

Ali vemo, kakšne morajo biti dobre klinične smernice?

Do we know what makes a good clinical guideline?

Ksenija Geršak,^{1,2} Zlatko Fras,^{3,4} Miran Rems⁵

¹ Ginekološka klinika, UKC Ljubljana;

² Katedra za ginekologijo in porodništvo, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani;

³ Interna klinika, UKC Ljubljana;

⁴ Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani;

⁵ Splošna bolnišnica Jesenice, Jesenice

Korespondenca/

Correspondence:

prof. dr. Ksenija Geršak,
dr. med.
e: ksenija.gersak@mf.uni-lj.si

Ključne besede:

Izvleček

Klinične smernice so skupek sistematično oblikovanih stališč, ki zdravniku, drugemu zdravstvenemu osebju in bolnikom pomagajo pri odločanju za primerno zdravstveno oskrbo v določenih kliničnih okoliščinah.

Smernice nastajajo pod okriljem zdravniških združenj, strokovnih društev in organizacij.

Njihovo oblikovanje in vrednotenje je zahtevno in odgovorno delo, zato so se uveljavila standardna merila, ki zahtevajo dosledno upoštevanje veljavnosti dokazov in določitev stopnje moči za vsako stališče.

Abstract

Clinical guideline is a systematically developed set of statements, which assist a doctor, other health care practitioners and patients to make decisions about appropriate health care in specific clinical circumstances.

They are produced under the auspices of medical specialty associations, relevant professional societies and organizations.

The guidelines are developed according to standards, based on a systematic review of the scientific evidence; statements are explicitly linked to the supporting evidence and graded according to the strength of that evidence.

Uvod

Znanje v medicini strmo narašča. Spremlja ga poplava novih informacij, ki so dostopne v vedno večjem številu tiskanih publikacij in v elektronskih virih. Z novimi znanji o etiologiji in patogenezi, z novimi preiskovalnimi metodami in možnostmi zdravljenja smo zdravniki

izpostavljeni nenehnim očitkom, da lahko bolnike z isto boleznijo obravnavamo različno. V naše odločanje se vpletajo še lastne izkušnje, mnenja avtoritet in včasih tudi instinkt. Zato nam v procesu odločanja pomagajo informacije, ki so zbrane v različnih gradivih in podprte

klinične smernice; standardna merila za oblikovanje smernic; raven dokaza; stopnja moči;

Key words:

clinical guideline; standards for developing guidelines; level of evidence; grade of recommendation;

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2016; 85: 6–14

Prispelo: 6. jan. 2016,
Sprejeto: 6. jan. 2016

s trdnimi dokazi na izsledkih temelječe medicine (angleško *evidence-based medicine*).

V preteklih dveh desetletjih smo lahko bili priča nenadnemu in skokovitemu povečanju zanimanja za oblikovanje in publiciranje smernic za obravnavo najrazličnejših zdravstvenih problemov. Klinična medicina je tako dandanes dobesedno preplavljena z najrazličnejšimi smernicami, priporočili, kliničnimi potmi in navodili. Zdi se, da gre za že skoraj tekmovalno vzdušje in pogosto celo vprašanje prestiža med najrazličnejšimi uglednimi posamezniki, strokovnimi združenji ter ustanovami, kdo, kdaj in na kakšen način bo oblikoval novo, sodobnejše, bolj celovito (vseobsežno) in zato čim večkrat citirano besedilo.

Namen našega prispevka je razjasniti osnovne opredelitve orodij, ki zdravnikom pomagajo pri kliničnem odločanju (klinične smernice, priporočila, klinična pot, navodila) in opisati pot njihovega nastajanja.

Smernice – namen in cilji

Splošno opredelitev, kaj so smernice, lahko povzamemo po Slovarju slovenskega knjižnega jezika:¹ **smernice** določajo, usmerjajo, kako naj se dela oz. ravna.

V pisni podobi so smernice **gradivo**, zbrano in urejeno po določenih merilih in namenjeno za določeno uporabo na določenem področju dela.

Namen smernic je, da izvajalcem pomagajo pri načrtovanju, izvajanju, spremljanju in ocenjevanju sloga* dela.

Zato so **cilji** uporabe smernic jasno opredeljeni²: olajšanje prenosa znanja na širok krog izvajalcev, zmanjšanje negotovosti pri odločanju, zmanjšanje razlik pri delu med posameznimi izvajalci in

ocenjevanje oskrbe s pomočjo kazalcev in meril. Hkrati so smernice tudi referenca za nadzor kakovosti dela in za zagotavljanje pravne varnosti in javnosti dela (Slika 1).

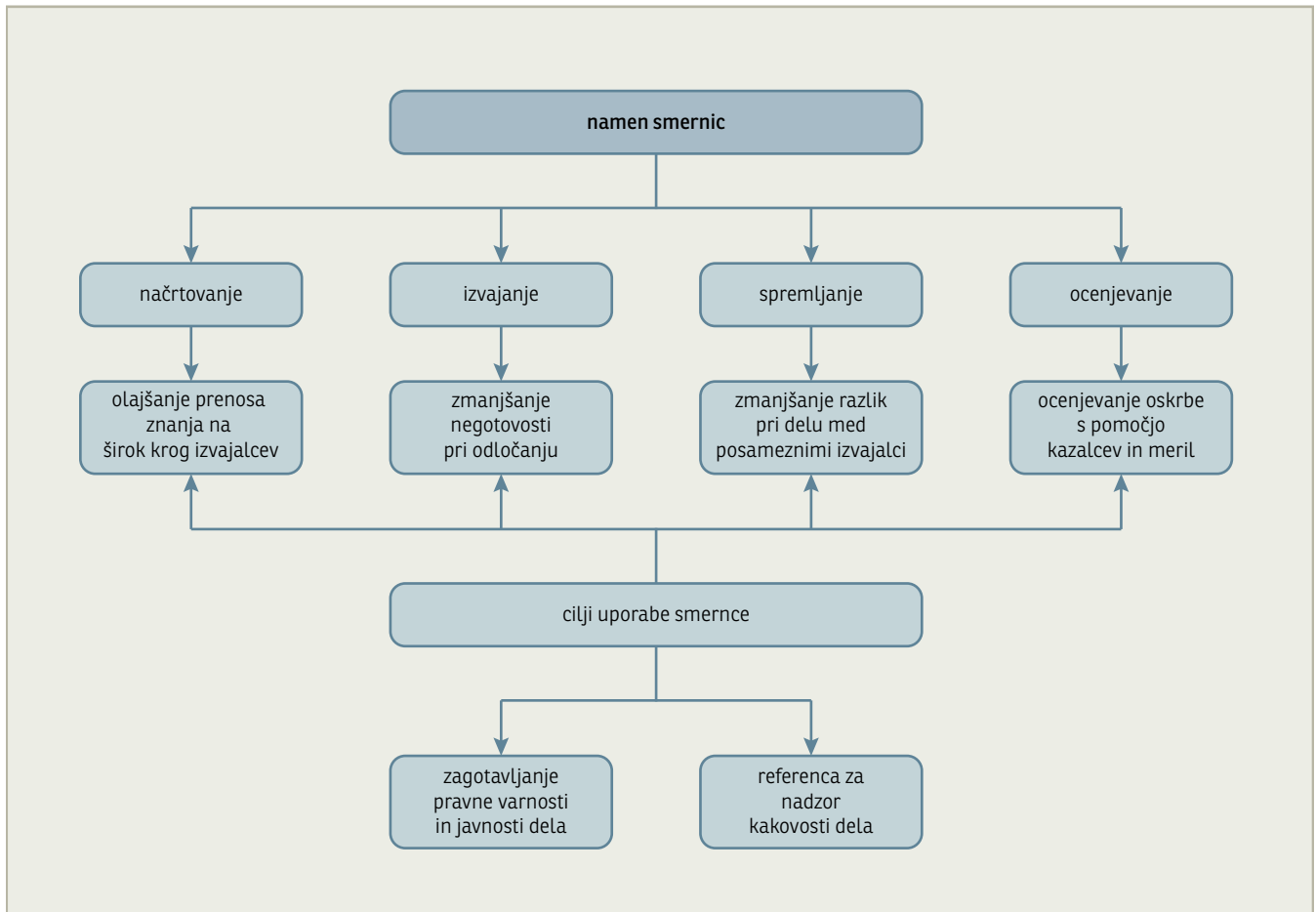
Smernice v medicini

Smernice v medicini so v Slovenskem medicinskem slovarju opredeljene kot strokovno besedilo, zasnovano na ugotovitvah znanstvenoraziskovalnega dela, ki na zgoščen način povzema navodila za obravnavo določene zdravstvene težave.³ Le na dokazih temelječa medicina je osnova za razvoj standardov in zagotavljanje bolj kakovostne oskrbe bolnikov.⁴

Glavni namen kliničnih smernic je zagotavljanje dobre klinične prakse. Svet Evrope jih opisuje kot sredstvo za bolj racionalno odločanje v zdravstveni obravnavi in predvsem kot podporo za izboljšanje kakovosti zdravstvene oskrbe.⁵ Zdravstvenemu osebju (zdravnikom, medicinskim sestram, zdravstvenim tehnikom in drugim zdravstvenim delavcem) in javnosti pomagajo pri privzemanju, ocenjevanju in optimalni uporabi nenehno naraščajočega obsega novih znanstvenih dokazov in sistematično izoblikovanih mnenj strokovnjakov o kakovostni oskrbi bolnikov. Klinične smernice zagotavljajo tudi sodelovanje bolnikov, ki so danes bolj ozaveščeni in aktivneje udeleženi v procesu zdravstvene oskrbe, njihova zahtevnost in kritičnost pa se že zrcali v naraščanju števila pritožb in tožb.

Lahko jih razdelimo v več skupin:⁶ klinične, javno-zdravstvene, za socialno varstvo, za uporabo zdravil in za varno kadrovsko strukturo in usposobljenost. Pri vsakodnevnem delu se zdravniki srečujemo predvsem s kliničnimi oziroma smernicami klinične prakse.

* Slog – skupek značilnih elementov pri opravljanju neke dejavnosti.¹



Slika 1: Namen in cilji uporabe smernic.

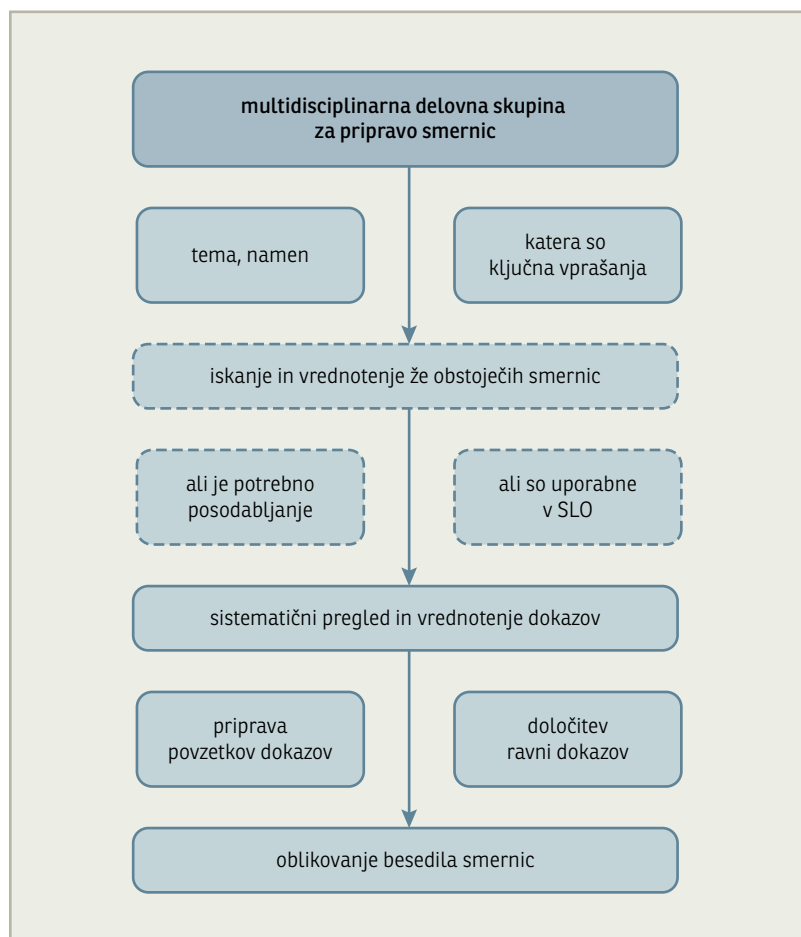
Klinične smernice

Klinične smernice so skupek sistematično oblikovanih stališč,⁷ ki zdravniku, drugemu zdravstvenemu osebju in bolnikom pomagajo pri odločanju za primerno zdravstveno oskrbo (preventiva, diagnostika, zdravljenje in rehabilitacija) v določenih kliničnih okoliščinah.⁸ Klinične smernice so sprejete s soglasjem skupine strokovnjakov z različnih področij, po točno opredeljenem in razvidnem postopku. Osnova soglasju je sistematični pregled in analiza strokovne literature. Zaradi drugačnega namena uporabe se smernice razlikujejo od preglednih člankov ali ocene zdravstvenih tehnologij (*angl.* Health Technology Assessment).

Smernice moramo razlikovati od običajnih nasvetov v medicinskih učbeni-

kih in revijah, zato priporočamo uporabo naslednjih izrazov:

- **smernice** (*angl.* guideline) – stališča uradnih predstavnikov strokovnih medicinskih združenj, zdravniških stanovskih organizacij in/ali državnih oziroma paradržavnih institucij, ki so pripravljene po standardnih uveljavljenih merilih (primer: mednarodne in nacionalne smernice);
- **priporočila** (*angl.* position statement, recommendation) – mnenja lokalnega ali nacionalnega uporabnika, ki se opirajo na strokovna priporočila posamezne ustanove, strokovnega medicinskega združenja ali zdravniških stanovskih organizacij in praviloma temeljijo na smernicah, vendar niso pripravljena po standardnih uveljavljenih merilih za smernice (primer: nacionalna priporočila);



Slika 2: Stopnje pri oblikovanju smernic (prilagojeno po SIGN in MZRS).^{7,9}

- **navodilo** (*angl.* instruction) – besedilo, ki pojasnjuje, določa, kako se kaj dela ali s čim se ravna in je pripravljeno na izsledkih temelječi medicini.

Drugi udeleženci v sistemu zdravstvenega varstva in zunaj njega (npr. sodstvo) naj uporabljajo smernice le ob ustreznih mnenjih oziroma razlagi strokovnjakov – izvedencev. V nobenem primeru si jih ne smemo predstavljati ali jih uporabljati kot pravila s pravno podlago in veljavo. Smernice naj bi predstavljale stališča za najboljšo možno prakso zdravstvene oskrbe, vendar pa so sodišča običajno dokaj zadržana do dokazov, ki ne morejo biti predmet navzkrižnega zaslišanja in presoje. Smernice lahko kot primere sprejetih in običajnih standardov oskrbe uporabi na sodišču priča – izvedenec, ne morejo pa nadomestiti izvedenskega mnenja. Zdi se, da bodo sodišča težko

sprejela smernice klinične prakse kot pravno veljavni »zlati standard« oskrbe. Po mnenju uglednih strokovnjakov namreč zgolj dejstvo, da smernice obstajajo, še ne pomeni, da je njihovo upoštevanje ustrezno v vseh pogojih, oziroma da pomeni njihovo neupoštevanje vedno tudi neustrezno ravnanje.

Smernice **nastajajo pod okriljem** zdravniških združenj, strokovnih društev, javnih ali zasebnih organizacij in v ZDA tudi vladnih agencij na zvezni, državni ali lokalni ravni; ali pod okriljem zdravstvenih organizacij.² Klinične smernice, ki jih oblikuje posameznik in ga uradno ne podpira ena od navedenih ustanov, ne izpolnjujejo meril za vključitev v javno nacionalno bazo smernic.²

Oblikovanje in vrednotenje smernic

Oblikovanje in vrednotenje smernic je zahtevno in odgovorno delo. Zato imajo posamezne države natančno izdelane in z dolgoletno tradicijo uveljavljene »**smernice za pripravo smernic**«, ki so jih pripravile nacionalne institucije, primer:

- angleški NICE (*The National Institute for Health and Care Excellence*),⁶
- škotski SIGN (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*),⁹
- nemški ÄZQ (*Ärztliche Zentrum für Qualität in der Medizin*)¹⁰ ali
- ameriški AHRQ (*Agency for Healthcare Research and Quality*).²

V Sloveniji imamo navodila za oblikovanje smernic zbrana v Slovenskem priročniku za smernice,⁷ ki je bil pripravljen v okviru projekta razvoja upravljanja sistema zdravstvenega varstva (v letih 2001–2003) in ga je izdalo Ministrstvo za zdravje RS (MZRS) po vzoru škotskega SIGN, nemškega ÄZO in Mednarodne mreže za smernice (*Guidelines International Network*, GIN).

Merila za oblikovanje smernic

Standardna uveljavljena merila za oblikovanje smernic zahtevajo,¹¹ da:

- smernice oblikuje večdisciplinarna skupina, kjer so zastopniki vseh ustreznih strok;
- smernice temeljijo na sistematičnem pregledu znanstvene ali strokovne literature in na najvišji možni stopnji veljavnosti dokazov, in so
- izdelane v sistematičnem, preglednem in v celoti dokumentiranem postopku.

V slovenskem priročniku je dodano stališče, naj slovenske smernice, kolikor je mogoče, temeljijo na obstoječih visoko kakovostnih mednarodnih smernicah. S takšnim postopkom se izognemo podvajanju dela in upoštevamo potrebo po prilagoditvi smernic uporabi v Sloveniji. Ključne stopnje pri oblikovanju smernic so prikazane na Sliki 2.

Če pri oblikovanju slovenskih smernic večdisciplinarna skupina sledi že obstoječim mednarodnim smernicam, prilagoditve njene uporabe v Sloveniji pa ne pripravi po standardnih uveljavlje-

nih merilih s sistematičnim pregledom domače strokovne literature in vrednotenjem dokazov, potem je njen končni izdelek **priporočilo**.

Vsake smernice imajo svojo **temo, namen in cilje**. Cilji so natančno opredeljeni s ključnimi vprašanji, ki jih oblikuje večdisciplinarna skupina za pripravo smernic. Na zastavljena vprašanja je potrebno odgovoriti utemeljeno in podprto z dokazi iz znanstvene oz. strokovne literature (iz tiskanih publikacij in elektronskih virov). Dokazi morajo biti **kakovostni**, to pomeni, da so veljavni, sodobni in uporabni za bolnike in klinično prakso. Njihovo kakovost vrednotimo po vnaprej dogovorjeni ocenjevalni metodi, pregled izbrane literature mora biti dokumentiran in ocenjevanje ponovljivo.⁹ Za oceno vsakega dokaza se uporablja kontrolni obrazec (*angl.* checklist).

Veljavnost dokaza, ki ga posamezna raziskava ponuja, je odvisna od:

- zasnove oz. tipa raziskave,
- velikosti vzorca,
- heterogenosti podatkov,
- statističnega pomena rezultatov ter
- umestitve v dosedanje znanje in klinično uporabnost.

Tabela 1: Številčno ocenjevanje ravni dokazov.

	Raven dokaza
1 ⁺⁺	zelo kakovostne metaanalize, sistematični pregledi kontroliranih randomiziranih raziskav (KRR) ali same KRR z <i>zelo majhnim</i> tveganjem za pristranost
1 ⁺	dobro izpeljane metaanalize, sistematični pregledi KRR ali same KRR z <i>majhnim</i> tveganjem za pristranost
1 ⁻	metaanalize, sistematični pregledi KRR ali same KRR z <i>velikim</i> tveganjem za pristranost
2 ⁺⁺	zelo kakovostni sistematični pregledi raziskav primerov s kontrolami ali kohortne raziskave, ali same raziskave primerov s kontrolami ali kohortne raziskave z <i>zelo majhnim</i> tveganjem za pristranost
2 ⁺	zelo kakovostne raziskave primerov s kontrolami ali kohortne raziskave z <i>majhnim</i> tveganjem za pristranost
2 ⁻	raziskave primerov s kontrolami ali kohortne raziskave z <i>velikim</i> tveganjem za pristranost
3	neanalitične raziskave (raziskave primerov ali skupin primerov)
4	mnenja strokovnjakov

Zato pri iskanju in vrednotenju dokazov želimo, da izvirajo iz raziskav, ki so čim bolj objektivne, nepristranske (pri opazovancih, metodologiji dela, pri analizi podatkov in razlagi rezultatov).¹²

Veljavnost dokaza kvantitativno ocenimo s stopnjo oz. **ravnjo dokaza** (*angl.* level of evidence) (Tabela 1).¹³

Vse raziskave, ki imajo v sistemu SIGN raven dokaza, označenega z »-« (minus), so obvezno izključene kot dokaz za posamezno priporočilo zaradi velikega tveganja za pristranost.

»Smernice za pripravo smernic« določajo, da mora vsak sistematični pregled literature obvezno vsebovati dokaze iz randomiziranih študij. Priporočljiva je tudi uporaba dokazov iz opazovalnih raziskav, neobvezna pa je uporaba dokazov, ki predstavljajo mnenja skupine strokovnjakov.

Sodobnost dokaza je opredeljena časovno z njegovo starostjo od objave. Na splošno velja, da sistematični pregledi ne smejo biti starejši od 5 let, enako velja tudi za uporabljene že obstoječe smernice.²

Ko sta pregled in ocena dokazov pripravljena, večdisciplinarna delovna skupina oblikuje besedilo smernic. Na vsako zastavljeno vprašanje pripravi odgovor (stališče) in mu določi **stopnjo moči** (*angl.* Grade of recommendation ali Strength of recommendation) (Tabela 2).¹³

Merila za vrednotenje smernic

Pripravljeno besedilo je potrebno recenzirati. Ocenjevalci morajo biti:

- strokovnjaki s kliničnega področja, iz katerega je tema smernic in
- strokovnjaki s področja metodologije,
- vključeni so lahko tudi predstavniki bolnikov.

Vsi ocenjevalci morajo uporabljati enotno in dokumentirano metodologijo z jasno opredeljenimi merili za vrednotenje.

Merila za vrednotenje morajo upoštevati mednarodne standarde.¹⁴ Na prelomu stoletja se je uveljavil pripomoček AGREE, zlati standard za ocenjevanje smernic, ki je dostopen tudi v posodobljeni verziji AGREE II 2013.^{15,16} Temelji na mednarodno priznani metodologiji in vsebuje 23 meril za oceno smernic. Njegova uporaba je zelo smiselna že med samim oblikovanjem smernic, saj delovni skupini omogoča lažje sledenje standardnim merilom, ki jih morajo izpolniti vsake smernice.

Predstavitev in udejanjanje smernic v praksi

Pred objavo se smernice predstavijo njenemu končnemu uporabniku, ki jo ustrezno preizkusi. Predstavitveni preizkus se izvaja s **pilotskim testiranjem** v eni ali več ordinacijah na primarni ravni zdravstvenega varstva ali na sekundarni/terciarni ravni.

Zaradi sorazmerno majhnega števila prebivalcev v Sloveniji slovenski priročnik za smernice ne vključuje faze pilotskega testiranja, ampak predlaga predstavitev osnovnega besedila širši publiki na nacionalnem odprtem srečanju še pred procesom recenzije.⁷ Hkrati mora biti osnovno besedilo za določen čas na voljo tudi na spletni strani projekta oz. delovne skupine. To omogoča, da lahko vsak, ki se srečanja ni udeležil, prispeva k oblikovanju smernic, še pred zaključkom njene recenzije in objave.

Smernice so **objavljene v tiskani in v elektronski obliki**. V mednarodni praksi se uveljavlja načelo, da imajo vsake smernice več končnih verzij:

- podrobno strokovno verzijo,
- kartico ali zloženko s povzetkom glavnih priporočil smernic,

- kratko verzijo za bolnike in
- povzetek za tiste, ki oblikujejo zdravstveno politiko.

Smernice najlažje in najpopolneje zaživijo v praksi preko **kliničnih poti**. Definicija klinične poti je zelo široka in še vedno ne popolnoma dorečena. V slovenskem Priročniku za smernice je opredeljena kot lokalno sprejeta večdisciplinarna praksa oskrbe določene skupine bolnikov, ki temelji na smernicah in dokazih (če z njimi razpolagamo).⁷ Glede na strukturo gre za protokol, ki natančneje opisuje izvedbo smernic v lokalnem okolju glede na prisotne danosti. Kot standardiziran plan zdravstvene večdisciplinarne oskrbe identificira zaporedje kliničnih ukrepov, časovnih okvirov, mejnikov in pričakovanih rezultatov homogene skupine bolnikov.

Klinična pot mora vsebovati:

- jasne cilje in ključne elemente zdravstvene oskrbe, temelječe na izsledkih, dobri praksi in bolnikovih pričakovanjih;
- pospeševanje komunikacije med člani tima, bolniki in svojci;
- koordinacijo procesa oskrbe preko koordinacije vlog in zaporedja aktivnosti v večdisciplinarnem timu, z bolniki in njihovimi svojci;

- dokumentacijo, monitoriranje in evalvacijo odklonov in
- identifikacijo primernih denarnih virov.¹⁷

Smernice v splošnem pokrivajo več kliničnih problemov, medtem ko so klinične poti bolj osredotočene na posamezni problem ali njegov del. Zato so posamezne smernice praviloma povezane z več različnimi kliničnimi potmi.⁷

Klinične poti imajo prednosti in tudi nekaj slabosti, predvsem če so toge; potrebno je zbiranje podatkov o učinkovitosti, do določene mere pa je omejeno tudi zadovoljstvo zaposlenih, saj posega v »svobodo« odločanja oziroma teži k unifikaciji procesa.¹⁸ Kljub temu pa so potrebne, saj oskrba po klinični poti zmanjšuje bolnišnične zaplete in izboljša dokumentiranje ob skrajševanju ležalne dobe in nižanju bolnišničnih stroškov.¹⁹

Posodabljanje smernic

Smernice je potrebno redno posodabljanje zaradi znanstvenega in tehnološkega napredka oziroma rezultatov kakovostnih novih študij. Že same smernice morajo imeti opredeljen postopek za svoje lastno posodabljanje. »Smernice za pripravo smernic« določajo, da je potreben pregled in popravki vsaj na

Tabela 2: Določitev stopnje moči za posamezno stališče v smernicah.

	Stopnja moči
A	Stališče je podprto z vsaj eno kakovostno KRR ali z naborom dokazov eksperimentalnih študij ali sistematičnih pregledov eksperimentalnih študij z <i>majhno</i> pristranostjo, z doslednimi rezultati in neposredno uporabnostjo za ciljno populacijo (raven dokaza 1 ^{**} in 1 [*]).
B	Stališče je podprto s kakovostnimi sistematičnimi pregledi raziskav primerov s kontrolami ali kohortnimi raziskavami ali s samimi raziskavami primerov s kontrolami in kohortnimi raziskavami z <i>zelo majhnim</i> tveganjem za pristranost (raven dokaza 2 ^{**}).
C	Stališče je podprto s kakovostnimi raziskavami primerov s kontrolami in kohortnimi raziskavami z <i>majhnim</i> tveganjem za pristranost (raven dokaza 2 [*]).
D	Stališče je podprto z dokazi iz primerov oz. skupin primerov ali z mnenjem strokovnjakov (raven dokaza 3 ali 4).

vsakih 5 let, optimalno obdobje pa je odvisno tudi od posamezne teme in morebitnih v vmesnem obdobju pridobljenih zelo pomembnih in visokokakovostnih novih znanstvenih dokazov.^{2,5}

Posodabljanje poteka po enakem postopku in merilih kot oblikovanje primarnih smernic. Časovnica do končne objave je bistveno krajša in enostavnejša, saj pripravi delovna skupina predvsem dopolnitve ali spremembe.²⁰

Denarna sredstva in smernice

Smernice same so strokovno besedilo, ki v sebi nosi z izsledki podprto racionalnost in učinkovitost, tudi v ekonomskem smislu. Klinične smernice v svojih opredelitvah načeloma ne vsebujejo finančnih posledic ali potreb za uveljavitev. Ob zelo različnih ekonomskih izhodiščih bi bilo namreč ekonomske posledice nemogoče v celoti oceniti. Ob tem so tudi organizacijske oblike in možnosti različne. Ekonomske posledice so del procesa udejanjanja smernic v posameznem kliničnem okolju. S prenosom se dokazano spoznanje prenese v vsakdanjo prakso, sočasno pa je potrebno v grobem oceniti potrebne dodatne vire in/ali prihrank, tako finančni, kadrovski, kot tudi izboljšanje zdravstvene obravnave bolnikov. Za to so najprimernejše klinične poti, lahko tudi protokoli, ki s standardizacijo procesov praviloma zagotovijo prihranke in dajo smernicam smisel obstoja. Prav racionalizacijo, tudi finančno, lahko razumemo kot glavni cilj smernic. Večkrat je bilo že potrjeno, da uporaba smernic okrepi ekonomsko učinkovitost zdravljenja²¹ in racionalnejšo uporabo

virov.²² Res pa je, da je merjenje vpliva učinkovitosti težavno, saj razpolagamo z omejenim naborom primernih metod in orodij za njeno ocenjevanje.²³

Zaključek

Ugoden vpliv smernic na kakovost postopkov in izidov oskrbe je znanstveno potrjen. Vemo tudi, da je njihova uspešnost odvisna od številnih dejavnikov, ki vplivajo zlasti na veljavnost in zanesljivost posameznih nasvetov v smernicah, pa tudi na njihovo sprejemljivost v celoti.²⁴

Smernice pomenijo pomoč pri kliničnem odločanju, ne morejo pa ga nadomestiti. Smernice tudi ne zagotavljajo odgovorov na vsa klinična vprašanja in ne zagotavljajo pozitivnega izida oskrbe v vsakem posameznem primeru. Dokončna odločitev o določeni vrsti in načinu zdravstvene obravnave in/ali zdravljenja bo vedno odvisna od stanja, okoliščin in želja posameznega bolnika ter klinične presoje ekipe (tima), ki zanj skrbi. Oblikovanje, vrednotenje, udejanjanje v praksi in posodabljanje smernic ni preprosto. Zahteva velik vložek energije za vse člane delovnih skupin, recenzente, organizatorje in izvajalce zdravstvenega varstva in tudi kulturno-vedenjske premike v družbi. Za uspešno udejanjanje so potrebna številna izobraževanja v obliki delavnic, opomnikov in osebnih stikov. Najuspešnejši način udejanjanja ključnih priporočil iz smernic v vsakodnevno klinično prakso so zelo verjetno skrbno in sistematično izdelane klinične poti.^{25,26}

Literatura

1. Slovar slovenskega knjižnega jezika. Dosegljivo 14. 9. 2014 s spletne strani: <http://bos.zrc-sazu.si/sskj.html>.
2. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), U.S. Department of Health & Human Services. National Guideline Clearinghouse. Dosegljivo 14. 9. 2014 s spletne strani: <http://www.guideline.gov>.
3. Slovenski medicinski slovar. Dosegljivo s spletne strani: <http://www.lek.si/si/skrb-za-zdravje/medicinski-slovar/>.

4. Rems M. Na izsledkih temelječa kirurgija. *Zdrav Vest* 2007; 76: 257–62.
5. Svet Evropske unije. Zdravstvena politika. Dosegljivo 19. 11. 2015 s spletne strani: http://europa.eu/pol/health/index_sl.htm.
6. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). NICE guidelines. Dosegljivo 14. 9. 2014 s spletne strani: <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance>.
7. Fras Z, Robida A, Brubnjak-Jevtič V, Rems M, Jug B, Kersnik J, et al. Priročnik za smernice. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje, 2003; p. 1–32. Dosegljivo s spletne strani: http://www.mz.gov.si/si/delovna_podrocja/zdravstveno_varstvo/kakovost_in_organizacija_zdravstvenega_varstva.
8. Field MJ, Lohr KN. Guidelines for clinical practice. From development to use. Washington DC: National Academy Press; 1992.
9. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Healthcare Improvement Scotland. Dosegljivo 10. 9. 2014 s spletne strani: <http://www.sign.ac.uk/index.html>.
10. Ärztliche Zentrum für Qualität in der Medizin. Dosegljivo 14. 9. 2014 s spletne strani: <http://www.aezq.de>.
11. Institute of Medicine. Graham R, Mancher M, Wolman DM, Greenfield S, Steinberg E, eds. Clinical practice guidelines we can trust. Washington (DC): National Academies Press; 2011.
12. Algorithm for classifying study design for questions of effectiveness. SIGN Methodological principles. Dosegljivo 14. 9. 2014 s spletne strani: <http://www.sign.ac.uk/methodology/index.html>
13. Harbour R, Miller J, Scottish Intercollegiate Guidelines Network Grading Review Group. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ* 2001; 323: 334–6.
14. Institute of Medicine. Committee on Standards for Systematic Reviews. Eden J, Levit L, Berg A, Morton S, eds. Finding what works in health care: standards for systematic reviews. Washington (DC): National Academies Press; 2011.
15. Advancing the science of practice guidelines. Resource Centre. Dosegljivo 14. 9. 2014 s spletne strani: <http://www.agreetrust.org>.
16. Brouwers M, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in healthcare. *Can Med Assoc J* 2010; 182: E839–42.
17. Schrijvers G, van Hoorn A, Huiskes N. The care pathway: concepts and theories: an introduction. *Int J Integr Care* 2012; 12 (Spec Ed Integrated Care Pathways): e192.
18. Vanhaecht K, De Witte K, Depreitere R, Van Zelm R, De Bleser L, Proost K, Sermeus W. Development and validation of a care process self-evaluation tool. *Health Serv Manage Res* 2007; 20: 189–202.
19. Rotter T, Kinsman L, James E, Machotta A, Gothe H, Willis J, et al. Clinical pathways: effects on professional practice, patient outcomes, length of stay and hospital costs. *Cochrane Database Syst Rev* 2010. Dosegljivo 8. 12. 2015 s spletne strani: <https://www.health.qld.gov.au/caru/pathways/>.
20. SIGN guideline development process. Guideline development in fifty easy steps. Dosegljivo 19. 11. 2015 s spletne strani: <http://www.sign.ac.uk/pdf/50steps.pdf>.
21. Buckley MS, Kane-Gill SL, Patel SA. Clinical and economic evaluation of an evidence-based institutional epoetin-utilization management program. *Clin Ther* 2013; 35: 294–302.
22. Abouda M, Hamzaoui A, Drira E, Djebeniani R, Othmani S, Ben Kheder A. The effect of an integrated syndromic respiratory disease guideline in primary health care settings. *J Eval Clin Pract* 2015; 21: 976–81.
23. Bunn F, Trivedi D, Alderson P, Hamilton L, Martin A, Pinkney E, Iliffe S. The impact of Cochrane Reviews: a mixed-methods evaluation of outputs from Cochrane Review Groups supported by the National Institute for Health Research Health Technol Assess 2015; 19: 1–99.
24. Fras Z. Smernice in priporočila–kaj potrebuje zdravnik za kakovostno klinično prakso. In: Fras Z, Poredoš P, eds. Zbornik prispevkov. Ljubljana: Medicinska fakulteta; 2009. p. 17–27.
25. Campbell J, Hotchkiss R, Bradshaw N, Porteous M. Integrated care pathways. *BMJ* 1998; 316: 133–7.
26. Yazbeck AM, Robida A. Metodološka priporočila za oblikovanje in uvajanje kliničnih poti. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje; 2006.