep ali poseg, ki bodisi ni dostopen ali pa ni uporaben v slovenskih razmerah. V takšnem primeru bo priporočilo upoštevalo najboljše dokaze, ki jih je še možno upoštevati pri nas. Kljub temu je treba v smernici predstaviti tudi druge dokaze, ki smo jih našli in ovrednotili, pa tudi pojasniti, zakaj teh dokazov nismo sprejeli v slovensko smernico.

4.1.3 Posplošljivost rezultatov

Včasih bomo morali priporočila utemeljiti z dokazi iz študij, ki so preiskovale neslovenske ali neevropske skupine bolnikov. Skupina mora skrbno pretehtati posplošitev na slovenske razmere oziroma bolnike ter se obenem zavedati, da uporaba takšnih dokazov zmanjšuje vrednost tako nabora dokazov kot tudi vsakršnih priporočil, ki iz njih izhajajo.

Ena pogostejših metod za preverjanje, ali lahko podatke uporabimo za našo populacijo, je primerjanje značilnosti testne populacije z značilnostmi populacije, v kateri želimo rezultate uporabiti. Da bi se izognili prevelikemu poenostavljanju in napačnim zaključkom, moramo pri vrednotenju upoštevati tudi druge dejavnike, npr. okolje, v katerem je potekala študija (angl. *study setting*). Lahko pa tudi premislimo, kateri biološki ali socialni dejavnik bi lahko omejeval posplošitev rezultatov. Tako lahko ocenimo, ali se populaciji glede na ta dejavnik razlikujeta v takšni meri, da rezultatov študije ne moremo uporabiti na slovenskih prebivalcih.

Dejavniki, ki lahko zmanjšajo splošno primerljivost rezultatov:

- **Dejavniki, povezani z bolnikom**

Skupina za smernice mora oceniti, ali se slovenska in testirana populacija pomembno razlikujeta glede morebitnih bioloških dejavnikov, ki lahko spremenijo različne napovednike, občutljivost ali specifičnost diagnostičnih testov ali učinek ukrepov. Primer takšnih dejavnikov so izhodiščna ogroženost pri referenčnih študijah v primarnem in sekundarnem zdravstvu ali vpliv spola, starosti in narodnosti.

- **Dejavniki, povezani z izvajalcem**

Skupina za smernice mora preučiti in oceniti, ali obstajajo pri izvajalcih storitev ali v organiziranosti zdravstva dejavniki, ki bi lahko spremenili občutljivost in specifičnost diagnostičnih testov ali učinek zdravstvenih ukrepov (kot je npr. dostopnost do usposobljenega in izkušenega osebja za razlago rezultatov oziroma izvedbo ukrepov).

- **Kulturni dejavniki**

Preučiti je treba, ali se testirana in slovenska populacija razlikujeta glede kulturnih dejavnikov, ki bi lahko spremenili pomen določenih napovednikov, občutljivost in specifičnost diagnostičnih testov ali učinek ukrepov. Takšni dejavniki so na primer odnos do promocije zdravja ali spolne navade.

4.1.4 Dodatna merila za vrednotenje diagnostičnih postopkov

Kadar preučujemo diagnostične postopke, moramo pri testiranju uporabnosti in primerljivosti rezultatov za našo populacijo upoštevati še druge dejavnike, med drugim:

- **Ali so vključene vse stopnje bolezni**

To je posebno pomembno pri dolgotrajnih boleznih (npr. raku, kjer imajo bolniki lahko vse od zgodnje oblike bolezni pred razsojem do napredovalega stadija). Proučevani testi naj izkažejo kar največjo specifičnost in občutljivost za vse stopnje bolezni. Navesti moramo, katere stopnje bolezni smo upoštevali, kajti rezultatov na primer ne moremo posplošiti na druge bolezenske stadije.

- **Okolje, v katerem poteka študija**

Okolje, v katerem poteka študija, je odvisno predvsem od skupine, ki jo preučujemo. V osnovnem zdravstvu bodo v skupini verjetno tako bolni kot zdravi, medtem ko bo v terciarnem zdravstvu pri vseh bolnikih pričakovati napredovalo bolezen. S poznavanjem socialnega ozadja bolnikov ali na primer epidemije bolezni v času, ko je potekala raziskava, bomo lahko kot pozitiven šteli rezultat, ki bi ga sicer ovrgli kot negativnega oziroma nepomembnega.

- **Trajanje bolezni**

Kako lahko se bolezen ugotovi in kako dolgo mora biti prisotna, preden jo lahko zagotovo odkrijemo z določenim testom? Če hočemo to upoštevati, moramo temu primerno izbrati tudi populacijo, ki jo bomo proučevali.

4.2 Razpoložljiva finančna sredstva

AGREE 20: Upoštevane so bile morebitne stroškovne posledice pri uporabi priporočil.

Za izvajanje priporočil so lahko potrebna dodatna finančna sredstva. Na primer, lahko se pojavi potreba po večjem številu bolj strokovnega osebja, novi opremi, dragi terapiji z zdravili. To ima lahko pomembne stroškovne posledice za zdravstveni proračun. V priporočilih je torej potrebno razpravljati o morebitnih vplivih na finančne vire.

Eno najzahtevnejših opravil, s katerim se bo soočila skupina za smernice, bo ocena, ali bo dobrobit postopka (ukrepa, diagnostičnega testa itd.) zadovoljivo upravičila njegovo uvajanje v

prakso. To bo odvisno od velikega števila dejavnikov, med drugim od velikosti populacije bolnikov, ki jih zadeva ukrep, od učinkovitosti ukrepa (v primerjavi s stanjem brez ukrepanja ali v primerjavi z drugimi oblikami ukrepanja), od potrebnega trajanja zdravljenja, od razmerja med tveganjem in dobrobitjo ter od cene.

Vse zdravstvene storitve se soočajo z omejenimi viri in stalno naraščajočimi stroški; vse pomembnejša postaja sposobnost, da posamezne prvine zdravljenja stroškovno ovrednotimo in jih primerjamo s koristmi za bolnika[24]. Žal pa je veda o ekonomski analizi zdravstvene oskrbe še v razmeroma zgodnjem obdobju in le malo je o tem objavljenih metodološko ustreznih študij, ki bi jih lahko uporabili pri oblikovanju smernice. V kolikor je na voljo objavljen ustrezen dokaz o ekonomskih razsežnostih določenega ukrepa, ga je potrebno najti in ustrezno oceniti. V postopke iskanja moramo zato vključiti tudi zbirke s področja ekonomije zdravstva. Opomnik za študije s področja zdravstvene ekonomike, ki temelji na merilih za ocenjevanje, ki so bili objavljeni v reviji British Medical Journal[25], podajamo v prilogi 4.

Kadar so na voljo dobri dokazi o klinični uspešnosti določenega postopka, obstajajo pa pomisleki glede gospodarjenja z viri, naj smernica poda vsaj osnovno informacijo, s katero bo lahko vsak uporabnik smernice ocenil stroške za izvajanje tega postopka. Seveda tudi tu ni nobene čarobne formule, lahko pa s pomočjo ustreznega vprašalnika ocenimo, katera priporočila smernice utegnejo vplivati na vire in prepoznamo za to potrebne informacije (glej prilogo 4). Odgovoriti moramo na naslednja vprašanja:

- Ali je vpliv na izrabo virov bodisi na nacionalni ali lokalni ravni tolikšen, da priporočila ne bo mogoče izvajati v okviru razpoložljivih sredstev?
- Ali bo smernica vplivala na izide bolezni ali na vire na drugih področjih zdravstvene dejavnosti?
- Ali bo smernica vplivala na izide bolezni ali izrabo virov v sodelujočih ustanovah?
- Ali bo uporaba smernice povzročila dodatne stroške bolnikom?
- Ali bo smernica spremenila izid bolezni oziroma porabo virov v prihodnosti?
- Ali bodo z uvedbo smernice pridobile ali potencialno izgubile druge skupine bolnikov?

Na takšen način bo skupina lahko prišla do jasnih in dokumentiranih odločitev, ali bi ali ne bi priporočila nek postopek, ki pomembno vpliva na vire. V določenih primerih bo bolje napraviti podrobno ekonomsko analizo v okviru celovitega ocenjevanja zdravstvene tehnologije (»Health Technology Assessment«). Tako je npr. slovenska skupina za smernico za obravnavo bolnikov z rakom širokega črevesa in danke predlagala, da se ocena zdravstvene tehnologije uporabi za vprašanje populacijskih presejalnih testov to vrsto raka.

4.3 Določanje teže priporočil

AGREE 12: Obstaja jasna povezava med priporočili in podpornimi dokazi.
Obstajati mora jasna povezava med priporočili in dokazi, na katerih ta priporočila temeljijo. Vsako priporočilo mora biti navezano na seznam referenčne literature na katerem temelji.

Priporočila v smernici naj podajo jasna klinična vodila zdravnikom in negovalnemu osebju, podprta naj bodo z izvlečki, ki na kratko predstavljajo dokaze. Teža priporočila je odvisna od moči dokazov. Presojanje o tem je odvisno od:

- objektivne ocene tipa in zasnove ter metodološke kakovosti vsake posamezne študije in
- bolj subjektivne ocene o kakovosti, doslednosti, uporabnosti in kliničnem vplivu na celoten nabor dokazov.

Teža priporočila pomeni zgolj verjetnost, da bo – v primeru udejanjanja v praksi – ukrepanje tudi dejansko doseglo pričakovani učinek.

Da bi olajšali klinično odločanje, mora biti teža dokazov za oblikovanje določenega priporočila v klinični smernici enotno, jasno in nedvoumno označena. Teža dokazov temelji na:
- zasnovi študije (v večini primerov je optimalen tip randomizirana kontrolirana raziskava)
- številu študij in velikosti vzorcev (pogosto je najbolj optimalna meta-analiza)
- heterogenosti rezultatov študij (najbolje je, kadar rezultati vseh študij kažejo v isto smer oziroma nakazujejo podoben rezultat)
- statističnem pomenu rezultatov (najbolje je, kadar je razpon zaupanja ozek)
- posplošljivosti in uporabnosti rezultatov.

Pogosto moramo katerega od teh elementov žrtvovati in bo najboljša dostopna študija odvisna od okoliščin in kliničnega vprašanja. Nižja stopnja dokaza ali manjša teža priporočila ne pomenita nujno, da je priporočilo dvomljivo ali slabe kakovosti. (Npr.: zdravljenje pnevmokokne pljučnice s penicilinom ali zdravljenje atrijske fibrilacije z defibrilacijo ne temelji na rezultatih kontroliranih študij). Tipični sistem za določanje moči dokaza kaže Tabela 8.

Tabela 8: Moč dokazov, kot jih uporablja SIGN[26]

1^{++}	Zelo kakovostne meta-analize, sistematični pregledi randomiziranih kontroliranih študij (RKŠ) ali randomizirane kontrolirane študije z zelo majhnim tveganjem za pristranosti
1^{+}	Dobro izpeljane meta-analize, sistematični pregledi RKŠ ali RKŠ z majhnim tveganjem za pristranosti

1^-	Meta-analize, sistematični pregledi RKŠ, ali RKŠ z velikim tveganjem za pristranosti
2^{++} 2^+ 2^-	Zelo kakovostni sistematični pregledi študij primerov in kontrol (»case-control«) ali kohortnih študij Zelo kakovostne študije primerov in kontrol ali kohortne študije z zelo majhnim tveganjem za pristranosti, naključje ali zavajanje ter veliko verjetnostjo, da je povezanost vzročna Študije primerov in kontrol ali kohortne študije z velikim tveganjem za pristranosti, naključje ali zavajanje ter veliko verjetnostjo, da povezanost ni vzročna
3	Neanalitične študije, npr. študije zaporednih primerov ali študije posameznih primerov
4	Mnenja strokovnjakov

Na žalost različne skupine za smernice uporabljajo različna merila za razvrščanje dokazov in priporočil. Vsak pristop ima svoje prednosti in pomanjkljivosti, vsi pa so bili samo praktično uporabljeni, ne pa tudi empirično preverjeni. Nedvomno bi bilo koristno imeti dosledno metodo, ki bi jo lahko različne skupine uporabile za široko paleto ukrepov in v različnih razmerah. Na področju shem za razvrščanje dokazov in izdelavo priporočil potekajo aktivnosti za poenotenje. Sooblikovale jih bodo institucionalizirane skupine, kot sta na primer Cochrane Collaboration in International Guidelines Network,, pričakujemo pa, da bodo zadovoljile tako končne uporabnike kot tiste, ki se ukvarjajo z metodologijo.

Medtem pa bodo uporabniki smernic še vedno morali uporabljati različne sisteme razvrščanja. Enako velja tudi za skupine za smernice, ki morajo na takšen način oceniti svoje smernice in jih prilagoditi tistim, ki so bile oblikovane drugje. Da bi se izognili zmedi med uporabniki, smo se pri izdelavi slovenskih smernic odločili za enoten sistem označevanja teže priporočil, prirejen po SIGN, ki ga ilustrira tabela 9. Moči dokaza ne bomo rutinsko sproti vključevali v smernico, pač pa jih bomo posredovali v priloženem naboru dokazov.

Tabela 9: Teža priporočil za uporabo v slovenskih nacionalnih smernicah

Teža	Potrebni dokazi
A	Vsaj ena meta-analiza, sistematičen pregled/analiza **eksperimentalnih** študij (običajno randomiziranih kontrolnih študij) ali velika eksperimentalna študija z **zelo majhno** pristranostjo katerih rezultati so neposredno uporabni za ciljno populacijo ali **nabor dokazov** eksperimentalnih študij ali sistematičnih pregledov

	eksperimentalnih študij z **majhno** pristranostjo, doslednimi rezultati in neposredno uporabnostjo za ciljno populacijo.
B	**Nabor dokazov** študij z doslednimi rezultati in neposredno uporabnostjo za ciljno populacijo - zelo kakovostne sistematične **primerjalne** študije (običajno študije primerov in kontrol ali kohortne študije), - primerjalne študije z **zelo majhnim** tveganjem za pristranosti, naključje ali zavajanje ter veliko verjetnostjo, da povezanost ni vzročna - ekstrapolirane dokaze iz meta-analize ekperimentalnih študij.
C	**Nabor dokazov** študij z doslednimi rezultati in neposredno uporabnostjo za ciljno populacijo - dobro izpeljane primerjalne študije z **majhnim** tveganjem za pristranosti, naključje ali zavajanje ter zmerno verjetnostjo, da povezanost ni vzročna - ekstrapolirane dokaze iz zelo kakovostnih primerjalnih študij ali sistematičnih pregledov primerjalnih študij.
D	- dokazi iz opazovalnih študij (kot npr. nadzorna poročila ali študije zaporednih primerov) ali - mnenja strokovnjakov ali - ekstrapolirani dokazi iz dobro izvedenih primerjalnih študij.

Opomba: študij katerega koli tipa z veliko možnostjo vpliva drugih (zavajajočih) dejavnikov (npr. tiste, ki so označene z »minus« po sistemu SIGN/MERGE) ne smemo uporabiti kot dokaz za kakršnakoli priporočila.

Včasih v skupini za smernice najdejo pomembno praktično točko, ki bi jo želeli poudariti v svoji smernici, za katero pa ni in tudi ni pričakovati kakršnega koli raziskovalnega dokaza. Običajno gre za vidike zdravljenja, ki so tako sami po sebi umevni. Takšne trditve v smernici označujemo kot točke dobre prakse (»good practice points«) in so označene z ☑. Potrebno je poudariti, da to ni alternativa priporočilom, ki temeljijo na dokazih; uporabimo jih samo takrat, kadar nimamo na voljo nobenih drugih načinov za osvetlitev zadeve.

4.4 Usklajevanje mnenj

AGREE 10: Metode, uporabljene za oblikovanje priporočil, so jasno opredeljene

Obstajati mora opis metod uporabljenih za oblikovanje priporočil in metod s katerimi so bile oblikovane končne odločitve. Metode vključujejo, na primer sistem glasovanja, tehnike za doseganje formalnega soglasja (npr. Delphi, Glaser tehnike). Prav tako je potrebno natančno opredeliti področja nesoglasij in metode za njihovo razreševanje.

AGREE 22: Smernica je uredniško neodvisna od plačnika

Nekatere smernice so oblikovane s pomočjo zunanjih finančnih virov (npr. vladno financiranje, dobrodelne organizacije, farmacevtske tovarne). Podpora je mogoča v obliki finančnih prispevkov za celotno oblikovanje ali pa za določene dele oblikovanja smernice, npr. tiskanja smernice. Obstajati mora jasna navedba, da pogledi ali interesi plačnika niso vplivala na končna priporočila.

Raziskave o oblikovanju smernic so pokazale, da poklicne in statusne razlike članov skupine prispevajo k razpravi[27]. Jasna povezava obstaja med statusom člana skupine in ravnjo njegovega prispevka, pri čemer starejši specialisti prispevajo največ, splošni zdravniki in medicinske sestre pa najmanj. Temu se je običajno težko izogniti, saj imajo člani z najvišjim statusom največ raziskovalnih izkušenj, ki so dragocene za razlago dokazov. Je pa potrebno nuditi podporo tistim, ki se na začetku počutijo premalo podkovane v primerjavi s »strokovnjaki« v skupini.

Vloga vodje skupine je ključna pri zagotavljanju uspešnega dela skupine in doseganja zastavljenih ciljev[28]. Vodja skupine za smernice mora biti pozoren na trenja med posameznimi poklicnimi skupinami in stopnjami hierarhije ter zagotoviti, da bodo vsi člani skupine lahko celovito prispevali k nastanku klinične smernice. Najbolj uspešne skupine za smernice imajo vodjo, ki se stalno zaveda in zaznava procese v manjših skupinah (interakcije in komunikacija v skupini ter postopek odločanja) in je pripravljen na premagovanje težav s skrbnimi pogajanji in dobrim vodenjem.

Na področjih, kjer so dokazi šibka, je posebej pomembno mnenje skupine, zato je treba zagotoviti, da se upošteva vse člane. Formalne metode za doseganje soglasja, celo na najbolj enostavni ravni anonimnega glasovanja, so lahko pri tem v pomoč. Kadar uporabljamo

kompleksnejše tehnike, npr. postopek Delphi, je priporočljivo, da za koordinacijo postopka uporabimo usposobljenega koordinatorja.

5 Posvetovanja in recenzije

5.1 Vsenacionalna javna razprava

AGREE 7: Smernico so posredovali v preizkus ustreznim ciljnim uporabnikom.
Smernico morajo, za dodatno potrditev, pred objavo preizkusiti končni uporabniki, katerim je smernica namenjena. Smernica je lahko posredovana eni ali več ordinacijam v osnovni zdravstveni dejavnosti ali bolnišnicam. Postopek mora biti dokumentiran.

Zaradi relativno majhnega števila prebivalstva v Sloveniji in široke multidisciplinarne sestave skupine za smernice slovenski program za smernice ne vključuje faze pilotskega testiranja. To bi namreč povzročilo precejšnjo zamudo pri uvajanju smernice, ki izhaja iz že uveljavljenih mednarodnih smernic in je zelo pazljivo prilagojena slovenski praksi v zdravstvu. Medtem ko je smernica še v postopku oblikovanja, skupina za smernice predstavi svoje predhodne zaključke in osnutek priporočil širši publiki na nacionalnem odprtem srečanju, kar je lahko uspešna in učinkovita alternativa pilotskemu testiranju. Istočasno je osnutek smernice za določen čas na voljo tudi na spletni strani projekta, kar omogoča tistim, ki se srečanja niso udeležili, da prispevajo k oblikovanju smernice. Prednosti predstavitve na nacionalnem odprtem srečanju so:
(1) skupina za smernice dobi dragocene povratne informacije in predloge o dodatnih dokazih ali za drugačno razlago dokazov
(2) udeleženci imajo možnost prispevati h končni vsebini smernice in vplivati na njeno obliko ter se s tem poistovetiti z njo, ne glede na različne regije ali stroke, iz katerih izhajajo
(3) skupina lahko na osnovi povratne informacije predvidi možne ovire pri uvajanju smernice, opozori nanje in išče načine, kako jih odpraviti.

5.2 Strokovna recenzija

AGREE 13: Smernico so pred objavo pregledali zunanji strokovnjaki.
Smernico morajo pred objavo pregledati zunanji strokovnjaki. Ocenjevalci ne smejo biti osebe, ki so bile vključene v skupino za smernice, med njimi pa morajo biti strokovnjaki iz kliničnega področja in strokovnjaki iz področja metodologije. Vključeni so lahko tudi predstavniki bolnikov. Predstavljen mora biti opis metodologije, uporabljene za izpeljavo strokovnih recenzij, ki lahko vsebuje seznam ocenjevalcev in organizacij, katerim pripadajo.

Ko skupina za smernice pretehta povratno informacijo iz nacionalnega odprtega srečanja in pripravi svoj končni osnutek, jo predloži znanstvenim združenjem in strokovnim organizacijam. Slednje naj nato imenujejo primerne strokovnjake, ki bodo strokovno ocenili smernico. Med recenzenti naj bodo predstavniki vseh strok, ki so pomembne za oblikovanje smernice. Vodja skupine in ostali člani mnenja recenzentov dokumentirajo in o njih pozorno razpravljajo. Vsako točko obravnavajo in zabeležijo kakršne koli spremembe, če pa sprememb ni, zabeležijo razloge tudi za to.

Širša razprava o smernici poveča njeno verodostojnost in hkrati zagotavlja, da se bodo priporočila iz smernice v korist bolnikov dejansko v praksi tudi uveljavila.

6 Predstavitev in razpečevanje

AGREE 6: Ciljni uporabniki smernice so jasno opredeljeni.

Ciljni uporabniki morajo biti v smernici jasno opredeljeni, tako da lahko nemudoma ugotovijo, ali se smernica nanje nanaša. Smernica o bolečini v spodnjem delu hrbta lahko na primer vključuje zdravnike splošne prakse, nevrologe, ortopede, revmatologe in fizioterapevte.

AGREE 16: Različne možnosti za zgodnje odkrivanje, preprečevanje ali zdravljenje so jasno predstavljene.

Smernica mora upoštevati različne možnosti zgodnjega odkrivanja, preprečevanja, diagnosticiranja ali zdravljenja stanj, ki jih obravnava. Te možnosti morajo biti v smernici jasno predstavljene. Priporočilo o obvladovanju depresije, na primer, lahko vključuje naslednje možnosti: zdravljenje s triciklični antidepresivi, zdravljenje z zaviralci ponovnega privzema serotonina, psihoterapijo ali kombinacijo farmakološkega in psihološkega zdravljenja.

AGREE 17: V smernici so ključna priporočila enostavno opredeljiva.

Uporabnikom bi moralo biti omogočeno, da najbolj pomembna priporočila najdejo na enostaven način. Ta priporočila odgovarjajo na glavna klinična vprašanja, ki jih obravnava smernica. Mogoče jih je opredeliti na različne načine. Lahko so, na primer, povzeti v okencu, natisnjeni z debelim tiskom, podčrtani ali pa predstavljeni v obliki shematskega prikaza ali algoritma.

Uporabniki smernic se zelo razlikujejo glede na potrebo po informacijah in sposobnost razumevanja znanstvenega izrazoslovja, podatkov in argumentov. Na splošno bi bilo primerno izdelati vsaj tri različne verzije smernice: podrobno strokovno verzijo, kratko verzijo za bolnike in povzetek izvrševanja smernice za vodstveno osebje in tiste, ki oblikujejo zdravstveno politiko. Originalno različico smernice (podrobno različico s spremljajočo dokumentacijo in natančnim pregledom dokazov) bo morda potrebno prilagoditi za različne strokovne skupine, npr. specialiste, splošne zdravnike, sestre. Prav tako bi bila za zdravnike klinike uporabna tudi kartica s povzetkom glavnih priporočil smernice. Vse različice lahko ponudimo v tiskani ali elektronski obliki.

V številnih programih za oblikovanje smernic se različice smernic, ki so namenjene bolnikom, oblikujejo vzporedno z originalno verzijo smernic in hkrati na njej tudi temeljijo. Izkušen pisec

biomedicinskih besedil bo verzijo za bolnike napisal v jeziku, ki ga razumejo tudi laiki, pri tem pa bo izbral in poudaril tiste dele smernice, ki so bistveni za večino bolnikov. Različice smernic za bolnike izdajajo združenja bolnikov, zdravstvene revije in druga javna občila.

Smernice bodo razpečevali tako v tiskani kot tudi v elektronski obliki. Način objavljanja ne vpliva na dovzetnost javnosti za smernico, vendar bo vsaka oblika razširjanja dosegla različno publiko. Velika prednost elektronske objave je, da se zelo lahko posodobi in tudi stroški so manjši kot pri tiskani obliki. Optimalno bi bilo, da se obe obliki uporabljata skupaj. Elektronske smernice se lahko oblikuje z uporabo hiperpovezav, s čimer se doseže hitro razširjanje in uvajanje smernice v praksi. Na splošno imajo zdravniki raje kratke, razumljive in prilagodljive smernice. Zbirke smernic na enem mestu so mnogo bolj uporabne kot posamezne smernice, ki jih je treba iskati v različnih knjigah, zbornikih, podatkovnih zbirkah ali spletnih straneh.

Pri uvajanju smernic je koristna tudi podpora univerz. Eden od načinov je vključitev smernic v učni program kliničnih predmetov. V nadaljevalnih programih stalnega podiplomskega izobraževanja v medicini so lahko smernice uporabne za upravljanje kakovosti in pridobivanje novega znanja. Na splošno naj bi razpečevanje potekalo preko čimveč možnih kanalov, saj se različni načini objavljanja med seboj dopolnjujejo in poudarjajo pomembnost sporočila.

7 Uvajanje smernice v prakso

AGREE 18: Smernica ponuja sredstva za lastno udejanjanje v praksi.

Da bi bila smernica uspešna, jo je potrebno razpečati in dopolniti z različnimi gradivi, ki naj ji bodo priloženi. Mednje spadajo povzetek, ali hitri referenčni vodnik, posebna orodja za izobraževanje, zloženke za bolnike ali računalniška podpora.

AGREE 19: Smernica obravnava možne organizacijske ovire pri uporabi priporočil.

Uporaba priporočil lahko v okviru neke službe ali klinike zahteva spremembe v obstoječi organizaciji zdravstvene oskrbe, kar predstavlja oviro za vsakdanjo rabo priporočil v praksi. Razpravljati je treba o organizacijskih spremembah, ki so morda potrebne za uporabo priporočil. Na primer:

– smernica o možganski kapi lahko priporoča, da oskrbo bolnikov usklajujejo posebne enote za obravnavo možganske kapi, ali

– smernica o sladkorni bolezni lahko za obravnavo na ravni osnovnega zdravstva zahteva, da se bolniki pregledujejo in spremljajo v posebnih diabetoloških ambulantah.

Za izboljšanje zdravstvene oskrbe je pomembno ne le da s smiselno metodologijo oblikujemo veljavne in priznane smernice, ampak tudi, da zagotovimo uvajanje priporočil v prakso. Smernice so v pomoč zdravstvenim delavcem in organizacijam pri izboljšanju zdravstvene oskrbe in izidov zdravljenja. V klinični praksi omogočajo lažje skupno odločanje, boljše timsko delo, razširitev na izsledkih temelječega znanja ter manjšo variabilnosti v praksi. Strokovnjakom tudi omogočajo, da posodabljajo svoje znanje (ostanejo »up to date«) in primerjajo uspešnost svojega dela s priporočili najboljše prakse. Ne glede na to, pri uvajanju smernic v prakso pogosto nastopijo težave in ovire, ki jih moramo spoznati in jih predvideti. Med ovire spadajo:

- strukturni dejavniki (na primer pomanjkanje finančnih sredstev),
- organizacijski dejavniki (na primer neustreznost veščin, pomanjkanje sredstev in opreme)
- drugačno mnenje nekaterih strokovnjakov (na primer lokalni standardi oskrbe, ki niso v skladu z zaželeno prakso),
- individualni dejavniki (na primer odnos do znanja, veščin),
- odnos zdravnik-bolnik (na primer težave pri predstavljanju informacij).

7.1 Strategije za uvajanje smernice v prakso

Uvajanje smernic v praksi ni preprosta zadeva. Prinaša številne težave in zahteva spremembe na osebni in organizacijski ravni, vključno s kulturnimi spremembami. Takšne spremembe lahko izvedemo na različnih področjih klinične prakse; na voljo je več virov, ki ponujajo informacije za učinkovito uvajanje takšnih, na izsledkih temelečih spememb (ki jih doprinašajo smernice) v lokalno klinično prakso.

The Cochrane Effective Practice and Organisation of Care (EPOC) sta objavili povzetek 44 sistematičnih pregledov o ukrepih za uvajanje smernic v prakso[29]. Povzela sta najuspešnejše pristope, ki jih povzema tabela 10.

Tabela 10: Uspešnost strategij uvajanja smernic v prakso.

Delno uspešne metode	Pretežno uspešne metode
Ocenjevanje in povratna informacija o smernici	Opomniki
Lokalne konference za doseganje soglasja	Osebni izobraževalni obiski (za predpisovanje)
Mnenjski vodje	Interaktivne izobraževalne delavnice
Pobude bolnikov	Kombinacije različnih naštetih strategij

Avtorji te študije so brž poudarili, da za uvajanje smernic ni magičnih formul. Vsaka strategija uvajanja je uspešna v določenih okoliščinah in šele večplastni pristop bo najverjetneje dosegel želene spremembe. Pristop naj bi bil prilagojen tako, da ustreza lokalnim okoliščinam in pri tem upošteva možne oviro. Smernica naj vključuje tudi strategijo za spodbujanje uporabnikov k njenemu uvajanju, misliti pa mora tudi na denarna sredstva, ki bodo za to potrebna.

7.2 Klinične poti

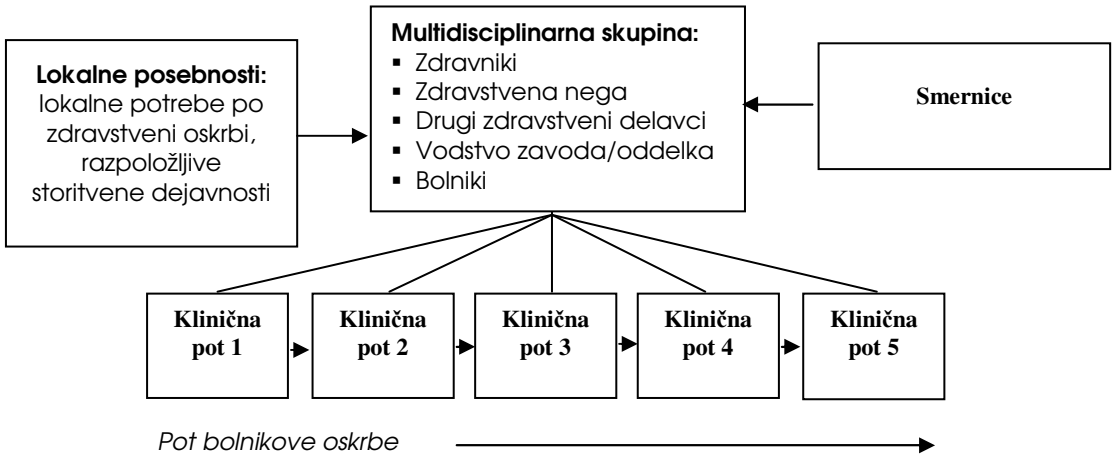
Klinične poti so eden najuspešnejših načinov za uvajanje smernic v vsakodnevno klinično prakso[30]. Klinična pot opredeljuje lokalno sprejeto, multidisciplinarno prakso oskrbe določene skupine bolnikov, ki temelji na smernicah in dokazih (v kolikor z njimi razpolagamo). Izdela jo posamezni zdravstveni zavod ali celo oddelek.

Klinična po je lahko del (ali celoten) popisa bolezni oziroma zdravstvenega kartona, hkrati pa dokumentira oskrbo bolnika in spodbuja vrednotenje kliničnih izidov. Ena ključnih značilnosti kliničnih poti je, da je postopek zgrajen na osnovi sodobne klinične prakse in upošteva priporočila ustreznih kliničnih smernic. Klinične poti oblikujejo strokovne skupine (timi), ki obravnavajo specifične skupine bolnikov. Odsevajo dejansko prakso, ki jo uporablja in se z njo

strinja ta strokovna skupina, hkrati pa ponujajo tudi podrobnosti o intervencijah in postopkih, ki naj bi jih bili ti bolniki deležni[31].

Smernice v splošnem pokrivajo več kliničnih problemov, medtem ko so klinične poti bolj osredotočene na posamezni problem ali njegov del. To pomeni, da bo posamezna smernica povezana z več različnimi kliničnimi potmi. Zelo je verjetno, da bo tudi posodabljanje kliničnih poti pogostejše kot posodabljanje smernic, predvsem zato, da bi upoštevali vse mogoče lokalne različnosti zdravstvene oskrbe. Povezanost smernic in kliničnih poti prikazuje slika 5.

Slika 5: Povezanost med smernicami in kliničnimi potmi.



Slovenski program za oblikovanje smernic bo tako zelo spodbujal skupine kliničnih strokovnjakov, da ocenijo lokalne posebnosti in oblikujejo klinične poti, s tem pa omogočijo uvajanje smenic v prakso. Vodstvo zavoda ali oddelkov naj zagotovi ozračje, ki spodbuja timsko delo in oblikovanje kliničnih poti.

8 Spremljanje, vrednotenje in pregledovanje smernic

8.1 Merila za pregledovanje

AGREE 21: Smernica podaja ključna merila za spremljanje in/ali strokovni nadzor.
Spremljanje pokazateljev, ki kažejo, ali se upoštevajo priporočila smernice, lahko prispeva k širši uporabi smernice v vsakodnevni praksi. Za to so potrebna jasna merila za pregled smernice, ki izhajajo iz njenih ključnih priporočil. Ta je potrebno predstaviti. Primeri meril za pregledovanje:
– HbA1c mora biti < 8,0 %.
– Raven diastoličnega krvnega tlaka mora biti < 95 mmHg.
– Če znaki akutnega vnetja srednjega ušesa trajajo dalj kot tri dni, je potrebno predpisati amoksicilin.

Sistematično uvajanje smernic v prakso se je v številnih študijah izkazalo za pozitivno, vendar so bili učinki različno veliki, pogosto prav skromni. Pri uvedbi smernic v nove situacije in okolja se lahko pojavijo nepredvideni dejavniki, ki povečajo ali pa preprečijo njeno uporabo. Zato je pri vseh projektih uvajanja novih smernic priporočljivo vrednotenje uspešnosti teh procesov. Poleg tega je predvsem zaradi zdravstvene politike uporabno zbirati tudi podatke o učinkih smernice.

Za spremljanje uvajanja smernice in kakovost zdravstvene oskrbe so potrebna visokokakovostna merila. Kazalniki kakovosti omogočajo tako samoocenjevanje kot tudi primerjavo z ostalimi izvajalci zdravstvene oskrbe, vendar zahtevajo pazljivo razlago zaradi zavajajočih dejavnikov (kot je na primer sočasna obolevnost). Uspešnost uvajanja je veliko lažje oceniti s procesnimi dejavniki in ostalimi nadomestnimi označevalci, kot pa pokazati dejansko koristnost s kliničnimi izidi. Celo vmesne in posredne klinične izide (kot je na primer koncentracija krvnega sladkorja ob sladkorni bolezni) je težko zbrati na sistematičen, primerljiv način. Resnični izidi zdravljenja pogosto postanejo očitni šele po daljšem času. Na primer: da bi izmerili učinek uvajanja smernice za sladkorno bolezen, tako da bi pokazali zmanjšanje števila smrti zaradi te bolezni, bi morali več let spremljati na tisoče bolnikov.

Za soočenje s temi problemi je priporočljivo, da se kot kazalniki kakovosti, ki izhajajo iz smernice, uporabi kombinacija večih različnih meril, ki opredeljujejo strukturo, procese in/ali izide obravnave. Dobra merila za pregled so:

- lahko merljiva,
- na voljo v popisih bolezni oziroma zapisih, ki se spremljajo sistematično,
- primerljiva med strokovnimi enotami ali oddelki,

- pokazatelji dejanskih izidov zdravljenja.

Skupina za smernice mora skrbno upoštevati diskriminatorno zmožnost kazalnikov kakovosti. Optimalen prag za opredelitev uspešnega dela bo pokazal skoraj vse probleme kakovosti (velika občutljivost), ne da bi sprožil preveč »lažnih alarmov« (velika specifičnost). V tem kontekstu vpliva na pozitivne in negativne napovedne vrednosti razširjenost problemov kakovosti. Primer za kazalnik kakovosti in za prag, ki imata lahko negativni vpliv na oskrbo bolnika, če gledamo ločeno, je *»delež bolnikov s sladkorno boleznijo v neki ambulanti, katerih HbA1c vrednost je pod referenčno vrednostjo«*. Temu kazalniku bi morali dodati drug kazalnik, ki meri pojavnost hipoglikemije; drugače bi prekomerna poprava ravni glukoze v krvi z možno škodljivostjo za bolnika lahko ustvarila zavajajoč pozitivni vtis kakovosti oskrbe v tej ambulanti. Primer ustreznega kazalnika kakovosti je: *Delež pacientov s sumom na možgansko kap (na primer v določeni bolnišnici, ali v regiji), ki so bili ustrezno diagnosticirani v kritičnem časovnem obdobju (2 do 6 ur po prvih znakih kapi) med vsemi sumljivimi pacienti v tej bolnišnici / regiji.* Ta kazalnik mora biti opremljen s pragom uspešnosti, npr. > 80 %.

Viri za nadaljnje informacije in primere kazalnikov kakovosti so predstavljeni v Tabeli 11. Poleg tega je opomnik za ocenjevanje kliničnih meril uspešnosti na voljo na spletni strani: www.aezq.de.

Tabela 11: Primeri meritev uspešnosti kliničnega dela in skupkov kazalnikov uspešnosti dela.

Ime	**Vir informacij**
Computerized Needs Oriented Quality Measurement Evaluation System (CONQUEST)	Agency for Healthcare Research and Quality (www.ahcpr.gov)
National Library of Quality Indicators and ORYX Programme	Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations (www.jcaho.org)
Health Plan Employer Data and Information Set (HEDIS®)	National Commission for Quality Assurance (www.ncqa.org)
FACCT Quality Measures	Foundation for Accountability (www.facct.org)
Quality Indicator Project®	Association of Maryland Hospitals & Health Systems (www.qiproject.org)
Acute Health Clinical Indicator Project	Department of Human Services Victoria, Australia (www.dhs.vic.gov.au/ahs/ quality/clinical.htm)
NHS Performance Indicators	National Health Service Executive (www.doh.gov.uk)

Clearing House Databases	UK Clearinghouse on Health Outcomes (www.leeds.ac.uk/nuffield/infoservices/ UKCH/home.html)
Zuericher Indikatoren-Set	Verein Outcome Zuerich (www.vereinoutcome.ch)

8.2 Posodabljanje smernic

AGREE 14: Smernica opredeljuje postopek za lastno posodabljanje.
Smernice morajo odražati rezultate tekočih raziskav. Obstajati mora jasna navedba, da postopek posodabljanja smernice obstaja. Na primer: podan je časovni okvir, v katerem stalni odbor redno prejema izsledke iz tekoče raziskovane strokovne literature, in po potrebi vnaša ustrezne spremembe.

Smernice je treba redno posodabljati zaradi tehnološkega napredka, novih zdravil in študij, ki posredujejo nove podatke o uspešnosti. Na primer uvedba slikanja z magnetno resonanco je dramatično spremenila diagnostične postopke pri številnih zdravstvenih problemih, smernice napisane pred široko uporabo te metode pa so zastarele.

Optimalno obdobje za posodabljanje smernice je lahko glede na tematiko in druge dejavnike različno. Zadostno je lahko obdobje petih let. Vendar pa tako dolgo obdobje zahteva možnost hitre delne posodobitve smernice, v primeru da novost dramatično spremeni del smernice. Minimalna zahteva za smernico je, da določi »rok uporabe«, po katerem smernica ni več primerna za uporabo.

Posodabljanje je najlažje, če je bil postopek oblikovanja sistematičen. Iskanje po literaturi in strategije iskanja odgovorov na specifična vprašanja se lahko shrani in se jih ponovno uporabi: za posodobitev, iskanje literature mora potem pokrivati le obdobje po oblikovanju/zadnji posodobitvi prejšnje smernice. Tudi kadar je metodologija posodabljanja dobro strukturirana, je bistveno, da skupina za smernice nadzoruje dogajanje na tem področju in prepozna vse pomembne nove dosežke.

1 Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 50: a guideline developers' handbook. SIGN, Edinburgh, 2001. Available at: www.sign.ac.uk.

2 German guidelines manual reference. www.aezq.de

3 www.guidelines-international.net

4 Field MJ, Lohr KN (editors) Institute of Medicine Committee to Advise the Public Health Service on Clinical Practice Guidelines. Clinical practice guidelines: directions for a new program. Washington DC: National Academy Press; 1990.

5 Council of Europe report

6 Effective Health Care. Implementing clinical practice guidelines: Can guidelines be used to improve practice? Leeds: University of Leeds; 1994.

7 McEleny P, Bowie P, Robins JB, Brown RC. Getting a validated guideline into local practice: implementation and audit of the SIGN guideline on the prevention of deep vein thrombosis in a district general hospital. Scot Med J 1998; 43: 23-5.

8 National Health and Medical Research Council (Australia) Quality of Care and Health Outcomes Committee. Guidelines for the development and implementation of clinical practice guidelines. Canberra: Australian Government Publishing Service; 1995.

9 Grimshaw JM, Russell IT. Achieving health gain through clinical guidelines. I: Developing scientifically valid guidelines. Qual Health Care 1993; 2: 243-8.

10 Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Prophylaxis of deep vein thrombosis. A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 1995. (SIGN publication no.1)

11 McEleny P, Bowie P, Robins JB, Brown RC. Getting a validated guideline into local practice: implementation and audit of the SIGN guideline on the prevention of deep vein thrombosis in a district general hospital. Scott Med J 1998; 43: 23-5

12 Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of behavioural and psychological aspects of dementia. A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 1998. (SIGN publication no.22)

13 Unpublished data, Dumfries and Galloway Primary Care NHS Trust

14 Leape LL, Park RE, Kahan JP, Brook RH. Group judgement of appropriateness: the effect of panel composition. Qual Assur Health Care 1992;4:151-9.

15 Scott EA, Black N. When does consensus exist in expert panels? J Public Health Med 1991;13:35-9.

16 Lomas J. Making clinical policy explicit: legislative policy making and lessons for developing practice guidelines. Int J Technol Assess Health Care 1993;9:11-25.

17 Grimshaw JM, Russell IT. Achieving health gain through clinical guidelines. I: Developing scientifically valid guidelines. Qual Health Care 1993;2:243-8.

18 Australian National Health and Medical Research Council. A guide to the development, implementation and evaluation of clinical practice guidelines. Canberra, NHMRC: 1999.

19 Glasziou P, Irwig L, Bain C, Colditz G. Systematic reviews in health care. A practical guide. Cambridge University Press, 2001. ISBN 0 521 79962 7.

20 Crombie IK. The pocket guide to critical appraisal. London, BMJ Publishing, 1996. ISBN 0 7279 1099 X.

21 Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, et al. Empiraical evidence of bias: dimension of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. JAMA 1995; 273: 408-12.

22 Liddle J, Williamson M, Irwig L. Method for evaluating research & guideline evidence. Sydney: New South Wales Department of Health; 1996.

23 Cochrane Methods Working Group on Systematic Review of Screening and Diagnostic Tests: recommended methods. 1996. Available at http://som.flinders.edu.au/cochrane/

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

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

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

27 Pagliari HC, Grimshaw JM. Small Group Processes in Guideline Development. Final Report to the Royal College of Physicians of Edinburgh. Unpublished 1998.

28 Shekelle PG, Woolf SH, Eccles MP, Grimshaw JM. Clinical guidelines: developing guidelines. BMJ 1999;318:593-6.

29 University of York. NHS Centre for Reviews and Dissemination. Getting evidence into practice. Effective Health Care 1999; 5. Available from: http://www.york.ac.uk/inst/crd/ehc51.pdf

30 Campbell J, Hotchkiss R, Bradshaw N, Porteous M. Integrated care pathways. BMJ 1998; 316: 133-7.

31 Swage T. Clinical governance in health care practice. Oxford: Butterworth-Heinnemann, 2000. ISBN 0 7506 4453 2.