

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

mr. sc. TANJA KOVAČEVIĆ, dr. med.

METODOLOŠKA KVALITETA I TRANSPARENTNOST
HRVATSKIH KLINIČKIH SMJERNICA

DOKTORSKA DISERTACIJA

SPLIT, 2023.

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

mr. sc. TANJA KOVAČEVIĆ, dr. med.

METODOLOŠKA KVALITETA I TRANSPARENTNOST
HRVATSKIH KLINIČKIH SMJERNICA

DOKTORSKA DISERTACIJA

Mentorica: prof. dr. sc. Ana Jerončić

SPLIT, 2023.

Ova doktorska disertacija napravljena je pri Katedri za istraživanja u biomedicini i zdravstvu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu. Istraživanje je provedeno uz potporu Hrvatske zaklade za znanost (Projekt Profesionalizam u zdravstvu - ProHealth, broj IP-2014-09-7672) prof. dr. sc. Ane Marušić.

VODITELJICA RADA:

Prof. dr. sc. Ana Jerončić

Katedra za istraživanja u biomedicini i zdravstvu

ZAHVALA

Zahvaljujem prof. dr. Ani Marušić na inicijativi i poticaju za provedbu ovoga istraživanja.

Pokojnoj Doc. dr. sc. Davorki Vrdoljak i Slavici Jurić Petričević, dr. med. sam zahvalna na uloženom vremenu i trudu u provođenju istraživanja; dr. sc. Ivanu Buljanu i doc. dr. sc. Dariu Sambunjaku na stručnom vođenju fokus grupa i analizi rezultata rasprava, a prof. dr. Željku Krznariću na pruženim korisnim podacima.

Svim sudionicima fokus grupa hvala na otvorenom iznošenju svojih mišljenja.

Posebno hvala doc. dr. sc. Mariu Maličkom na praktičnim savjetima i dragocjenim kritikama.

Zahvaljujem članovima povjerenstva za ocjenu doktorata: prof. dr. Ivani Kolčić, doc. dr. sc. Lovorki Bilajac i prof. dr. Jošku Markiću, na mudrim i korisnim savjetima.

Beskrajno cijenim vodstvo, znanje i razumijevanje moje mentorice i voditeljice prof. dr. Ane Jerončić.

Na posljetku, toplo i iskreno hvala cijeloj mojoj obitelji i kolegama u Zavodu za intenzivnu pedijatriju na strpljenju i podršci.

Misli pune ljubavi upućujem Klari i Marinu, mojoj dragoj djeci na koju sam silno ponosna.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1 Suvremena medicina - medicina utemeljena na dokazima	1
1.2 Od dokaza do preporuka	3
1.3 Kliničke smjernice kao izvor na dokazima utemeljene medicinske informacije	6
1.4 Primjena kliničkih smjernica u praksi	7
1.5 Izrada nacionalnih kliničkih smjernica - krize i izazovi	10
1.6 Kliničke smjernice u Europi	14
1.7 Povijest izrade kliničkih smjernica u Hrvatskoj	16
2. CILJEVI I HIPOTEZE	18
2.1 Ciljevi istraživanja	18
2.2 Hipoteze istraživanja	18
3. METODE I MATERIJALI	20
3.1 Ispitanici i materijali	20
3.2 Upitnici	20
3.2.1 Upitnik AGREE II	21
3.2.2 Upitnik iCAHE	21
3.3 Postupci	22
3.3.1 Procjena kvalitete hrvatskih smjernica	22
3.3.2 Fokus grupe	22
3.3.3 Usporedba s drugim zemljama - pretraživanje baza podataka.....	23
3.4 Analiza podataka	24
3.4.1 Procjena kvalitete hrvatskih smjernica.....	24
3.4.2 Fokus grupe.....	24
4. REZULTATI	26
4.1 Hrvatske smjernice od 2004. do 2017. - opis	26
4.1.1 Procjena metodološke kvalitete i transparentnosti hrvatskih kliničkih smjernica AGREE II upitnikom	29
4.1.2 Procjena metodološke kvalitete hrvatskih kliničkih smjernica iCAHE upitnikom	31
4.1.3 Usporedba rezultata postignutih na AGREE II upitniku s rezultatima postignutim na iCAHE upitniku	32

4.1.4	Usporedba rezultata postignutih na AGREE II upitniku s rezultatima drugih zemalja	33
4.1.5	Pokazatelji metodološke kvalitete i transparentnosti	36
4.2	Opažanja i stavovi autora i korisnika hrvatskih kliničkih smjernica o njihovom razvoju i implementaciji - rezultati kvalitativne metode istraživanja fokus grupa....	39
4.2.1	Definicija i svrha kliničkih smjernica	39
4.2.2	Razvoj smjernica – okvir i resursi	43
4.2.3	Trenutno stanje u vezi kliničkih smjernica u hrvatskom zdravstvu.....	46
4.2.4	Ograničavajući čimbenici za implementaciju kliničkih smjernica u Hrvatskoj	51
4.2.5	Prijedlozi za poboljšanje izrade i implementacije kliničkih smjernica	55
5.	RASPRAVA	59
5.1	Promjena kvalitete kliničkih smjernica tijekom vremena	61
5.2	Čimbenici koji utječu na kvalitetu hrvatskih kliničkih smjernica	62
5.2.1	Strukturni okvir razvoja smjernica	62
5.2.2	Neodgovarajuća metodologija razvoja kliničkih smjernica	63
5.2.3	Uključivanje različitih stručnjaka i dionika u radne skupine	65
5.2.4	Urednička neovisnost	65
5.3	Implementacija hrvatskih kliničkih smjernica	66
5.4	Znanje o metodologiji, pogrešna percepcija i samouvjerenost u to znanje među autorima i korisnicima kliničkih smjernica	68
5.5	Ograničenja istraživanja	66
5.6	Značaj rezultata istraživanja za primjenu kliničkih smjernica u praksi	70
6.	ZAKLJUČAK	71
7.	SAŽETAK	72
8.	SUMMARY	73
9.	POPIS LITERATURE	74
10.	ŽIVOTOPIS	95
11.	DODATAK	103
	Prilog 1. AGREE II upitnik za procjenu metodološke kvalitete i transparentnosti kliničkih smjernica na engleskom jeziku	103
	Prilog 2. iCAHE upitnik za procjenu metodološke kvalitete kliničkih smjernica na engleskom jeziku	117

Prilog 3. Upotrijebljeni filter pri pretraživanju znanstvene literature s ciljem usporedbe rezultata hrvatskih smjernica ostvarenih na domenama AGREE II upitnika s istim tim rezultatima nacionalnih smjernica drugih zemalja	118
Prilog 4. Popis hrvatskih kliničkih smjernica uključenih u istraživanje ocjenjivanja metodološke kvalitete i transparentnosti hrvatskih kliničkih smjernica	121
Prilog 5. Najrelevantniji primjeri citata sudionika razgovara fokus grupa.....	127

POPIS OZNAKA I KRATICA

ACCP – *American College of Chest Physicians*, Američko društvo za torakalnu medicinu

ACP Journal Club – *American College of Physicians Journal Club*, naziv časopisa

AHCPR – *Agency for Health Care Policy and Research*, Agencija za zdravstvenu skrb i istraživanja

AGREE II – *Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation instrument II*, Alat za procjenu smjernica, istraživanja i vrednovanja II

ANHMRC – *Australian National Health and Medical Research Council*, Australsko nacionalno vijeće za zdravlje i medicinska istraživanja

AWMF – *Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften*, Njemačka krovna organizacija koja koordinira nacionalni program kliničkih smjernica

BIOSIS – *BioSciences Information Service*, bibliografska baza podataka

CENETEC – *Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud*, Nacionalna tehnološka izvrsnost u zdravstvu

CI – *Confidence Interval*, raspon pouzdanosti

COREQ – *Consolidated criteria for reporting qualitative research*, konsolidirani kriteriji za prijavu kvalitativnih istraživanja

DECIDE – *Developing and Evaluating Communication Strategies to Support Informed Decisions and Practice Based on Evidence*, Razvijanje i evaluacija komunikacijskih strategija za podršku informiranim odlukama i praksi temeljenoj na dokazima

EBM – *Evidence Based Medicine*, Medicina utemeljena na dokazima

EBMeDS – *Evidence-Based Medicine electronic Decision Support*, Elektronička podrška prilikom odlučivanja na osnovu medicine utemeljene na dokazima

EBMPracticeNet – *Evidence Based Medicine practice Net*, Praktična mreža za medicinu utemeljenu na dokazima

EFMA – *European Forum of Medical Associations*, Europski forum liječničkih udruga

EFNS – *European Federation of Neurological Societies*, Europska federacija neuroloških društava

EMBASE – *Excerpta Medica dataBASE*, Biomedicinska i farmakološka bibliografska baza podataka

EU – Europska Unija

GIN – *Guidelines International Network*, Međunarodno društvo za kliničke smjernice

GINA – *Global Initiative for Asthma*, Globalna inicijativa za astmu

GRADE – *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation approach*,
Gradiranje procjene, razvoja i vrednovanja preporuka

HLZ – Hrvatski liječnički zbor

HZZO – Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje

iCAHE – *International Centre for Allied Health Evidence*, Međunarodni centar za udružene
zdravstvene dokaze

IoM – *Institut of Medicine*, američki Medicinski Institut

IQR – *Interquartile range*, interkvartilni raspon

IT – *Information technology*, informacijska tehnologija

KS – Klinička smjernica

MEDLINE – *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*, ili *MEDLARS Online*,
Bibliografska baza podataka o biomedicinskim informacijama "on line"

NAM – *The National Academy of Medicine*, Nacionalna medicinska akademija

NICE – *National Institute for Health and Care Excellence*, Nacionalni institut za zdravlje i
izvršnost skrbi

PICO – *Patient/Problem/Population, Intervention, Comparison/Control, Outcome*,
Pacijent/Problem/Populacija, Intervencija, usporedba/Kontrola, ishod

PubMed – *Public/Publisher MEDLINE*, tražilica, prvenstveno MEDLINE bibliografske baze
podataka

RCT – *Randomised Controlled Trial*, randomizirano kontrolirano istraživanje

RH – Republika Hrvatska

RIGHT – *Reporting Items for practice Guidelines in HealThcare Checklist*, Popis za provjeru
za izvještavanje o smjernicama za kliničku praksu

RoB – *Risk of Bias*, rizik od pristranosti

SIGN – *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*, Škotska međufakultetska mreža za
smjernice

SoF – *The Summary of Findings*, Tablica sažetih dokaza i rezultata

SOP – Standardni operativni postupak

UEMS – *Union Européenne des médecins spécialistes*, Europska udruga medicinskih
specijalista

WHO – *World Health organization*, Svjetska zdravstvena organizacija

WMA – *World Medical association*, Svjetsko liječničko društvo

1. UVOD

1.1 Suvremena medicina - medicina utemeljena na dokazima

David Sackett, jedan od pionira medicine utemeljene na dokazima (EBM od engl. *Evidence Based Medicine*) definirao je EBM kao integraciju postojećih najboljih znanstvenih dokaza s kliničkim iskustvom liječnika i željama bolesnika (1). Pri tome se pod znanstvenim dokazima podrazumijevaju trenutno dostupna, sustavno prikupljena saznanja iz sustavnih preglednih radova i kliničkih ispitivanja koja su kritički procijenjena s obzirom na rizik od pristranosti, a usmjerena su na ishode bolesnika (1, 2). Dokazi se odnose na točnost i preciznost dijagnostičkih testova, snagu prognostičkih pokazatelja, kao i na učinkovitost i sigurnost liječenja, rehabilitacije i prevencije. Uvijek iznova, novi dokazi ili osnažuju prethodno prihvaćene dijagnostičke i terapijske metode ili ih pak obesnažuju i zamjenjuju novim, snažnijim, preciznijim, učinkovitijim i sigurnijim. Osobno kliničko iskustvo liječnika podrazumijeva znanje, vještine i sposobnost prosuđivanja koje kliničari usvoje tijekom svoga rada. Bez prilagodljivosti liječnika u pristupu bolesniku proistekle iz iskustva, rad u medicini bi bio puno teži, jer i najpouzdanije znanstvene istine mogu biti neprimjenjive i neprihvatljive za pojedine bolesnike ovisno o njihovim osobnim potrebama, vrijednostima, uvjerenjima i željama (3). Isto tako, klinički rad bez znanstvene osnove riskira postati zastario i može štetiti bolesniku. Cilj donošenja kliničke odluke temeljene na dokazima je postizanje najbolje moguće zdravstvene skrbi za bolesnika i unapređenje njegove kvalitete života.

EBM je danas snažan, općeprihvaćen pokret u medicini koji je doveo do velikog napretka i nudi rješenja za niz problema s kojima se suočavaju kliničari u praksi (4, 5). Primjer koji vrlo dobro ilustrira učinak EBM-a u kliničkoj praksi je opisan u studiji Antmana i suradnika iz 1990. u kojoj su učinci preporuka za liječenje infarkta miokarda koje su izradili stručnjaci, uspoređeni s učincima preporuka koje su se temeljile na najboljim dokazima dostupnima u vrijeme kada su preporuke stručnjaka izrađene (u to vrijeme to su bile meta-analize randomiziranih kontroliranih pokusa bez elemenata sustavnog pregleda) (6). Studija je pokazala da je nakon primjene najboljih dostupnih dokaza u trombolitičkom liječenju infarkta miokarda temeljenih na 30 studija s više od 6 000 uključenih bolesnika, utvrđeno 25%-tno smanjenje smrtnosti u usporedbi s metodom liječenja preporučenom od strane stručnjaka. Međutim, unatoč jasnim rezultatima, nepotrebno je proveden još niz dodatnih ispitivanja na još 40.000 bolesnika, od kojih polovica nije primila dokazanu trombolitičku terapiju. Naime, neslaganje među stručnjacima koji su se bavili ovom problematikom, dovelo je do toga da se neopravdano zahtijevalo dodatne dokaze, dugo nakon što je EBM već pružila nedvojben dokaz. Tek desetljeće nakon što su dokazi o pozitivnom učinku trombolitičke terapije postali prihvaćeni,

stručnjaci su postigli konsenzus oko liječenja infarkta miokarda. Slične primjere nalazimo i u drugim kliničkim područjima. Primjerice, unatoč nedostatku dokaza o učinkovitosti krikoidnog pritiska pri brzom uvodu u anesteziju radi intubacije, ova tehnika i dalje se prakticira i preporučuje od strane stručnjaka (7).

Primjena EBM-a u svakodnevnoj kliničkoj praksi pomaže u smanjenju velikog jaza između goleme količine objavljenih znanstvenih istraživanja iz područja medicine i znanja kliničara. Već prije dva desetljeća je procijenjeno je da bi specijalist interne medicine trebao svakodnevno pročitati oko 20 znanstvenih radova iz svog područja i to tijekom cijele godine da bi održavao svoje znanje u korak s vremenom (8). Broj randomiziranih kontroliranih ispitivanja objavljenih u bibliografskoj bazi znanstvenih radova iz područja biomedicine - MEDLINE-u (dio sustava *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*, ili MEDLARS Online) narasla je s 5 000 godišnje u razdoblju od 1978. do 1985. na 25 000 godišnje od 1994. do 2001. (9). Kako istraživanja ukazuju na znatan vremenski zaostatak između medicinskog otkrića i konačne preporuke stručnjaka objavljene u medicinskim udžbenicima što su utvrdili autori u radovima (10, 11), alternativno rješenje smanjenja jaza *globalno znanje - znanje kliničara* po kojem bi se klinička praksa temeljila na udžbeničkoj literaturi nije prihvatljivo u suvremenoj medicini. Uz opisani problem pronalaženja relevantne znanstvene informacije, EBM kliničarima nudi i jednostavna rješenja za procjenu validnosti prikupljene znanstvene informacije. Naime, stupnjevanje metodološke kvalitete znanstvenih radova i procjene rizika od pristranosti sastavni su dio EBM-a pa kliničarima koji nisu vični takvim procjenama EBM pomaže i na tom polju (12, 13). I konačno, u svijetu u kojem broj znanstvenih istraživanja iz područja medicine raste eksponencijalno i u kojem, gotovo polovica medicinskog znanja zastarijeva u razdoblju kraćem od 3.5 godina (14), postoji potreba za neprestanim pronalaženjem i procjenjivanjem dokaza na temelju kojih se donose kliničke odluke. EBM nudi alate pomoću kojih se ti zadatci izvršavaju brzo i učinkovito.

Usprkos svojim postignućima (5, 15-17) EBM nije uvijek temelj svakodnevnoj kliničkoj praksi, što dokazano šteti bolesnicima, a primjeri koji to potvrđuju se mogu naći na različitim medicinskim područjima (18-22). Kritičari EBM-a ponajviše zamjeraju zloupotrebu ili pogrešno tumačenje dokaza ponajprije od strane pripadnika farmaceutske industrije (23-25), nemogućnost ovladavanja velikim brojem dokaza (26, 27), neprimjerenu upotrebu statističkih testova ili kršenje načela planiranja istraživanja (28-33) i neuvažavanje multimorbidnosti što je u starijoj životnoj dobi gotovo pravilo (34-38). Stoga, među njima prevladava stajalište da se zdravstvena skrb temeljena na EBM-u često okreće od bolesnika i da su na tom polju nužne promjene (39-41). Uz navedeno, neki kliničari smatraju da prestano rade sve što je potrebno

za svoje pacijente te da nema potrebe za promjenama u načinu rada zato što postoji vrlo malo dokaza za većinu toga što se radi u medicini pa EBM nije niti potreban. Drugi pak sumnjaju u svoje sposobnosti za primjerenim pretraživanjem literature, kritičkim procjenjivanjem, kao i primjerenom analizom i primjenom dostupnih dokaza na dobrobit svojih pacijenata. Pojedini kliničari strahuju da je primjena EBM-a poput primjene "kuharice" te da se u takvom pristupu ne uvažaju individualne potrebe bolesnika (1). EBM neki vide kao alat za rezanje troškova koji implementiraju menadžeri i administrativno osoblje, što nije nužno istina. Dapače, ponekad EBM povećava troškove zdravstvene zaštite u cilju pružanja, u tom trenutku najbolje moguće zdravstvene usluge (42). Liječnici su često "ugušeni" svakodnevnom rutinom i imaju dojam da nemaju dostatno vrijeme za analizu kliničkih odluka u svom radu. Vjeruje se da je ovo često istina, posebno u zemljama s manjkom resursa. No, istraživanja su isto tako pokazala kako posvećeni timovi kliničara mogu učinkovito pratiti novine u svojoj specijalnosti i primjenjivati ih ako postoji volja za to (43). Oponentima EBM-a ide u prilog što za svaku kliničku situaciju ne postoje znanstveni dokazi. Potom količina resursa potrebna za provođenje velikih randomiziranih studija u cilju prikupljanja vjerodostojnih znanstvenih dokaza često je značajna pa tako izvori financiranja mogu određivati što će se istraživati, a što ne. Usto, kvaliteta pojedinačnih studija izvedenih za dobivanje dokaza može varirati, što otežava usporedbu i primjenu dobivenih rezultata na općoj populaciji. Dobiveni dokazi ponekad mogu biti teško dostupni u svakodnevnom radu što može otežavati primjenu specifičnog postupka ili intervencije (44). No, paradoksalno je da su argumenti kritičara EBM-a upravo pravi argumenti za primjenu EBM-a: EBM osnažuje ispravno tumačenje dokaza, procjenjuje pristranost uslijed financiranja istraživanja od strane farmaceutske industrije, povećava snagu zaključaka istovremeno minimizirajući učinak metodološki loše izrađenih studija, te potiče promišljanje o kliničkoj primjenjivosti dokaza na konkretnog bolesnika. Studije koje su uspoređivale samoprocijenjeno znanje kliničara o EBM-u i njihovo stvarno znanje procijenjeno validiranim testom o EBM-u ukazale su da kliničari u pravilu značajno precjenjuju svoje razumijevanje ove metodologije pa je moguće da je i u praksi pogrešno primjenjuju (45).

3.1 Od dokaza do preporuka

Slikovito i jasno, važnost EBM-a su opisali Glasziou i suradnici: "Kliničar 21. stoljeća koji ne može kritički sagledati istraživanje jednako je nespreman kao i onaj koji ne može izmjeriti krvni tlak ili pregledom procijeniti stanje kardiovaskularnog sustava" (46). U svakodnevnom radu, za kliničara je važno znati pouzdano procijeniti stupanj učinkovitosti nekog postupka u

odnosu na omjere njegove koristi i rizika, što je i najvažniji pokazatelj snage pojedine preporuke za kliničku praksu (47).

Savjesna klinička praksa utemeljena na EBM-u podrazumijeva nekoliko koraka: postavljanje kliničkog pitanja, traženje znanstvenog dokaza, kritičku prosudbu pronađenih dokaza i njihovu primjenu te vrednovanje svih navedenih koraka. Proces donošenja kliničke odluke započinje postavljanjem jasnog, nedvosmislenog pitanja/problema vezano za bolesnika ili problem koji želimo razriješiti. U tome nam pomaže PICO strategija postavljanja kliničkog pitanja (48, 49). PICO je akronim engleskih riječi: *Patient/Problem/Population; Intervention; Comparison/Control; Outcome*, što je u prijevodu P - populacija/pacijent/problem; I - intervencija; C - usporedba/kontrola; O - ishod. Koristi se pri donošenju odluka u praksi zasnovanoj na EBM-u kao i pri osmišljavanju strategije pretraživanja literature u znanstvenim istraživanjima. Ukratko, postavlja se kliničko pitanje sastavljajući četiri podpitanja: za koje pacijente/problem se traži odgovor; učinak koje intervencije nas zanima; s čime uspoređujemo intervenciju i koji je željeni učinak intervencije (49, 50). Potom, na osnovu kliničkog pitanja u bibliografskim bazama podataka se pronalaze dokazi koje treba procijeniti ovisno o njihovoj kvaliteti. Kvaliteta dokaza definirana je kao "... mjera do koje netko može biti siguran da je procjena učinka ili povezanosti točna." (51). Snaga tj. kvaliteta dokaza u medicini ovisi prvenstveno o ustroju i kvaliteti provedenog istraživanja. Najsnažniji dokazi proizlaze iz randomiziranih kontroliranih pokusa (RCT od engl. *randomised controlled trial*), a prema svojoj snazi slijede kohortna istraživanja, istraživanja slučajeva i kontrola te prikazi slučajeva, mišljenja stručnjaka i predkliničke studije koji predstavljaju najslabije dokaze. U konačnici, najveću snagu dokaza predstavljaju sustavni pregledi jer oni združuju sve rezultate primarnih istraživanja o određenom problemu, kritički ih prosuđuju i sažimaju rezultate pomoću naprednih statističkih postupaka (52). No i za sustavne preglede potrebno je učiniti procjenu kvalitete studije.

U literaturi se može naći više sustava za procjenu kvalitete dokaza i snage preporuka temeljenih na tim istim dokazima. Međunarodna društva poput *Australian National Health and Medical Research Council (ANHMRC)* (53), *Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR)* (54), *American College of Chest Physicians (ACCP)* (55), *Oxford EBM Centre* (56), *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* (57) i druga razvila su svoje sustave procjenjivanja dokaza temeljeći ih većinom na dva osnovna čimbenika: odnosu između koristi i rizika te snazi upotrijebljene metodologije u određenom istraživanju (53-57). Posljedica upotrebe različitih sustava bila je nekonzistentnost ocjenjivanja dokaza i snage preporuka što je dovelo do zbunjenosti korisnika i komunikacijskih problema (58).

Radna skupina GRADE (od engl. *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) 2004. osmislila je i unaprijedila pristup ocjenjivanja kvalitete dokaza i snage preporuka u cilju reduciranja pogrešaka i poboljšanja komunikacije (59). GRADE pristup je transparentan sustav za razvoj i sažimanje dokaza te pruža sustavan pristup izradi preporuka (60-62). Prema GRADE-u prije definiranja određene preporuke potrebno je razmotriti odnos dobiti i potencijalne štete, kvalitetu dokaza, primjenu dokaza u specifičnim okolnostima, procjenu početnog rizika i troškova (59). Danas, više od 100 organizacija diljem svijeta, uključujući Svjetsku zdravstvenu organizaciju (WHO od engl. *World Health Organization*), *Cochrane Collaboration*, *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) je usvojilo ovaj sustav za ocjenu dokaza i razvoj preporuka. Njegova prednost leži u tome što eksplicitno određuje kvalitetu dokaza i snagu preporuke, a za svaki ishod se analiziraju dokazi (ustroj i kvaliteta istraživanja, učinkovitost i dosljednost, preciznost i neposrednost dokaza) jer se najčešće kvaliteta dokaza razlikuje ovisno o ishodu koji se promatra (62, 63). Sveukupna ocjena prema GRADE-u može se primijeniti na skup dokaza za sve ishode, pri čemu najniža kvaliteta dokaza za ishode ključne za donošenje odluke određuje najvišu moguću razinu pouzdanosti u procjeni učinka (52). GRADE ima četiri razine dokaza: veoma niska, niska, umjerena i visoka. Kvaliteta dokaza se može povećati ili sniziti. Za svaki rizik pristranosti (RoB od engl. *risk of bias*), nepreciznosti, nedosljednosti, neizravnosti i pristranosti u objavljivanju, autori preporuka mogu sniziti kvalitetu dokaza za jednu ili dvije razine (npr. od visoke do umjerene). Rijetko, kvaliteta dokaza može se i povisiti kada postoji vrlo jak učinak intervencije ili kad je utvrđena jasna povezanost doze i kliničkog ishoda u farmakološkim istraživanjima ili pak ako zbunjujući čimbenici koji nisu obuhvaćeni prilagođenom analizom sveukupno podcjenjuju promatrani učinak intervencije (64-68). GRADE preporuke mogu biti slabe ili jake, za ili protiv neke intervencije. Jaka preporuka znači da bi svi ili većina liječnika odabrala određenu intervenciju, dok slabe preporuke impliciraju veliku vjerojatnost da će informirane osobe donijeti različite konačne odluke vezano za određenu intervenciju. Preporuke će biti slabe ako je sigurnost dokaza niska, ako postoji blizak omjer dobiti i neželjenih posljedica, ako postoje značajne varijacije osobnih vrijednosti pacijenata i njihovih stavova te kada intervencije zahtijevaju značajna financijska sredstva (47, 61, 69, 70). Putem projekta DECIDE (od engl. *Developing and Evaluating Communication Strategies to Support Informed Decisions and Practice Based on Evidence*) pokrenutog od strane Europske Unije (EU), radna skupina GRADE razvila je i komunikacijski sustav "Od dokaza do odluke" kako bi olakšala proces odlučivanja na temelju dokaza (71).

Nakon postavljanja kliničkog pitanja, traženja znanstvenih dokaza i njihove kritičke prosudbe, slijedeći korak je donošenje odluke i njena moguća primjena u dogovoru s pacijentom (3). Medicinsko znanje podložno je promjenama i novinama, stoga je potrebno stalno preispitivanje vlastitog rada (72, 73).

1.3 Kliničke smjernice kao izvor na dokazima utemeljene medicinske informacije

Različiti su izvori medicinskih podataka koji kliničarima pružaju vjerodostojnu, na dokazima utemeljenu medicinsku informaciju. Primjer su sustavni pregledni članci, sinopsisi visokokvalitetnih studija (obično tiskanih u časopisima strukturiranih sažetaka – tzv. *evidence-based journals* kao što je ACP Journal Club), baze sintetiziranog znanja (npr. UpToDate, Dynamed) i kliničke smjernice (KS). Posebno mjesto među sustavnim pregledima svakako imaju Cochrane sustavni pregledi. Međunarodna neprofitna organizacija Cochrane izrađuje, osvježava i promiče metodološki visokokvalitetne sustavne preglede provedenih randomiziranih kontroliranih, ali i opažajnih studija. Cochrane sustavni pregledi danas se smatraju zlatnim standardom na dokazima utemeljene medicinske informacije i značajno pomažu pri donošenju odluka o zdravstvenoj skrbi (74, 75). Na globalnoj razini (76, 77), ali i na nacionalnoj razini, tj. unutar zdravstvenog sustava pojedine države (78-82), medicinsko znanje temeljeno na dokazima uglavnom se uvodi u kliničku praksu putem KS-a.

Prema definiciji američkog Instituta za medicinu (IoM od engl. *Institut of Medicine*, novo ime organizacije je *The National Academy of Medicine* – NAM) kliničke su smjernice "preporuke za optimizaciju skrbi bolesnika donesene na temelju sustavnih pregleda dokaza te procjena koristi i štete različitih terapijskih i ostalih opcija" (9). Drugim riječima, iako KS proizlaze iz najboljih dostupnih znanstvenih dokaza koji čine njihovu srž, prilikom izrade preporuka osim učinka terapije uzima se u obzir i sigurnost pacijenta kao i specifičnost kliničkog okružja kao što su izvedivost i prihvatljivost preporuke, dostupnost određenog postupka za sve skupine bolesnika, korištenje resursa i slično, s ciljem provođenja najbolje moguće kliničke prakse (83-85).

Glede strukture tih dokumenata, KS uglavnom imaju uvodni dio u kojem se obrazlaže opravdanost izrade smjernice. Primjerice: visoka prevalencija bolesti, učestalo korištenje medicinskog postupka, visoki troškovi na razini zdravstvenog sustava, potencijalni učinak preporuka na prijevremeni mortalitet ili pak dokaz da predloženi model skrbi može unaprijediti ishode liječenja bolesnika neki su od kriterija čije ispunjenje opravdava proces razvoja smjernica (83, 86). Potom, KS sadrže detaljne preporuke o dijagnostičkim i/ili terapijskim postupcima skrbi za različito teške kliničke slike istog zdravstvenog problema. Svaka je preporuka stupnjavana prema snazi preporuke – od snažnih preporuka za primjenu postupka

koje se temelje na snažnim dokazima, povoljnom omjeru koristi i štete za bolesnike te povoljnim specifičnostima kliničkog okruženja; preko slabih preporuka za primjenu postupka; slabih preporuka protiv primjene postupka; te konačno do snažnih preporuka protiv primjene postupka (41, 59-61, 84). Nadalje, KS sadrže reference znanstvenih radova i ostalih dostupnih izvora koji potkrepljuju donesene preporuke o dijagnostičkoj metodi ili postupku liječenja određenih kliničkih stanja i bolesti koji su obuhvaćeni smjernicom (84).

Smisao razvoja i provedbe KS-a jest poboljšanje ishoda liječenja, isplativosti zdravstvenog sustava te održavanje standarda kvalitete zdravstvene skrbi (9, 87-89). Njihova primjena smanjuje raskorak između znanstvenih istraživanja i svakodnevnog rada s bolesnicima, kao i neprihvatljive razlike u pruženoj zdravstvenoj skrbi unutar pojedinog zdravstvenog sustava (15, 88, 89). Objavljen je niz radova koji pokazuju da primjena kvalitetnih smjernica pozitivno utječe na ishode liječenja. Primjerice, u radu Grimshaw i suradnika pokazano je da od 50-tak visokokvalitetnih smjernica njih 82% dovodi do poboljšanja ishoda liječenja (88), a sličan učinak pokazuju i druga istraživanja (89-94). S druge strane, implementacija KS loše kvalitete može dovesti do suboptimalnih, neučinkovitih ili štetnih kliničkih praksi (95-97). Poznavanje i primjena KS-a postao je danas odraz odgovornosti, profesionalizma i osjetljivosti kliničara za bolesnikovu dobrobit, pa je implementacija KS-a tako i preduvjet ispunjavanja akreditacijskih standarda za bolnice (98).

1.4 Primjena kliničkih smjernica u praksi

Unatoč potencijalnim koristima smjernica u poboljšanju ishoda liječenja, postoje prepreke za iskorištavanje njihova punog potencijala (99-101). Primjerice, uočene su velike varijacije u kvaliteti postojećih smjernica od kojih neke ne ispunjavaju ni najosnovniji kriterij – utemeljenost na znanstvenim dokazima. Knai i suradnici uočili su tako, veliku razliku u metodološkoj kvaliteti europskih smjernica za dijagnostiku i liječenje kroničnih bolesti (102), a slično su opažanje o značajnim razlikama u kvaliteti smjernica imali i brojni drugi autori (103-105). Nadalje, unatoč činjenici da su smjernice danas temeljni alat zdravstvene politike, njihova primjena u praksi često je nepredvidljiva, spora i složena (6, 7).

Koliko će KS biti prihvaćena u rutinskom radu i koliko opsežan i dalekosežan utjecaj će imati velikim dijelom ovisi o njevoj kvaliteti (99, 101). Upotrijebljena znanstvena metodologija te neovisni, relevantni i nepristrani odbori stručnjaka i dionika uključenih u izradu KS, ključni su za njihovu kvalitetu. Uz predstavnike kliničke prakse, javnog zdravstva ali i socijalne skrbi (u sustavima zdravstva koji su orijentirani prema bolesniku), neizostavno je da u izradu kvalitetnih KS-a budu uključeni i laici odnosno pacijenti budući da je uvažavanje

bolesničke perspektive i njihovih iskustava preduvjet dobrih smjernica (83-85, 106). Osim navedenoga, kvalitetna smjernica podrazumijeva nepristranu prosudbu od strane vanjskog stručnjaka, nepostojanje sukoba interesa, planiranje izmjene smjernice ovisno o novim dostupnim dokazima o učinkovitosti i sigurnosti metode koja se procjenjuje smjernicom te brigu o njenoj isplativosti. Klinički i drugi pokazatelji učinka KS-a moraju biti definirani unaprijed kako bi se omogućilo praćenje uspješnosti implementacije KS-a. Naposljetku, dobre smjernice imaju i jasnu strukturu dokumenta – one sadrže sažetke radi preglednosti i lakše primjene u praksi (83-85, 106). Sažeci trebaju sadržavati ključne preporuke smjernica. Kako se ti sažeci često čitaju kao samostalni dokumenti, kvalitetu dokaza za svaku preporuku treba navesti u sažetku, isto kao i u glavnom dijelu smjernice.

Uz tekstualne sažetke svaka KS-a ima i preglednu tablicu sažetih dokaza i rezultata (SoF od engl. *The summary of findings*). One sadrže najvažnije informacije potrebne za donošenje kliničke odluke. U SoF tablicama prikazuju se glavne preporuke u transparentnom i jednostavnom tabelarnom formatu. Konkretno, one pružaju ključne informacije o kvaliteti dokaza, apsolutnim i relativnim učincima različitih oblika liječenja za svaki od važnih ishoda pojedine preporuke, uz navedene kvalitete dokaza (107). SoF tablice su namijenjene široj javnosti, korisnicima KS-a i sustavnih pregleda dokaza (108). Studije su pokazale da SoF tablice olakšavaju razumijevanje ključnih informacija i primjenu KS-a (107).

Drugi problem vezan uz ostvarivanje učinka smjernice u praksi je implementacija tj. primjena. Naime, čak i ako je smjernica visokokvalitetna, ukoliko sustavno nije osigurana njena implementacija u praksi ona neće polučiti željeni učinak na zdravstvenu skrb (109). Primjerice, u svrhu što učinkovitijeg zbrinjavanja astme diljem svijeta kao globalni zlatni standard rabi se visokokvalitetna smjernica GINA (od engl. *Global Initiative for Asthma*) od 1995., revidirana posljednji put 2022. (110). No, istraživanja koja su provedena diljem svijeta pokazala su da, iako se iste ili vrlo slične smjernice koriste u svim zemljama, u primjerice Europi, Australiji, Hong Kongu i drugdje u Aziji, kao i u nekim drugim regijama svijeta svakodnevna klinička praksa ne zadovoljava preporučene standarde (111-117). Razlozi tome nisu rasvijetljeni, no istraživanja su pokazala da je morbiditet od astme značajan, a terapijska kontrola sub-optimalna u odnosu na GINA smjernice. Slične rezultate o upotrebi, odnosno neupotrebi kvalitetnih KS-a i posljedičnim lošim ishodima zdravstvene skrbi za određene bolesti odnosno stanja su dobili i drugi autori (118-121). Implementacija je složen proces na koji utječe velik broj podupirućih i ograničavajućih čimbenika (122): od čimbenika povezanih s obilježjima samih smjernica, preko zdravstvenog, socijalnog, organizacijskog, ekonomskog i političkog konteksta kliničkog okruženja u kojem se implementacija provodi do strategija

implementacije kao što su primjerice strategije socijalnog marketinga (100, 101, 123-128). U posljednje vrijeme kao važan čimbenik implementacije sve više studija ističe i psihološka obilježja samog liječnika kao i bolesnika koja se mogu dovesti u svezu s njihovom subjektivnošću kod primjene KS-a pa se brojni teorijski psihološki modeli ponašanja i učenja kao što je kognitivna, bihevioralna, andragoška, socijalna te marketinška teorija koriste kako bi se predvidjela učinkovitost implementacije (100).

Kako bi kvalitetne smjernice polučile željenu promjenu u zdravstvenom sustavu potrebna je njihova sveobuhvatna prilagodba na različitim razinama (liječnik – znanje i stavovi, primarna praksa, specijalistički bolnički sustav i šira radna okolina) ovisno o specifičnostima radnog okruženja i ciljnim skupinama KS-a (101, 123, 129). Iskustva iz prakse tako su pokazala da smjernice koje su lako razumljive, jednostavne i koje se mogu provoditi bez značajnih dodatnih sredstava imaju veće izgledi za uspješnu implementaciju. Svijest liječnika o postojanju smjernica i poznavanje sadržaja KS također su istaknuti kao čimbenici koji pozitivno utječu na implementaciju KS-a (101, 123). Nadalje, dokazano je da kada su u proces izrade KS-a uključene ciljne skupine zdravstvenih radnika tj. skupine koje trebaju provoditi smjernicu, povećavaju se izgledi za njenu uspješnu implementaciju, a poseban naglasak u kontekstu pojačivača implementacije stavljen je pak na sudjelovanje bolesnika i njihovih organizacija u proces izrade smjernice, kao i na edukaciju samih bolesnika (124, 130). Ne samo da uključenost bolesnika u proces izrade KS-a dokazano poboljšava ishode zdravstvene skrbi (124, 130) već se i edukacijom bolesnika jednom kada su smjernice objavljene, njihovim osobnim i grupnim savjetovanjima, podsjetnicima i pisanim materijalima bolesnicima mogu približiti vrijednosti KS-a i dodatno poboljšati ishodi liječenja (124). Nadalje, u dobro organiziranim zdravstvenim organizacijama sa standardiziranim postupcima također se povećavaju izgledi za uspješnu provedbu (123, 131, 132).

Čimbenici koji priječe uspješnu implementaciju KS-a ponajprije se odnose na kvalitetu same smjernice odnosno nedostatak jasne znanstvene baze KS-a i neprimjenjivost te složenost smjernice (101, 123) uslijed čega ih liječnici i ostali zdravstveni radnici nisu skloni primjenjivati u praksi. Nadalje, uz neslaganje s preporukama KS-a, negativni stavovi prema medicini zasnovanoj na dokazima općenito te liječnikova nedovoljna upoznatost s KS-om i nedostatak znanja o EBM-u velike su prepreke usvajanju smjernica od strane liječnika (123, 133, 134). Također, uočeno je da su iskusni stručnjaci manje skloni primjeni KS-a u usporedbi s mlađima i neiskusnijima (101). Komorbiditet i multimorbiditet bolesnika također smanjuju mogućnost uspješne provedbe smjernica koje su često pisane samo za bolesnike s jednom bolešću, a ponekad čak i sami bolesnici ne nalaze potrebu za provedbom KS-a ili im se čak i

opiru – kao što je to danas slučaj s cijepljenjem (101). Konačno, značajke radnog okruženja mogu utjecati na provedbu smjernica. Nedostatak podrške radnih kolega ili nadređenih, kao i nedovoljan broj zdravstvenog osoblja, potrebnih sredstava te vremena, također značajno ometaju implementaciju KS-a (101, 123, 134).

1.5 Izrada nacionalnih kliničkih smjernica – krize i izazovi

Izrada visokokvalitetnih KS, uključujući *de novo*, usvojene, prilagođene ili kontekstualizirane, prepoznata je kao kritičan korak u uklanjanju jaza između međunarodnih preporuka i realne najbolje moguće kliničke prakse u zemljama niskog i srednjeg dohotka (135). Stvaranje *de novo* KS je dugotrajan, skup i iznimno zahtjevan postupak posebno u okruženjima s ograničenim resursima. Kada su kliničari, kreatori ili upravitelji zdravstvene politike suočeni s kliničkim problemima od lokalnog značenja najčešće se opredjeljuju za osmišljavanje novih smjernica. U situacijama kada nisu zadovoljeni potrebni preduvjeti za njihov razvoj, tada je učinkovitiji pristup usvojiti (engl. *adopt*), kontekstualizirati (engl. *contextualise*) ili prilagoditi (engl. *adapt*) postojeće kvalitetne smjernice (136). Prednost ovako nastalih KS je osiguravanje ionako oskudnih sredstava za proces implementacije smjernica. No, ovako proizašle smjernice prilagođene lokalnim okvirima također zahtijevaju značajne napore lokalnih stručnjaka.

Usvojiti KS iz jednog zdravstvenog sustava u drugi, znači prihvatiti i koristiti je u cijelosti bez izmjena u svim njenim preporukama, dokazima ili implementaciji. Kontekstualizirati podrazumijeva usvajanje KS uz prilagodbu smjernice vezano za implementaciju u specifičnim lokalnim uvjetima. Odnosno, preporuke i dokazi smjernice ostaju neizmijenjeni kao izvorna "posuđena" smjernica, ali dodatni procesi važni za implementaciju prilagođavaju se lokalnom okruženju što zahtjeva uključivanje lokalnih stručnjaka u ovaj proces. Prilagoditi smjernicu novom zdravstvenom sustavu odnosi se na promjenu preporuka kvalitetne KS na temelju uvažavanja lokalnih dokaza. Ovo je zahtjevan proces, a neprilagođivanje smjernice može značiti beskorisnost u novom okruženju zbog specifičnosti populacije pacijenata i zdravstvenog sustava. Sva tri procesa: usvajanje, kontekstualizacija i prilagodba mogu biti prisutna istovremeno unutar jedne smjernice. Npr. preporuke vezane za dijagnostiku nekog kliničkog stanja mogu se usvojiti dok recimo terapijske preporuke iste te smjernice mogu biti kontekstualizirane ili pak prilagođene kako bi bile primjenjive na lokalnoj razini. U svakom slučaju, potrebno je osnovati radnu skupinu koja će voditi ove procese, postaviti pravilno/a kliničko/a pitanje/a, jasno definirati prioritete i kritički procijeniti dokaze (136, 137). Instrument GRADE – ADOLOPMENT je osmišljen kako bi korisnicima pomogao u izboru

najprihvatljivijeg procesa (138), a postoje i drugi metodološki alati za sigurno izvođenje svakog od ovih procesa (139-142).

Istraživanja metodološke kvalitete globalnih i nacionalnih KS usmjerenih na određenu problematiku (prevenciju, dijagnostiku ili terapiju određene bolesti) pokazala su da njihova kvaliteta značajno varira između zemalja, implicirajući da se u kliničkoj praksi često koriste smjernice neadekvatne kvalitete (102-105, 143-145). No, analizom metodološke kvalitete samo manjeg dijela odabranih smjernica usmjerenih na određeni problem ne može se jednoznačno utvrditi postoji li sustavni problem s izradom KS-a u određenoj zemlji ili pak loša kvaliteta takvih smjernica odražava problem specifičan za njihove radne skupine. Tek sveobuhvatna istraživanja reprezentativnog uzorka nacionalnih smjernica (svih, ili nasumičnog uzorka KS objavljenih u određenom vremenskom periodu) mogu utvrditi postojanje takvog sustavnog problema u zemlji. Veoma je mali broj takvih istraživanja nacionalnih smjernica. Ona pokazuju da zemlje u prosjeku proizvode smjernice konzistentne kvalitete, niske- (146-149) ili visokokvalitetne (150, 151) što upućuje na značajan učinak zemlje na kvalitetu nacionalnih KS. Tako su primjerice u Japanu, gdje proizvode visokokvalitetne smjernice povezali poboljšanje metodološke kvalitete smjernica s uvedenim promjenama u tzv. socijalnoj infrastrukturi vezano za KS-e tijekom posljednja dva desetljeća. Naime, uz vodstvo svog Ministarstva zdravstva prvo je objavljena prioritarna lista bolesti koje zahtjevaju KS, potom su poticana znanstvena društva na razvoj KS-a uz pruženu financijsku podršku, poticana je upotreba validiranog upitnika, a kasnije i japanskog priručnika za razvoj KS-a, održavaju se edukacijski programi za izradu kvalitetnih KS-a, osnovan je i nacionalni centar za nadzor izrade KS-a te na posljetku uključena su i stručna društva u ovaj proces izrade KS-a (150). Dok, istovremeno npr. u Meksiku ili Kini gdje ne postoji sustavno isplanirani proces izrade KS-a kontinuirano se proizvode niskokvalitetne smjernice (146, 152).

Brojne su studije istraživale podupiruće i ograničavajuće čimbenike u procesu implementacije KS, no čimbenici koji utječu na proces izrade smjernica nedovoljno su istraženi (153), osobito na nacionalnoj razini.

Zahvaljujući kvalitativnim studijama koje su proučavale korake u procesu izrade globalnih smjernica, otkriveno je više manjkavosti u procesu njihove izrade: smanjena snaga sinteze dokaza; izostavljanje transparentnog i upotrebljivog sažetka dokaza; nedostaci pri razmatranju dokaza: prilagođavanje ulaznih podataka tj. dokaza i mogućnosti sudionika radnih skupina da pravilno tumače dokaze; neprikladan odabir članova radnih skupina i sukobi interesa. Sve to, uz ostale čimbenike može pridonijeti nižoj kvaliteti KS-a (154). Na nacionalnoj razini provedeno je samo jedno istraživanje, i to u Indiji. Ova studija usredotočila se na izradu

specifičnih KS i otkrila nekoliko ograničavajućih čimbenika: stavovi prema korištenju dokaza, nedostatak poznavanja znanstvene metodologije, neadekvatna potpora države i financiranje izrade KS (155).

Malo je studija povezalo karakteristike globalnih ili nacionalnih KS-a s različitim kliničkih područja s njihovom metodološkom kvalitetom procjenjenom uz pomoć validiranog upitnika Alat za procjenu smjernica, istraživanja i vrednovanja II (AGREE II – *Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II instrument*) (156).

Burgers i suradnici proučili su ukupno 86 smjernica iz različitih kliničkih područja razvijenih od strane 62 različite organizacije iz 11 zemalja (10 europskih zemalja i Kanada), a koje su objavljene između 1992. i 1999. Smjernice su odabrane pretraživanjem bibliografskih baza podataka. Autori su otkrili povezanost kvalitete domene "Metodološka kvaliteta prikupljanja i sinteze dokaza" AGREE II upitnika s razinom zdravstvene zaštite (primarna/sekundarna/tercijarna/sve razine), opsegom zdravstvenih usluga (prevencija/dijagnostika/liječenje/kombinacija ovih postupaka) i izradom smjernice u okviru programa namijenjenog izradi KS (dio programa/nije dio programa) (157). Autori su primijetili da su smjernice izrađene pod nadzorom vladinih agencija u usporedbi s onima koje su izradila liječnička društva imale najviše ukupne ocjene u svim domenama, iako je statistička značajnost postignuta samo za domenu "Urednička neovisnost". Dodatno su uočili da vrijeme nije imalo utjecaja na kvalitetu AGREE II domena, osim u domeni "Jasnoća prezentacije zaključaka".

S druge strane, Alonso-Coello i suradnici su proveli pretraživanje literature u MEDLINE-u s ciljem identificiranja publikacija u kojima se procjenjuje kvaliteta KS-a uz pomoć AGREE upitnika (158). Pronašli su 42 pregledna rada koja su uključila ukupno 626 KS-a s različitim kliničkim temama, objavljene između 1980. i 2007. Otkrili su poboljšanje metodološke kvalitete tijekom vremena svih domena AGREE upitnika, osim domene "Urednička neovisnost". Također, značajno više ocjene su imale smjernice objavljene nakon 2003. u odnosu na one objavljene prije te godine u domenama "Djelokrug smjernice i njezin cilj", "Uključenost svih dionika u izradu smjernice" i "Jasnoća prezentacije". Smjernice razvijene u Sjevernoj Americi i Australiji imale su lošije ocjene u domenama "Djelokrug smjernice i njezin cilj" i "Jasnoća prezentacije" u odnosu na europske KS-e. U studiji su uočili i niže ocjene smjernica izrađenih od strane liječničkih društava u odnosu na smjernice izrađene od strane vlade i međunarodnih institucija u svim domenama, osim u domeni "Urednička neovisnost". Autori su zaključili kako usprkos poboljšanju kvalitete KS sudeći prema bodovima

ostvarenima na domenama AGREE upitnika, njihova ukupna kvaliteta je ostala umjerena do niska (158).

Konačno, Armstrong i suradnici proveli su pretraživanje literature u MEDLINE-u, EMBASE-u, *Web of Science Core Collection* i BIOSIS-u te identificirali studije koje su procjenjivale kvalitetu KS objavljenih između 1992. i 2014. uz pomoć AGREE II upitnika (159). Pronašli su 415 pojedinačnih KS različitih kliničkih disciplina te našli značajno poboljšanje njihove metodološke kvalitete tijekom vremena u svim domenama AGREE II upitnika (159). Udio smjernica preporučenih bez modifikacije, na temelju korištenog alata, je bio značajno veći nakon 2010 - za više od 20%. Smjernice izrađene pod vodstvom međunarodnih radnih skupina imale su značajno bolje rezultate u svim domenama validiranog upitnika. Ovaj pregledni rad Armstronga i suradnika utvrdio je poboljšanje kvalitete KS-a tijekom promatranog vremenskog razdoblja no, određena područja važna za metodološku kvalitetu ostala su nezadovoljavajuće niska (159).

Uz nekoliko iznimaka, studije koje su procjenjivale kvalitetu reprezentativnog uzorka nacionalnih KS-a nisu ispitivale čimbenike koji utječu na njihovu kvalitetu (146-148, 150, 160-163).

Većina pronađenih istraživanja pokazala su značajno povećanje broja KS tijekom vremena.

U Argentini, kvaliteta nacionalnih KS-a proizvedenih između 1994. i 2004. nije se promijenila tijekom vremena i nije bila povezana s načinom diseminacije smjernica (pisane/nepisane); razinom zdravstvene zaštite kojoj pripada organizacija uključena u izradu smjernice (makro - Ministarstvo zdravlja/mezo – pojedinačne zdravstvene organizacije ili udruženja zdravstvenih organizacija i zdravstvenog osiguranja/mikro - pojedinačni zdravstveni djelatnici); vrstom smjernice (prevencija/liječenje/dijagnostika); ili njenim djelokrugom (nacionalne/regionalne/lokalne) (149). Međutim, autori su pronašli da su bolje kvalitete bile KS izrađene od strane više skupina koje pripadaju najmanje dvjema različitim razinama zdravstvenog sustava (primarna/sekundarna/tercijarna), a bolje su bile smjernice namijenjene prevenciji nego dijagnostičke ili terapijske.

U Kini je tijekom vremena došlo do poboljšanja metodološke kvalitete publiciranih smjernica od 2014. do 2018., a smjernice bolje kvalitete su bile one koje su koristile GRADE sustav za ocjenjivanje dokaza i one koje su objavljivale izvore financiranja (152).

Konačno, u Japanu su analizirali 102 obnovljene od ukupno 373 smjernica objavljene u razdoblju od 2000. do 2014. (150). Usporedili su smjernice objavljene prije 2008. godine i iste te obnovljene i objavljene smjernice nakon 2008. Rezultati su pokazali porast broja smjernica iz godine u godinu, a metodološka kvaliteta tih smjernica je konzistentno rasla. Autori su u

publikaciji opisali nastale promjene u japanskoj tzv. socijalnoj infrastrukturi, za koje vjeruju da je uzrok poboljšanja kvalitete smjernica. Naime, od 2000. godine japansko Ministarstvo zdravstva potiče znanstvena društva na razvoj KS za najčešća klinička stanja, s tim da su prethodno objavili prioritetni popis bolesti. Od tada pružaju i financijsku podršku izradi KS. Od 2001. potiče se upotreba AGREE upitnika s ciljem poboljšanja izrade smjernica. Uz to, 2007. je objavljen i japanski priručnik za razvoj smjernica na nativnom jeziku kako bi se standardizirala i olakšala njihova izrada. Isti priručnik je obnovljen 2014. Održavaju se i tečajevi za izradu metodološki kvalitetnih KS, a utemeljen je i nacionalni centar koji nadzire izradu smjernica. Od nedavno su uključena i mnoga stručna društva u ovaj složeni proces nastajanja KS. Posljednje desetljeće svaku godinu u Japanu se objavljuje 30-40 KS bilo da su napisane *de novo* ili da su obnovljene smjernice.

Godine 2020. izašli su rezultati i australske studije Barkera i suradnika (151). Oni su analizirali 15 KS koje su koristile GRADE sustav ocjenjivanja dokaza i formiranja preporuka od ukupno 240 nacionalnih smjernica objavljenih između 2011. i 2018. Premda je malen broj australskih smjernica koristio GRADE sustav za ocjenjivanje dokaza, našli su povezanost upotrebe ovog sustava s boljom metodološkom kvalitetom smjernica.

Iako neke zemlje proizvode smjernice loše kvalitete, kako je zdravstveni sustav svake zemlje specifičan, potrebno je da svaka zemlja razvija vlastite nacionalne preporuke. Stoga je utvrđivanje čimbenika koji sustavno utječu na kvalitetu nacionalnih smjernica, a time i na kvalitetu zdravstvene zaštite u zemlji, od nacionalne, ali i globalne važnosti.

1.6 Kliničke smjernice u Europi

Procesi razvoja, implementacije, kontrole i ocjenjivanja KS-a unutar zemalja Europe nisu dovoljno istraženi što ograničava mogućnosti učenja iz iskustava drugih zemalja i poboljšanja kliničke prakse. Legido-Quigley i suradnici su 2012. proveli studiju o pet ključnih aspekata upotrebe KS u kliničkoj praksi (regulatorna osnova; razvoj; kontrola kvalitete; implementacija i evaluacija) u 29 zemalja Europske Unije, Norveškoj i Švicarskoj (164). Istraživanje su proveli na temelju objavljene i sive literature kao i informacija dobivenih iz upitnika ispunjenih u svim proučavanim zemljama od strane relevantnih osoba. Rezultati njihova istraživanja pokazali su da većina država u Europi ima svoje nacionalne, regionalne ili lokalne programe izrade KS-a koji međusobno nisu ujednačeni niti usporedivi. Nekoliko država ima veoma dobro organizirane mehanizme razvoja smjernica koji osiguravaju konzistentne i transparentne KS, a nasuprot njima su države koje tek započinju složenu evoluciju razvoja KS-a. Većina europskih država nema zakonske regulative za različite aspekte vezane uz KS-a, a smjernice nisu ni

pravno obvezujuće. To znači da liječnici ni ostalo zdravstveno osoblje za koje su pisane ne moraju slijediti smjernice ako ih smatraju neprihvatljivima u određenim situacijama.

Tri su kategorije zemalja ovisno o centralizaciji i opsegu nadzora organizacija koje izrađuju KS-e (164). Prvu skupinu čine zemlje u kojima jedna nacionalna agencija ima punu kontrolu nad razvojem, kontrolom i implementacijom smjernice. Druga skupina su zemlje s djelomično centraliziranim sustavom gdje je više različitih tijela/organizacija uključeno u ove procese uz jedno središnje tijelo koje sve nadzire. I u trećoj skupini zemalja nema odgovornih tijela niti središnjeg nadzora pa stoga profesionalna (stručna) društva uglavnom neplanski razvijaju smjernice. Primjer zemlje s centraliziranim sustavom izrade KS-a je Engleska. Ona ima svoj nacionalni, u potpunosti funkcionalan i neovisan institut NICE osnovan od strane Ministarstva zdravstva. Cilj ovog instituta je razvoj kvalitetnih KS kako bi se smanjile varijacije u dostupnosti i kvaliteti zdravstvene skrbi diljem zemlje, kako u javnom tako i u privatnom sektoru. Sličan sustav je utvrđen i u drugim regijama unutar Ujedinjenog Kraljevstva kao što je primjerice Škotska, te u Finskoj, Estoniji, Luksemburgu i Norveškoj. U djelomično centraliziranim zemljama kao što je Njemačka, izrada KS je nadgledana od strane jedne organizacije, a same smjernice izrađuju profesionalna društva. Nekolicina zemalja pak, ima sustav u kojima i središnje tijelo i profesionalna društva usporedno izrađuju KS. Takvi uzusi postoje u Austriji, Italiji, Danskoj, Francuskoj i Norveškoj. U zemljama treće skupine šarolika su iskustva. U Belgiji smjernice nastaju zahvaljujući udrugama liječnika, središtima za EBM kao i mrežnom centru za KS-e (EBMPracticeNet od engl. *Evidence Based Medicine practice Net*). U Grčkoj svi postupci razvoja KS-a ovise o trudu pojedinih zdravstvenih djelatnika. U Sloveniji i Poljskoj uglavnom smjernice pišu stručna društva. U Irskoj se najčešće koriste mehanizmom prilagođavanja tuđih KS-a.

Legido-Quigley sa svojim suradnicima dalje je utvrdila kako najčešće zemlje koje imaju dugogodišnju tradiciju razvoja KS-a imaju i uspostavljene mehanizme za osiguranje njihove kvalitete (164). Postoje naime države, gdje se redovito u cilju nadzora koristi AGREE instrument (Engleska, Norveška); potom su tu zemlje u kojima nije propisana provjera kvalitete, ali se koristi AGREE instrument u slučaju potrebe za procjenom KS (Danska, Belgija, Švicarska, Španjolska); zemlje poput Njemačke, Irske, Austrije, Nizozemske upotrebljavaju prilagođene verzije AGREE-a ili pak neke druge instrumente i na posljertku većina europskih zemalja nema propisanih formalnih procesa za procjenu kvalitete KS-a (164).

O implementaciji KS-a u svakodnevnoj kliničkoj praksi diljem Europe nema pouzdanih sustavnih podataka osim iz navedene studije (164). Poznato je da je u Njemačkoj implementacija KS-a obvezna kada osiguravajuća društva financiraju dijagnostičke i terapijske

postupke, a postoji i agencija koja nadzire kvalitetu dokaza tih smjernica. U Italiji primjena smjernica nije obvezna, ali postoji obveza upotrebe KS-a za infektivne bolesti i medicinu rada.

Različite zemlje različitim pristupima pokušavaju potaknuti implementaciju svojih KS. Tako se implementacija često potpomaže informacijskom tehnologijom (IT od engl. *Information technology*). Većina KS je dostupna na web stranicama organizacija ili društava koja ih razvijaju s tim, da postoje web stranice za profesionalce i za pacijente. Institucija NICE na nacionalnoj i lokalnoj razini potiče prijenos znanja liječnicima i drugim stručnjacima u zdravstvu, održava različite oblike edukacije i praktične tečajeve. Za svaku smjernicu imaju specifične alate kojima olakšavaju provedbu KS. U Švedskoj je nekoliko alata kojima se olakšava implementacija smjernica: publikacije, edukacijski materijali, konferencije, IT aplikacije, intervencije na razini zdravstvenih organizacija ali i svakom registriranom liječniku se šalju nove i obnovljene smjernice. U Finskoj i Belgiji postoji program *Evidence-Based Medicine electronic Decision Support* (EBMeDS) integriran sa smjericama. Ova integracija omogućava pristup odgovarajućoj KS iz elektroničkog kartona pacijenata, tj. odgovarajuća smjernica se otvara ovisno o zdravstvenom stanju i potrebama pacijenta. Ponegdje, npr. u Njemačkoj, Danskoj i Velikoj Britaniji upotreba KS se i financijski stimulira (164).

1.7 Povijest izrade kliničkih smjernica u Hrvatskoj

U Republici Hrvatskoj (RH) ne postoji stručno nacionalno tijelo koje nadzire razvoj KS, a prvenstveno ih izrađuju stručna medicinska društva unutar Hrvatskog liječničkog zbora (HLZ). HLZ je osnovan 1874. u cilju unapređenja zdravstvene zaštite, stručnog i znanstvenog rada te njegovanja etike u liječništvu i zaštite staleških interesa. Sastoji se od dobrovoljno učlanjenih više od 10 000 liječnika različitih specijalnosti i subspecijalnosti unutar 163 stručnih društava i 26 podružnica diljem Hrvatske (165). Uz podršku HLZ-a osnovan je Medicinski fakultet u Zagrebu, Akademija medicinskih znanosti Hrvatske i Hrvatska liječnička komora (HLK). Od 1992. je član *World Medical Association* (WMA), a od veljače 1993. je postao punopravnim članom *European Forum of Medical Associations* (EFMA). Ova institucija je primljena 1996. i za pridruženog člana *Union Européenne des médecins spécialistes* (UEMS), savjetodavnog tijela Europske komisije (166). Tijekom protekla dva desetljeća stručna društva HLZ-a objavljuju KS iz različitih kliničkih područja u službenom recenziranom dvomjesečnom časopisu utemeljenom 1877. godine: "Liječnički vjesnik". Prvi put, prema dostupnoj arhivi "Liječničkog vjesnika", temu smjernica u Hrvatskoj spominje liječnik Mile Budak u svom članku o dijagnosticiranju srčanih bolesti 1935. godine (167). Slovenski liječnik Vid Grošelj pak, 1958. u časopisu HLZ-a, daje detaljne smjernice za liječenje šećerne bolesti koje svojom

formom slične današnjim suvremenim smjernicama (168). Od 2004. objavljuju se suvremene hrvatske KS temeljene na EBM-u. Najčešće su im u fokusu teme iz interne medicine, infektologije i onkologije. No, već 2008., Zvonko Rumboldt govori o nedostacima hrvatskih KS-a (169), koji se vremenom ne razrješavaju (170). Osim navođenja nedostataka, autor je predložio i postupke za podizanje svrhovitosti smjernica. U prvom redu navodi potrebu za obnavljanjem KS-a i njihovom jasnoćom, usuglašavanjem i iznošenjem jedinstvenog stajališta stručnih društava na osnovu isključivo čvrstih znanstvenih dokaza, jasnim isticanjem sukoba interesa autora te na posljetku potrebu za uključivanjem liječnika različitih specijalnosti kao i predstavnika pacijenata (170). Svjesni poteškoća koje postoje u izradi smjernica multidisciplinarni tim je izradio alat za provjeru kvalitete objavljenih KS (*RIGHT* od engl. *Reporting Items for practice Guidelines in Healthcare Checklist*) koji je preveden i objavljen u "Liječničkom Vjesniku" (171).

Navedeno ukazuje na svjesnost o značenju KS među liječnicima. No, problem je i to što među stručnim hrvatskim društvima koja izrađuju KS ne postoji koordinacija, ne postoji ni financijska državna potpora niti neki drugi oblik potpore s ciljem izrade što kvalitetnijih KS-a.

U Hrvatskoj do sada nije provedeno sustavno istraživanje nacionalnih smjernica. No, Tudor sa suradnicima je analizirala sedam hrvatskih neuroloških smjernica, koje su objavljene do 2012. koristeći se validiranim AGREE II upitnikom za ocjenu metodološke kvalitete i transparentnosti smjernica. Izvijestili su da smjernice uglavnom nisu bile strukturirane i da su loše metodološke kvalitete, a posebice su bili loši rezultati vezano uz domene: "Primjenjivost smjernice", "Urednička neovisnost" i "Uključenost svih dionika u izradu smjernice" (172). Tokalić i suradnici utvrdili su neadekvatno izvještavanje o 24 uparene hrvatske i međunarodne KS objavljene između 2014. i 2016. godine koristeći *RIGHT* upitnik (173). Zaključili su da su hrvatske i europske KS imale nedostatne razine izvještavanja u pojedinim ključnim dijelovima smjernica, poglavito o prijenosu dokaza u kliničke preporuke.

2. CILJEVI I HIPOTEZE

2.1 Ciljevi istraživanja

Cilj 1 istraživanja je ispitati metodološku kvalitetu i transparentnost hrvatskih KS-a korištenjem validiranog alata.

Cilj 2 istraživanja je analizom dobivenih podataka na validiranom AGREE II upitniku procijeniti izvedbu hrvatskih stručnjaka u izradi metodološki kvalitetnih KS-a, korištenjem praga od 60% za ukupnu ocjenu smjernica i ocjenu domena te procijeniti poboljšava li se metodološka kvaliteta i transparentnost domena tijekom promatranog razdoblja.

Cilj 3 istraživanja je identificirati ključne elemente te izvedbe koje bi trebalo unaprijediti kako bi se izradom visokokvalitetnih KS-a potpomoglo pružanje kvalitetnijih zdravstvenih usluga u zemlji.

Cilj 4 istraživanja je utvrditi čimbenike povezane s ocjenom kvalitete hrvatskih smjernica i to kroz dvije linije istraživanja: kvantitativno istraživanje u kojem će se ispitati povezanost karakteristika KS s njihovim bodovima ostvarenima na AGREE II ljestvici te kvalitativno istraživanje u kojem će se čimbenici značajni za kvalitetu smjernica identificirati u raspravama s dionicima unutar fokus grupa koje uključuju i stručnjake koji su hrvatske smjernice razvijali.

Cilj 5 je usporediti rezultate hrvatskih smjernica ostvarene na domenama AGREE II upitnika s rezultatima nacionalnih smjernica drugih zemalja.

3.2 Hipoteze istraživanja

1. Metodološka kvaliteta i transparentnost hrvatskih kliničkih smjernica nije zadovoljavajuća – ocjena kvalitete uz pomoć validiranog AGREE II upitnika je niža od 60%.
2. S vremenom se metodološka kvaliteta i transparentnost hrvatskih KS poboljšava.
3. Metodološka kvaliteta i transparentnost smjernica čiju su izradu vodila medicinska društva bolja je od kvalitete smjernica koje su izradile radne skupine vođene od strane Ministarstva zdravstva ili pak neslužbene radne skupine vođene od drugih organizacija ili skupina pojedinaca¹.
4. Nedostatno znanje o metodologiji izrade smjernica percipira se među stručnjacima koji izrađuju hrvatske smjernice kao jedan od glavnih uzroka njihove nezadovoljavajuće kvalitete.

¹ Između tako definiranih skupina nema preklapanja budući da se kategorizacija u skupine određuje prema tome tko vodi izradu smjernice, a ne prema tome tko ju moguće podupire.

5. Zemlje koje u prosjeku proizvode smjernice niske kvalitete imaju slične rezultate na domenama AGREE II upitnika: imaju prihvatljivu kvalitetu za domene "Djelokrug smjernice i njezin cilj" te "Jasnoća prezentacije zaključaka" kao i vrlo nisku kvalitetu domena "Metodološka kvaliteta prikupljanja i sinteze dokaza" te "Primjenjivost smjernice".

3. METODE I MATERIJALI

3.1 Ispitanici i materijali

Tim ocjenjivača hrvatskih KS-a uključivao je četiri neovisna stručnjaka, u skladu s preporukama AGREE II. Ocjenjivači su imali različite ekspertize iz područja medicine i znanstvene metodologije medicinskih istraživanja. Također, svi su dobro poznavali engleski jezik tako da nije bilo potrebno prevoditi izvorne upitnike korištene u istraživanju. U istraživanju su se analizirale sve hrvatske KS objavljene od 2004. do 2017. od strane HLZ-a, iz svih kliničkih područja u službenom časopisu "Liječnički vjesnik" (174) koji je u tiskanom obliku, a postoji i on-line pristup arhivi "Liječničkog vjesnika" (175).

Vezano uz kvalitativnu liniju istraživanja, sudionici fokus grupa su izabrani iz skupine dionika u procesu izrade i implementacije KS-a te su uključivali liječnike – članove radnih skupina za izradu smjernica od kojih su neki bili i predstavnici stručnih društava HLZ-a te voditelji bolničkih odjela, ali i korisnike smjernica uključene u provođenje zdravstvenih politika kao što su liječnici pročelnici bolničkih odjela te stručnjaci iz Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (HZZO). Među njima je bilo liječnika iz primarne, sekundarne i tercijarne zdravstvene zaštite i jedan liječnik stomatolog. Sudionici su pozvani na dobrovoljni razgovor pozivom licem u lice, telefonski ili porukom upućenom elektronskom poštom. Svi sudionici su dali pismeni informirani pristanak prije sudjelovanja u razgovorima koji je uključivao pristanak za objavljivanje anonimnih citata sudionika. Učestvovanje u fokus grupama je bilo dobrovoljno i svaki sudionik je mogao odustati od istraživanja u bilo kojem trenutku. Ukupno je sudjelovalo 11 ispitanika u dvije fokus grupe. Sudionici su izabrani s točno određenom namjerom da predstavljaju dionike u procesima izrade i implementacije KS-a jer je smatrano da su njihova mišljenja i perspektive važni za ciljeve istraživanja. U jednoj grupi je bilo šest sudionika, a pet u drugoj.

Konačno, da bi se pronašle slične studije u kojima je analiziran reprezentativni uzorak nacionalnih smjernica AGREE II alatom širom svijeta provedena je sustavna pretraga literature u bibliografskoj bazi znanstvenih radova iz područja biomedicine (PubMed od engl. *Public/Publisher* MEDLINE) (Dodatak, Prilog 3).

3.2 Upitnici

Za ovo istraživanje koristila su se dva validirana upitnika za utvrđivanje metodološke kvalitete i transparentnosti kliničkih smjernica s ciljem kontrole konzistentnosti procjene.

3.2.1 Upitnik AGREE II

Međunarodni tim stručnjaka iz 13 zemalja razvio je instrument tj. upitnik za procjenu metodološke kvalitete i transparentnosti kliničkih smjernica tzv. Alat za procjenu smjernica, istraživanja i vrednovanja (AGREE od engl. *Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation instrument*) (Dodatak, Prilog 1), kako bi korisnici lakše prepoznali i odabrali vjerodostojnu KS-u (176). Izvorni AGREE dokument objavljen je 2003., a revidirana i ažurirana inačica tzv. AGREE II 2009. AGREE II dokument preveden je na više desetaka jezika, a mnoge međunarodne organizacije prihvatile su AGREE II upitnik kao strukturnu osnovu za izradu KS-a kao i za prilagodbu svojih obrazovnih programa. AGREE II upitnik se sastoji od 23 izjave organizirane unutar šest domena, a na kraju slijedi opća ocjena smjernica. Domene upitnika su: 1. "Djelokrug smjernice i njezin cilj", 2. "Uključenost svih dionika u izradu smjernice", 3. "Metodološka kvaliteta prikupljanja i sinteze dokaza", 4. "Jasnoća prezentacije zaključaka" 5. "Primjenjivost smjernice" i 6. "Urednička neovisnost". AGREE II dokument uključuje i korisnički priručnik koji sadrži sve potrebne upute za korištenje upitnika (156). Na 23 ponuđene izjave predviđeno je odgovaranje zaokruživanjem broja od jedan do sedam (1 - uopće se ne slažem do 7 - u potpunosti se slažem). U korisničkom priručniku stoje detaljne upute kako procjenjivati svaku pojedinačnu stavku. Opća procjena smjernice (24. izjava) uključuje ukupnu ocjenu kvalitete smjernice od jedan do sedam (1 – najniža moguća kvaliteta smjernice do 7 – najviša moguća kvaliteta smjernice) te konačnu preporuku za buduću primjenu smjernice u praksi na što su mogući odgovori: "Da", "Da, uz potrebne izmjene" i "Ne". Preporuka je da smjernicu procjenjuju AGREE II instrumentom barem dva ocjenjivača, a najbolje četiri (156, 176). Na temelju danih ocjena, prosječni rezultat domene, u rasponu od 0 do 100 %, izračunava se za svaku od šest domena za smjernicu. Isto se izračunava i za ukupnu ocjenu kvalitete smjernice.

3.2.2 Upitnik iCAHE

Obzirom na uobičajeni nedostatak vremena kliničara, tvoraca zdravstvene politike, rukovoditelja zdravstvenih ustanova/jedinica i ostalih koji se služe KS-ama, znanstvenici iz Međunarodnog centra za udružene zdravstvene dokaze (iCAHE od engl. *International Centre for Allied Health Evidence*), iz *School of Health Sciences University of South Australia* osmislili su kraći i jednostavniji upitnik za procjenu metodološke kvalitete KS-a tzv. iCAHE

Guideline Quality Checklist (Dodatak, Prilog 2) (177). Procjenjivanje smjernica pomoću iCAHE upitnika ne zahtijeva posebnu edukaciju niti dolazi s opširnim uputama za korisnike. Dovoljno je pročitati izvorni znanstveni rad o iCAHE upitniku koji se sastoji od popisa ocjenjivačkih elemenata prikazanih na jednoj stranici A4 formata (177). iCAHE je instrument za ocjenu kvalitete smjernice koji za razliku od AGREE II instrumenta zahtijeva samo jednog ocjenjivača (156, 177). Sastoji se od 14 izjava važnih za oblikovanje smjernice, a koje su razvrstane u šest domena: 1. "Dostupnost", 2. "Datumi", 3. "Temeljni dokazi", 4. "Autori smjernice", 5. "Svrha smjernice i njeni korisnici" te 6. "Jednostavnost korištenja". Ocjenjivač procjenjuje istinitost tvrdnje s "Da" (ako u tekstu smjernice postoje dokazi za to) ili "Ne" (ako ne postoje dokazi za tu tvrdnju). "Da" nosi jedan bod, a "Ne" 0 bodova. Ukupni zbroj svih "Da" odgovora podijeli se s najvećim mogućim brojem bodova (tj. 14) i dobije se postotak ukupne ocjene kvalitete procjenjivane smjernice (177). iCAHE instrument može se koristiti kao podsjetnik pri oblikovanju KS-a ili za procjenu kvalitete smjernice.

3.3 Postupci

3.3.1 Procjena kvalitete hrvatskih smjernica

Prije procjenjivanja KS-a ocjenjivači su proučili paket AGREE II i upoznali se s upotrebom iCAHE instrumenta. U svom istraživanju autori AGREE II instrumenta su pokazali da je takav način edukacije jednako uspješan kao i složenije edukacije (178).

Prije provedbe samog istraživanja provedena je pilot studija u kojoj su ocjenjivači procijenili hrvatski prijevod međunarodne smjernice uz pomoć AGREE II upitnika: "Smjernice Europske federacije neuroloških društava (EFNS od engl. *European Federation of Neurological Societies*) za farmakološko liječenje neuropatske boli". Ova smjernica prihvaćena je od strane Hrvatskog društva za liječenje boli Hrvatskog liječničkog zbora 2009. Nakon ocjenjivanja smjernice, analizirani su rezultati pilot studije, identificirana i raspravljena odstupanja te pojašnjene nejasnoće.

Kako redosljed ocjenjivanja smjernice ne bi utjecao na njenu ocjenu, redosljed kojim su procijenjene smjernice kao i redosljed primjene upitnika po pojedinoj smjernici bio je randomiziran matematičkom tehnikom permutacije (za redosljed smjernice) te generiranja slučajnih brojeva (za redosljed upitnika). Potom su ocjenjivači zadanim redosljedom procjenjivali objavljene KS-e validiranim upitnicima AGREE II i iCAHE.

3.3.2 Fokus grupe

Cilj fokus grupa je bio istražiti razumiju li stručnjaci koji sudjeluju u izradi i implementaciji smjernica smisao i postupak izrade samih smjernica te na koji način oni očekuju da im KS-e pomognu pri donošenju odluka u radu s bolesnicima. Protokol za provođenje fokus grupa isplaniran je prema smjericama za kvalitativna istraživanja – COREQ (od engl. *Consolidated criteria for reporting qualitative research*) (179), a sastojao se od uvoda, općih pitanja i ključnih pitanja.

Fokus grupe je vodila iskusna osoba u kvalitativnim istraživanjima. Na početku razgovora voditelj je predstavio protokol fokus grupa. Uvodni dio je uključivao predstavljanje, tehničke upute (o snimanju) te svrhu i cilj istraživanja. Glavni dio je vođen unaprijed pripremljenim "uvodnim" pitanjem: "U čemu je važnost KS-a u zdravstvu RH?" Slijedila su ključna pitanja:

2. Kakvo je trenutno stanje u vezi KS-a u zdravstvu RH?
3. Koje su prepreke za implementaciju (primjenu) KS-a u zdravstvu RH?
4. Kako bi se implementacija (primjena) KS-a mogla poboljšati?

Sudionici su u početku pojedinačno odgovarali voditelju na pitanja, ali on ih je usmjeravao i vodio u daljnju međusobnu raspravu podpitanjima ostvarujući dobru interakciju jednih s drugima. Grupna interakcija potakla je ispitanike na promišljanje i razjašnjavanje pojedinačnih i zajedničkih perspektiva, davali su objašnjenja, svoja viđenja i informacije o temi razgovora. Voditelj je bio neutralan u razgovorima. Ukupno su provedene dvije fokus grupe, pri čemu je broj sudionika bio dovoljan za identificiranje većine tema (180). Naime, Guest i suradnici su pokazali da se više od 80% tema u kvalitativnim studijama može identificirati u dvije do tri fokusne grupe.

Rasprave fokus grupa su trajale sat i pol u Laboratoriju za psihologijska istraživanja Hrvatskog Katoličkog Sveučilišta u Zagrebu, snimljene su te su napravljeni transkripti.

3.3.3 *Usporedba s drugim zemljama - pretraživanje baza podataka*

U ovu analizu su uključene studije koje su: a) koristile reprezentativni uzorak KS-a za procjenu metodološke kvalitete nacionalnih smjernica, b) procijenile ovu kvalitetu standardiziranim rezultatima domena AGREE II instrumenta i c) prijavile rezultate za sve domene. To znači da su isključene studije koje su ispitivale nacionalne KS-e za određenu podskupinu bolesti ili koje su prikupile nacionalne KS-e objavljene unutar samo jedne godine budući je takav period smatran prekratkim da bi osigurao reprezentativan uzorak. Nadalje, razdoblje objavljivanja KS-a ispitanih u studiji moralo je uključiti recentne godine; u usporedbu su uključene studije objavljene u posljednjih deset godina (od 2012. godine nadalje).

Dana 25. srpnja 2022. pretražen je MEDLINE pomoću filtra za pretraživanje putem sučelja PubMed (Dodatak, Prilog 3). Dobiveno je ukupno 209 zapisa i identificirano deset studija nakon primjene gore navedenih kriterija uključivanja i isključivanja. Nakon čitanja cjelovitih tekstova prikupljenih studija, jedna studija iz Japana (181) je naknadno isključena jer su ispitivani samo podskupovi smjernica temeljenih na sustavnim pregledima.

3.4 Analiza podataka

3.4.1 Procjena kvalitete krvatskih smjernica

Ukupna ocjena i ocjene domena iz AGREE II upitnika o metodološkoj kvaliteti i transparentnosti KS-a kao i ukupna ocjena na 14 izjava iCAHE upitnika prikazane su kao numeričke varijable i statistički su obrađene. Sve navedene ocjene su izražene u postotku maksimalnog broja bodova na ljestvici (176, 177).

Za opis razdiobe kategorijskih podataka korišteni su apsolutni brojevi i postotci, dok su ovisno o normalnosti razdiobe, kvantitativni podatci opisani medijanom i interkvartilnim rasponom ili pak aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom. Prilikom usporedbe bodova ostvarenih na različitim domenama AGREE II alata zaključak o statističkoj značajnosti je izveden iz 95% raspona pouzdanosti (CI od engl. *Confidence Interval*), a takav rezultat je poduprt rezultatima odgovarajućeg statističkog testa.

Kod usporedbe rezultata između AGREE II i iCAHE upitnika proveden je t-test za zavisne uzorke.

U analizi je i korištena višestruka linearna regresija kako bi utvrdili one karakteristike smjernica koje su odrednice kvalitete smjernica. Kao zavisnu varijablu u ovim modelima korišten je postotak bodova ostvaren na upitniku (za cjelokupnu smjernicu ili pak za pojedinu domenu), a kao nezavisna varijabla u modelima korišten je: sastav radne skupine i tematika smjernice (nominalne varijable) te vrijeme publikacije (kvantitativna varijabla). Također su provedene i jednostavne regresijske analize.

Upotrijebljen je statistički program Softver SPSS 24.0 (IBM Corp, Armonk, NY). Svi testovi su bili dvosmjerni, a statistički značajnim je smatran $P < 0,05$.

3.4.2 Fokus grupe

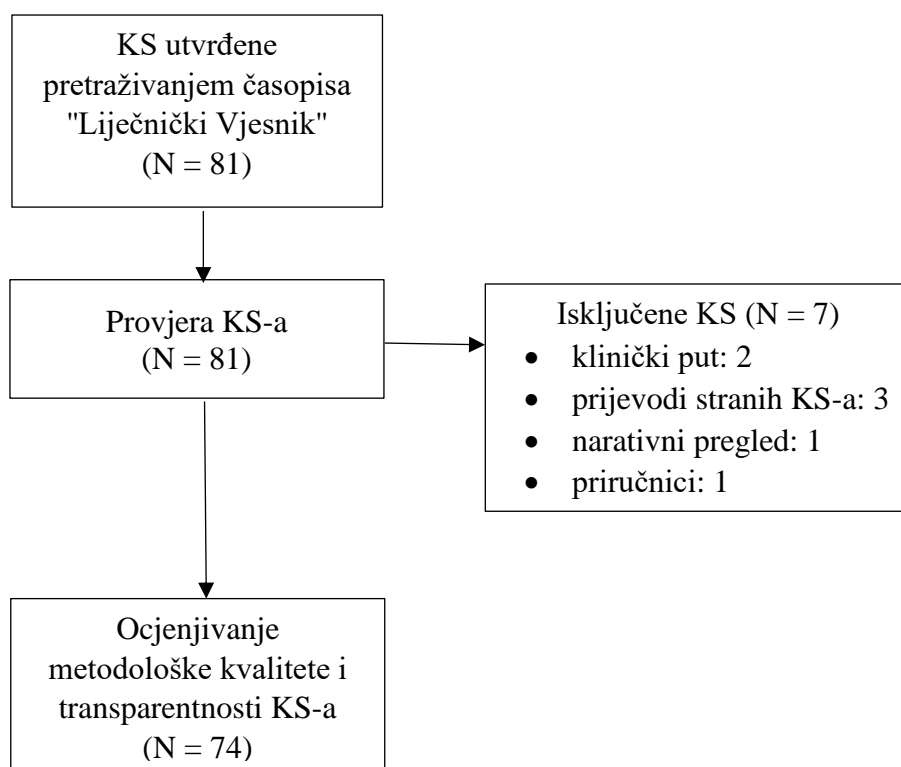
Analiza razgovora u fokus grupama s dionicima o stavovima i načinu postupanja s KS-om u praksi je bila kvalitativna s nominalnim sekundarnim mjerama ishoda. Dva su nezavisna istraživača napravila kvalitativnu analizu transkripata korištenjem pristupa "grounded theory" (182). Svaki pojedinačni dio je bio kodiran u jednu od četiri početne kategorije koje predstavljaju četiri pitanja postavljena objema grupama. Istraživači su koristili iterativni proces za čitanje odgovora, otvoreno kodiranje i stalnu usporedbu za generiranje tema i obrazaca. Svaka kategorija je analizirana zasebno. Svaki odgovor unutar kategorije je kodiran i u manje skupine specifičnih obilježja. Sudionici fokus grupa u razgovoru su se stalno vraćali na probleme s ciljem boljeg argumentiranja i definiranja te su navodili primjere iz svakodnevnog rada. Svi problemi proizašli iz rasprave su uvršteni u analizu te je tematskom analizom

proizašlo pet tema vezanih uz: značenje KS-a, njihovu definiciju i svrhu, izradu KS-a, trenutno stanje vezano uz KS-e u Hrvatskoj te podupiruće i ograničavajuće čimbenike implementacije.

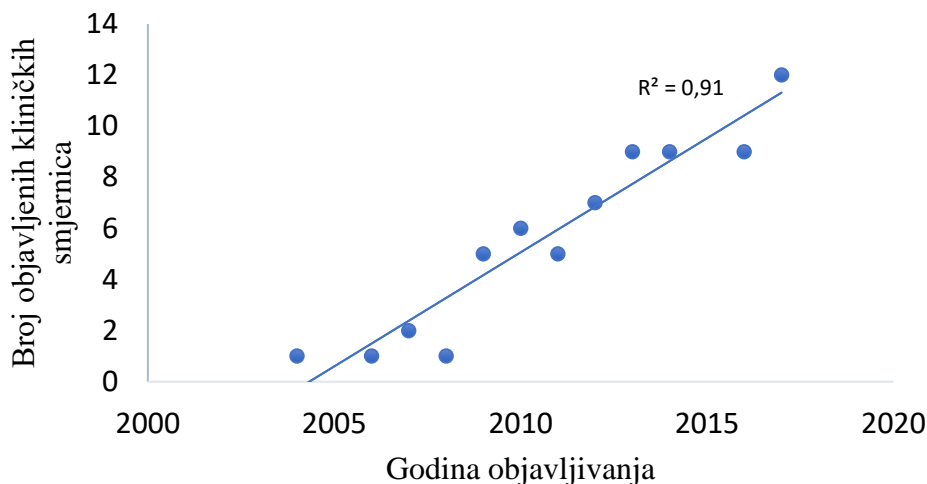
4. REZULTATI

4.1 Hrvatske smjernice od 2004. do 2017. - opis

U "Liječničkom Vjesniku", od siječnja 2004. do prosinca 2017., ukupno je objavljena 81 KS-a. Prikupljene KS za koje je procijenjeno da nisu KS-e u punom smislu te riječi i one za koje je utvrđeno da su isključivo prijevodi stranih KS-a, isključene su iz studije budući da takvi dokumenti ne odražavaju znanja hrvatskih stručnjaka (Slika 1). Popis 74 hrvatskih KS uključenih u ovo istraživanje nalazi se u Dodatku (Prilog 4). Broj objavljenih smjernica je linearno rastao tijekom vremena (Slika 2), od jedne (1%) u 2004. do 12 (16%) objavljenih u 2017. ($R^2=91\%$, $P<0,001$).



Slika 1. Dijagram tijeka za procjene metodološke kvalitete i transparentnosti hrvatskih kliničkih smjernica.

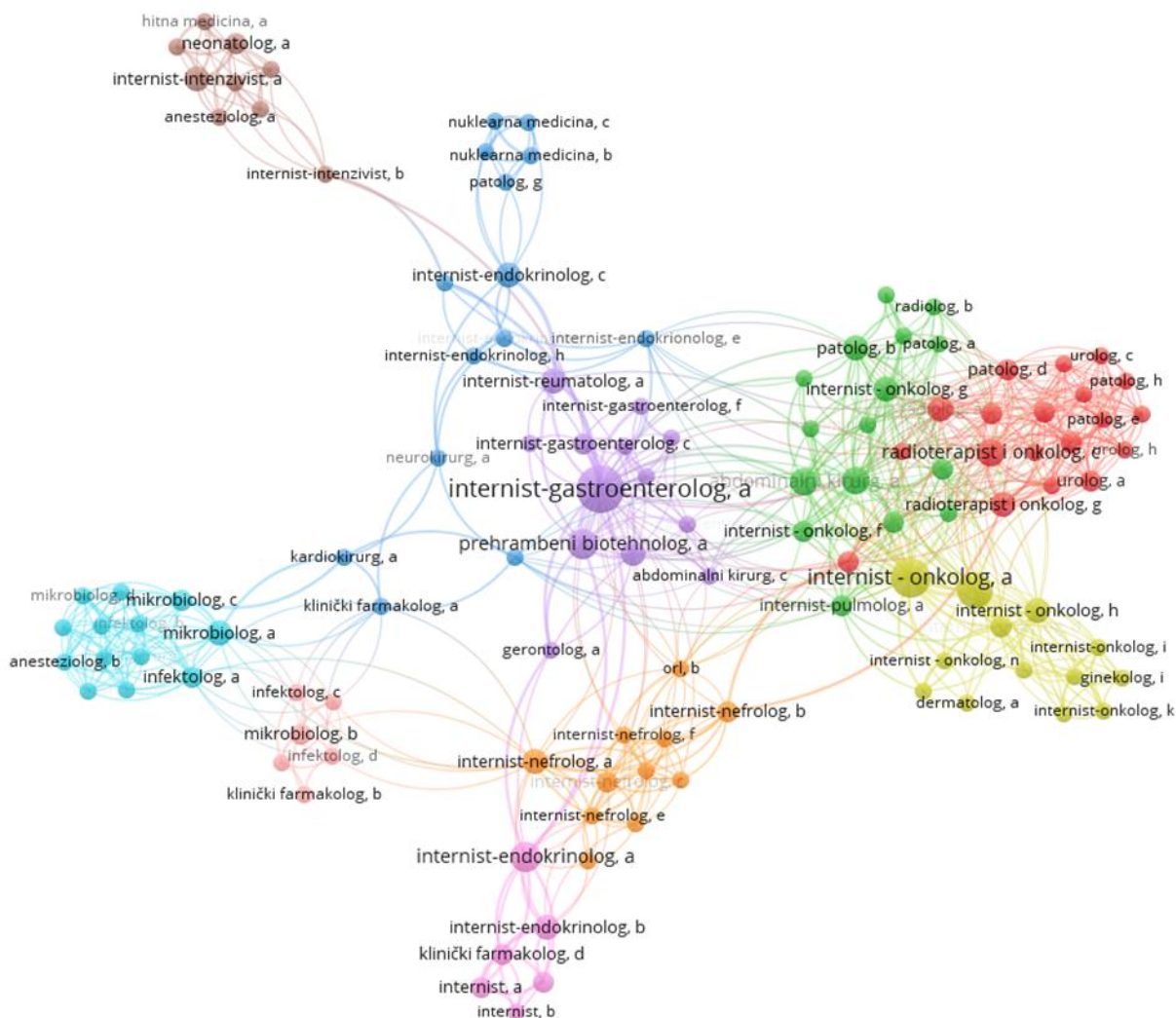


Slika 2. Broj objavljenih kliničkih smjernica u Hrvatskoj, od 2004. do 2017.

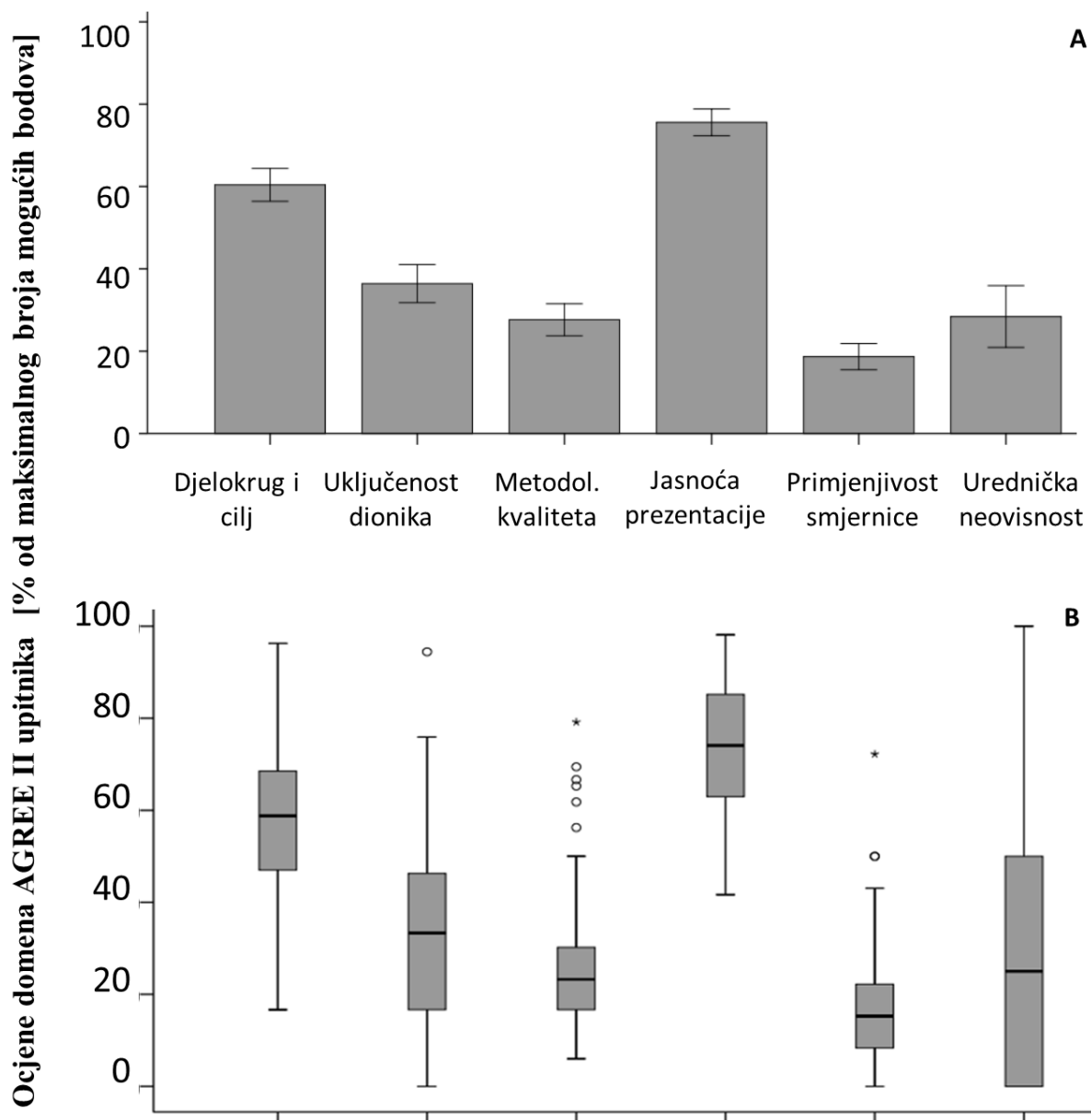
Tijela odgovorna za izradu smjernica uključivala su uglavnom stručna medicinska društva HLZ-a (dalje: stručna društva; 60 KS ili 81%), vladu (5 KS ili 7%), neslužbene radne skupine medicinskih stručnjaka dobrovoljaca (8 KS ili 11%) koje su u nekim slučajevima bile potpomognute stručnim društvima HLZ-a, te u jednom slučaju (1%) udrugu pacijenata koju su poduprli vlada i HLZ. Pet od 163 registriranih stručnih društava HLZ-a: dva različita onkološka društva te društva za gastroenterologiju, urologiju i kliničku prehranu sudjelovala su u razvoju gotovo polovice hrvatskih KS-a (32 KS ili 43%). Slikovni prikaz autorstva hrvatskih KS-a pokazuje snažnu umreženost sa samo 10 grozdova podataka, te nekoliko snažno međusobno povezanih autora i njihovu povezanost s drugim grozdovima (Slika 3). Autori prikazani na Slici 3 su identificirani prema specijalnosti i indeksnom slovu iza zareza koji zajedno određuju pojedinog autora. Veličina kruga odražava broj KS-a (≥ 2) koje je objavila pojedina osoba.

Najčešća tema među 74 KS-e bile su novotvorine (28 KS ili 38%), zatim su slijedila endokrinološka stanja (6 KS ili 8%) i zarazne (6 KS ili 8%) te metaboličke bolesti (4 KS ili 5%). Najčešće korištene riječi upotrijebljene u naslovima hrvatskih kliničkih smjernica prikazane su na Slici 4. Većina KS bavila se liječenjem i dijagnostičkim postupcima, dok se samo osam KS (11%) bavilo prevencijom. Niti jedna KS nije bila usmjerena na zdravstvene probleme djece. Također, niti jedna smjernica nije bila namijenjena pacijentima.

Za sedam KS-a (9%) planirano je njihovo obnavljanje u razdoblju od tri ili pet godina ili u slučaju objave novih znanstvenih spoznaja. No, tek je jedna smjernica, početno objavljena 2011. ujedno i obnovljena 2017., a u toj novoj, obnovljenoj smjernici, nije navedeno planira li se novo obnavljanje. Uz to, smjernice objavljene do 2012. godine, u kojima je navedeno da će se obnavljati svakih pet godina, u promatranom razdoblju nisu stvarno obnovljene ($N = 6$).



Slika 3. Slikovni prikaz povezanosti autora 74 hrvatske kliničke smjernice obzirom na broj smjernica koji su zajedno objavili od 2004. do 2017. (649 jedinstvenih autora, medijan — 11 autora po smjernici).



Slika 5. Razdioba ocjena svih šest AGREE II domena 74 hrvatskih kliničkih smjernica objavljenih od 2004. do 2017.: A) Prosječne vrijednosti ocjena domena i njihovi 95% rasponi pouzdanosti. Rezultati se značajno razlikuju kada se 95% rasponi pouzdanosti ne preklapaju, B) Razdiobe ocjena domena prikazane dijagramima pravokutnika ili brkatim kutijama (engl. *box and whisker plot*).

Konačne ocjene kvalitete 74 hrvatskih KS-a na ljestvici od 1 do 7 uglavnom su bile loše do umjerene (76% KS dobilo je do četiri boda) (Tablica 1). Od razmatranih KS-a, 31 nije preporučena (42% KS), 38 smjernica je preporučeno s izmjenama (51%), a samo pet ih je preporučeno za korištenje u kliničkoj praksi (7%).

Tablica 1. Konačne ocjene 74 hrvatske kliničke smjernice objavljene od 2004. do 2017., sukladno AGREE II upitniku (bodovna ljestvica od 1 do 7).

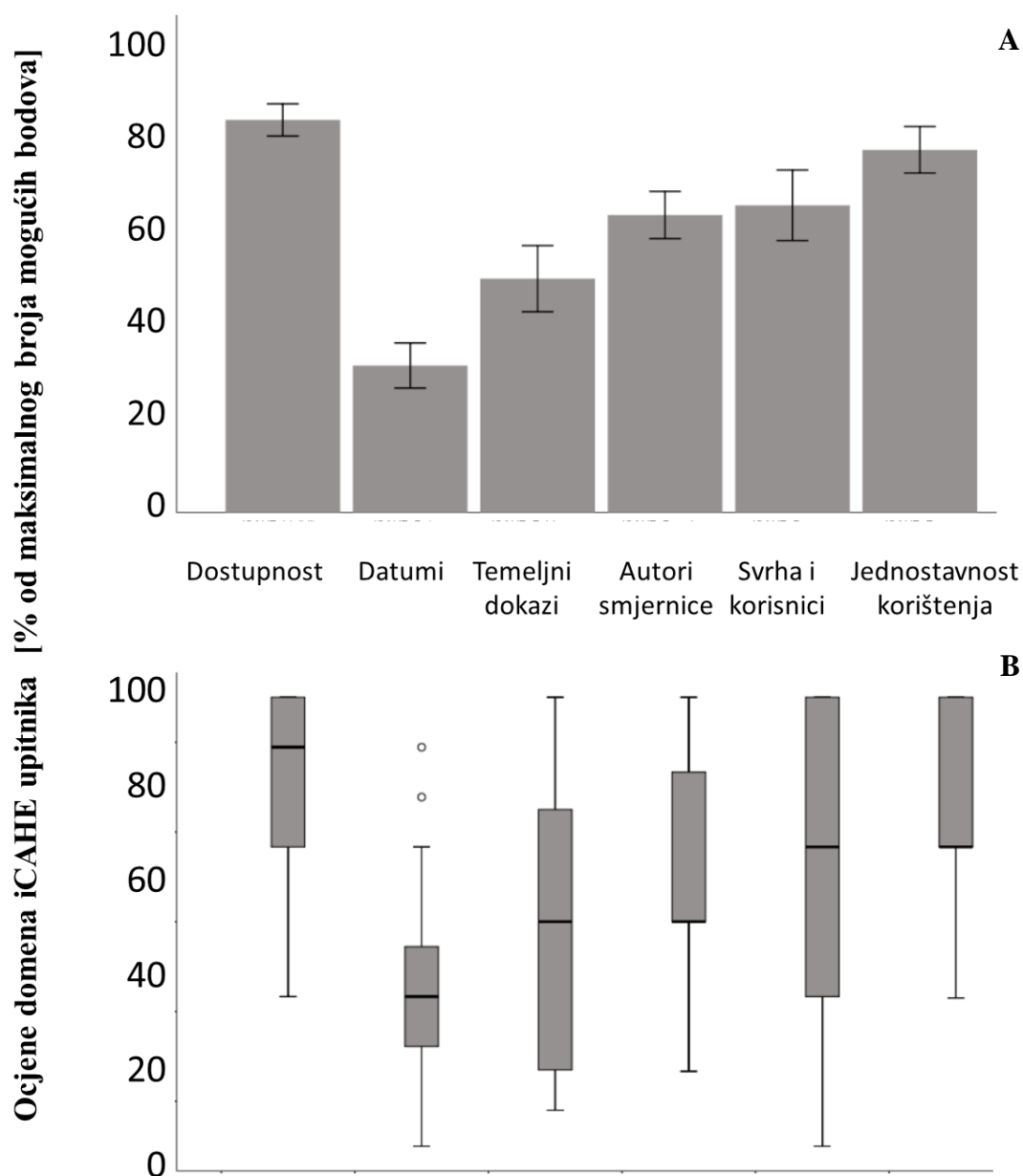
Ukupna ocjena (bodovi od 1 do 7; od 1 – nikako se ne slažem do 7 – potpuno se slažem)	Učestalost	Udio smjernica s manjom ili jednakom ukupnom ocjenom
1	0 (0%)	0%
2	7 (9%)	10%
3	23 (31%)	41%
4	26 (35%)	76%
5	13 (18%)	93%
6	5 (7%)	100%
7	0 (0%)	100%

4.1.2 Procjena metodološke kvalitete hrvatskih kliničkih smjernica iCAHE upitnikom

Slično ocjenama hrvatskih KS-a s AGREE II alatom, i kod iCAHE upitnika ocjene pojedinih domena su se značajno razlikovale (Slika 6).

Najslabije su bile ocijenjene domene iCAHE upitnika: "Datumi", "Temeljni dokazi" i "Autori smjernice" koje su se odnosile redom na: vremenski okvir smjernica uključujući aktualnost upotrijebljenih dokaza i pretpostavljeni datum obnavljanja smjernice; zatim na metodološku kvalitetu procesa upotrebe dokaza u izradi preporuka koje uključuje strategiju pretraživanja literature i metode korištene za rangiranje kvalitete dokaza i snage preporuka, i konačno na procjenu stručnosti dionika koji su sudjelovali u izradi smjernica.

Najbolje je bila ocijenjena domena "Dostupnost" koja je uključivala dostupnost informacija o smjernici, odnosno odnosila se na dostupnost cjelovitog teksta smjernice te dostupnost liste referenci korištenih kao izvor dokaza u KS-ama kao i na figurativnu dostupnost informacija iz KS u obliku sažetog prikaza njenih preporuka. Prema prosječnoj vrijednosti ocjene slijedila je "Jednostavnost korištenja" tj. jednostavnost napisane smjernice i za njom "Svrha smjernice i njeni korisnici" (Slika 6).



Slika 6. Razdioba ocjena svih šest iCAHE domena 74 hrvatskih kliničkih smjernica objavljenih od 2004. do 2017.: A) Prosječne ocjene domena izražene kao postotak maksimalnih mogućih bodova i pripadajući 95% rasponi pouzdanosti. Rezultati se značajno razlikuju kada se 95% rasponi pouzdanosti ne preklapaju, B) Razdiobe ocjena domena prikazane dijagramima okvira s ručicama (engl. *box and whisker plot*).

4.1.3 Usporedba rezultata postignutih na AGREE II upitniku s rezultatima postignutima na iCAHE upitniku

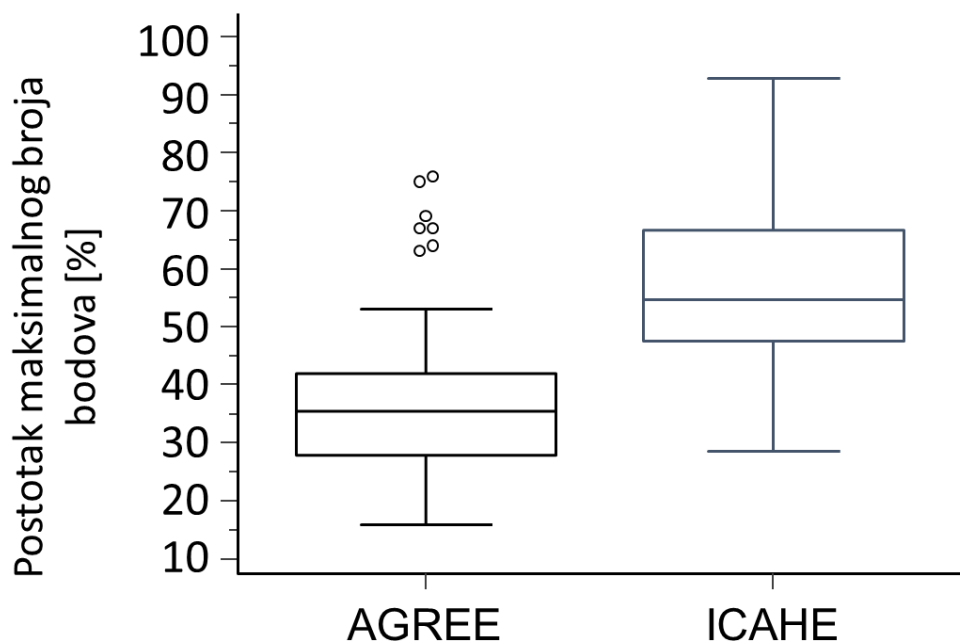
Procjenjivanjem metodološke kvalitete hrvatskih KS-a iCAHE alatom, postignuti su rezultati oko 50% od maksimalnog broja mogućih bodova (medijan 55%, IQR 51-59%), iako

je bodovanje bilo više nego što je zabilježeno AGREE II alatom (medijan razlike 18%, 95% CI 15-21%; upareni Wilcoxon Signed Test, $p < 0,001$) (Slika 7).

Obzirom na postotak od maksimalnog broja mogućih bodova koji je ostvaren na AGREE II i iCAHE upitniku, utvrđena je umjerena povezanost između ocjena KS-a ($r=0,606$, $P < 0,001$).

Ostvareni poredak smjernica prema njihovim ukupnim rezultatima na instrumentima AGREE II i iCAHE bio je sličan. Od pet najbolje ocijenjenih smjernica AGREE II upitnikom, njih četiri su ujedno spadale i u pet najbolje ocijenjenih smjernica iCAHE alatom.

Među svim domenama na oba upitnika najlošije je ocijenjena metodološka kvaliteta primjenjenih znanstvenih dokaza.



Slika 7. Usporedba metodološke kvalitete hrvatskih kliničkih smjernica (KS) procijenjena uz pomoć dva različita upitnika AGREE II i iCAHE. Prikaz pokazuje razdiobu ukupnih rezultata - postotka od maksimalnog broja mogućih bodova, utvrđenu za 74 KS-e na dva navedena upitnika, pri čemu su bolji rezultati postignuti kraćim upitnikom iCAHE.

4.1.4 Usporedba rezultata postignutih na AGREE II upitniku s rezultatima drugih zemalja

Nakon pretraživanja baza podataka i isključivanja studija koje ne zadovoljavaju uključujuće kriterije, ostalo je ukupno sedam studija iz šest zemalja: Čilea, Filipina, Japana, Kine, Meksika i dvije iz Perua (Tablica 2). Rezultati dobiveni procjenom hrvatskih smjernica

uz pomoć AGREE II upitnika uspoređeni su s rezultatima studija drugih zemalja koje su procjenjivale nacionalne smjernice također uz pomoć AGREE II upitnika (146-148, 150, 152, 162, 163). Rezultati su se gotovo u cijelosti podudarali, osim s rezultatima dobivenim procjenom japanskih smjernica (150). Japan, prema toj studiji, ima visoku kvalitetu KS-a i ocjene iznad granične vrijednosti od 60% na domenama "Metodološka kvaliteta prikupljanja i sinteze dokaza", "Jasnoća prezentacije zaključaka" i "Djelokrug smjernice i njezin cilj". Smjernice ostalih promatranih zemalja kao i Hrvatske, procijenjene AGREE II upitnikom bile su niskokvalitetne. Najviše ocijenjene domene među njima su bile "Jasnoća prezentacije zaključaka" i "Djelokrug smjernice i njezin cilj", a zapravo su ocijenjene kao niskokvalitetne u sklopu izuzetno niskih ukupnih rezultata na AGREE II upitniku (<30%).

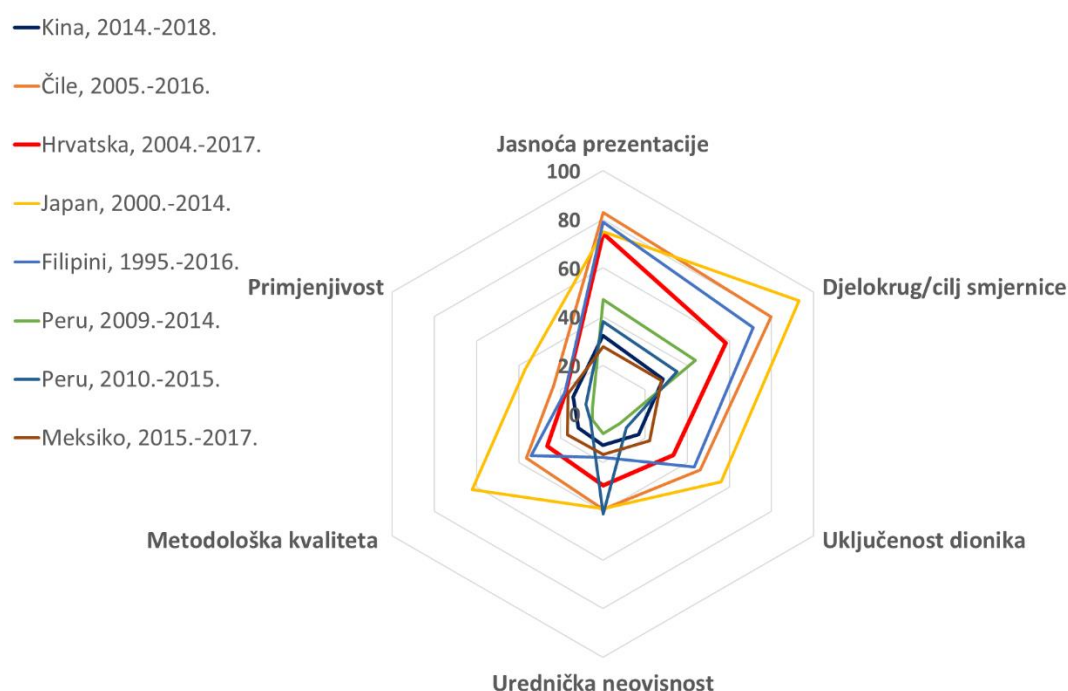
Tablica 2. Metodološka kvaliteta različitih nacionalnih kliničkih smjernica procijenjena AGREE II upitnikom

Zemlja	Institucije/organizacije pod čijim vodstvom se izrađuju nacionalne kliničke smjernice	Smjernice publicirane u razdoblju	Broj procijenjenih smjernica	Opća kvaliteta*	Referenca
Čile	Odjel za prevenciju i kontrolu bolesti Ministarstva zdravstva.	2005. – 2016.	86	Niska	(148)
Filipini	Prevladavaju lokalna stručna medicinska društva.	1995. – 2016.	91	Niska	(147)
Japan	Prevladavaju znanstvena i stručna medicinska društva.	2000. – 2014.	373	Visoka	(150)
Kina	Prevladavaju stručna medicinska društva.	2014. – 2018.	573	Niska	(152)
Meksiko	CENETEC (od španj. <i>Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud</i>). CENETEC je vladina agencija utemeljena 2004., a uključuje sve vladine meksičke zdravstvene institucije koje proizvode nacionalne KS-e.	2015. – 2017.	86	Niska	(146)
Peru	Ministarstvo zdravstva.	2009. – 2014.	17	Niska	(163)
Peru	Ministarstvo zdravstva.	2010. – 2015.	31	Niska	(162)

*kako je navedeno u originalnom članku

Domena s najnižom ocjenom bila je "Primjenjivost smjernice", a za njom slijede "Metodološka kvaliteta prikupljanja i sinteze dokaza" i "Urednička neovisnost".

Slika 8 prikazuje radijalni grafikon koji uspoređuje standardizirane rezultate domena AGREE II u Hrvatskoj s rezultatima u drugim zemljama, gdje su studije analizirale reprezentativni uzorak nacionalnih smjernica objavljenih tijekom određenog razdoblja, procijenile kvalitetu pomoću AGREE II instrumenta i objavile rezultate ocjena svih domena.

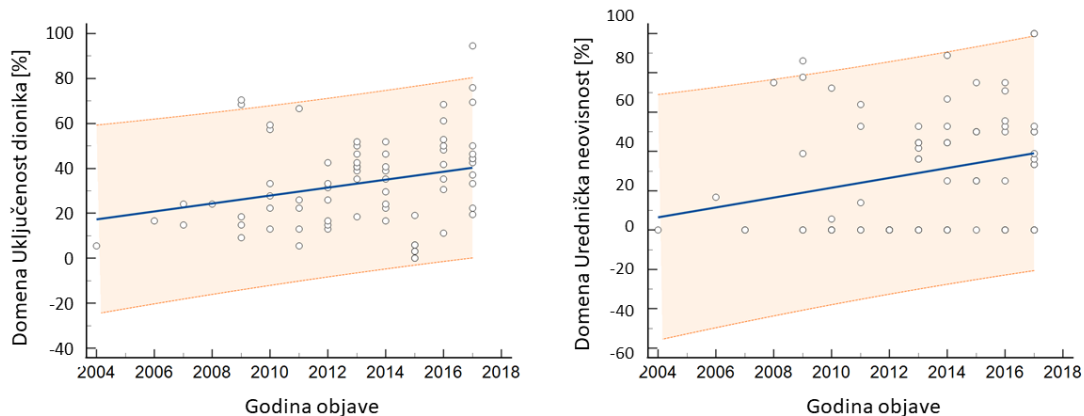


Slika 8. Distribucija prosječnih ocjena svih šest AGREE II domena među državama koje su upotrijebile ovaj instrument radi procjene metodološke kvalitete i transparentnosti svojih nacionalnih smjernica. Legenda slike pokazuje uključene države (146-148, 150, 152, 162, 163, 183) i istraživani vremenski period. Japan je jedina država koja je predočila rezultate visokokvalitetnih nacionalnih kliničkih smjernica, dok su sve ostale identificirane kao smjernice loše kvalitete (150).

4.1.5 Pokazatelji metodološke kvalitete i transparentnosti

Pokazatelji metodološke kvalitete i transparentnosti smjernica, prema bodovima ostvarenima na cjelokupnom AGREE II upitniku kao i na pojedinim domenama bili su: vrsta tijela/organizacije pod čijim vodstvom se izrađuju nacionalne smjernice, a ne ukupan broj organizacija koje sudjeluju u njihovom razvoju (Tablica 3). Smjernice koje su razvijene pod vodstvom vladinih institucija procijenjenije su kvalitetnijima za 22-43% na svim domenama

AGREE II upitnika u odnosu na ostale dionike. Smjernice koje su razvijene od strane neslužbenih radnih skupina/nevladinih organizacija imale su za 12% bolje rezultate u domeni "Metodološka kvaliteta prikupljanja i sinteze dokaza". Također, ta ista grupa smjernica bila je bolja pri ocjenjivanju domena "Jasnoća prezentacije zaključaka" i "Primjenjivost smjernice" za 7-8% na razini značajnosti od 0,05 u odnosu na smjernice stručnih društava. Godina objavljivanja bila je slab pokazatelj kvalitete za domene "Uključenost svih dionika u izradu smjernice" i "Urednička neovisnost", dok se prosječna ocjena za ove domene godišnje povećavala za 2 do 3% u vremenskom razdoblju od 2004. do 2017. (Slika 9). Za ocjene svih ostalih domena kao i za ukupnu ocjenu kvaliteta se nije mijenjala tijekom promatranog vremenskog razdoblja (Tablica 3).



Slika 9. Rezultati AGREE II hrvatskih smjernica u domenama "Uključenost svih dionika u izradu smjernice" i "Urednička neovisnost". Ovdje su prikazani pojedinačni rezultati smjernica, kao i regresijski pravac uz pripadajući 95% raspon pouzdanosti.

Tablica 3. Učinak različitih čimbenika na kvalitetu hrvatskih kliničkih smjernica (KS) prema domenama AGREE II upitnika

Čimbenici	AGREE II		AGREE II domene											
	Ukupna ocjena		Djelokrug smjernice i njezin cilj		Uključenost svih dionika u izradu smjernice		Metodološka kvaliteta prikupljanja i sinteze dokaza		Jasnoća prezentacije zaključaka		Primjenjivost smjernice		Urednička neovisnost	
	B*	P-vrijednost	B	P-vrijednost	B	P-vrijednost	B	P-vrijednost	B	P-vrijednost	B	P-vrijednost	B	P-vrijednost
Godina objavljivanja	-	0,292	-	0,522	0,02	<0,001	-	0,726	-	0,131	-	0,421	0,03	0,005
Ukupan broj tijela uključenih u izradu KS-a	-	0,594	-	0,427	-	0,79	-	0,156	-	0,58	-	0,833	-	0,996
Tijelo primarno odgovorno za razvoj kliničke smjernice														
Neslužbena(e) radna(e) skupina(e) nasuprot stručno(a) društvo(a)	0,08	0,017	-	0,699	-	0,138	0,12	0,002	0,08	0,065†	0,07	0,050†	-	0,466
Vladina(e) organizacija(e) nasuprot stručno(a) društvo(a)	0,37	<0,001	0,37	<0,001	0,42	<0,001	0,43	<0,001	0,22	<0,001	0,35	<0,001	0,39	0,003

B - nestandardizirani regresijski koeficijent proizašao iz generaliziranih linearnih modela korištenjem godine objavljivanja, ukupnog broja tijela i vrste tijela odgovornih za izradu smjernica kao neovisnih varijabli, KS – klinička smjernica

* Vrijednosti za B prikazane su samo za značajnu povezanost; †Povezanost značajna na razini 0,05.

4.2 Opažanja i stavovi autora te korisnika hrvatskih kliničkih smjernica o njihovom razvoju i implementaciji - rezultati kvalitativne metode istraživanja fokus grupa

U obje fokus grupe, prema planiranom protokolu, razgovor je započeo raspravom o važnosti KS-a, dalje se raspravljalo o definiciji pojma, ciljevima i svrsi KS-a, njihovom razvoju i implementaciji. Tijekom rasprave su gotovo u pravilu sudionici izražavali očekivanja da će KS riješiti mnoge postojeće probleme zdravstvenog sustava u Hrvatskoj, uglavnom vezane uz organizacijska i financijska pitanja.

Analizom rezultata fokus grupa, nakon proučavanja transkripata, proizašlo je pet glavnih tema: definicija i svrha KS-a, razvoj smjernica - okvir i resursi, trenutno stanje u vezi KS-a u hrvatskom zdravstvu, ograničavajući čimbenici za implementaciju KS-a i prijedlozi za poboljšanje izrade i primjene smjernica.

4.2.1 Definicija i svrha kliničkih smjernica

Dok su se načini na koje su percipirali KS-e razlikovali među ispitanicima, to je dosljedno otkrivalo temeljne zablude o samoj definiciji i svrsi smjernica (Dodatak, Prilog 5, Tablice 4 i 5). Ispitanici su KS-e uglavnom smatrali skupom krutih i formalnih propisa kojih se treba pridržavati. Koristili su formulacije kao što su:

"... vjerujemo da su smjernice uklesane u kamen."

"Smjernice su najčešće nekakav službeni dokument koji radi nekakva službena grupa koja je najčešće povezana s nekakvim stručnim društvima i Ministarstvom."

"... jer djeluju kao regulacija prometa."

Sudionici rasprave su se dotakli i učestalog pogrešnog tumačenja KS-a koje je specifično za Hrvatsku, a to je da dio liječnika doživljava administrativna pravila o propisivanju lijekova koje je postavio HZZO kao oblik smjernica. Da ovo bude još gore, ta se pravila u praksi i nazivaju "smjericama". HZZO koristi popis lijekova koji je ograničen zbog financijskih ograničenja u Hrvatskoj, a lijek po izboru mogao bi biti suboptimalan u odnosu na ono što preporučuje EBM. To je na neki način intervencija u donošenje odluka u zdravstvu koja može dovesti do suboptimalnih terapija. Ipak, kako su fokus grupe u ovom istraživanju uključivale medicinske stručnjake s više iskustva s KS-ama od uobičajene liječničke populacije u Hrvatskoj, ovakvo

tumačenje nije opaženo [o HZZO "smjernicama", op. a.]. Štoviše, sugovornici su izrazili svoju frustraciju pogrešno protumačenim "kliničkim smjernicama" HZZO-a .

"To su klauzule. ..., nema veze sa smjernicama, a to ljudi krivo percipiraju."

Tijekom razgovora o smjernicama se govorilo kao ograničavajućem čimbeniku slobode kliničara, nazivalo ih se "kuharicom", "prometnom regulacijom" ili "utegom".

Četiri od 11 ispitanika imalo je pogrešnu percepciju KS-a te su ih tijekom razgovora opisivali kao kliničke puteve, ili pak kao standardne operativne postupke (SOP):

"Moraš znati razlog zašto premještaš pacijenta iz manje bolnice u veću."

"U našem poslu, koristimo mnoge kliničke smjernice; samo što ih ne zovemo tako, mi ih nazivamo standardni operativni postupci."

Neki su pak pogrešno percipirali preporuke (koje su sastavni dio KS-a) kao zasebne alate za donošenje odluka. Za njih su smjernice obvezujući skup propisa [koji pretpostavlja neki oblik sankcije u slučaju odstupanja od njih, op. a.] dok preporuke promatraju kao blaži skup pravila koja nisu obvezujuća:

"Smjernice su najčešće nekakav službeni dokument koji radi nekakva službena grupa koja je najčešće povezana s nekakvim stručnim društvima i ministarstvom, dok su preporuke nešto što se temelji na nekoj dobroj kliničkoj praksi ... preporuke su nekakav smjer u klinici kojim treba ići, ali nije nužno da se tim smjerom treba ići."

"... smjernice su jedan malo jači, ..., putokaz, a preporuke su malo labilniji putokaz u kliničkome radu."

Aspekt KS-a utemeljen na dokazima samo je povremeno i uglavnom implicitno spominjan. Izražavajući na taj način ili nepoznavanje značaja EBM-a ili negativni stav prema tom aspektu KS-a, sudionici su smjernice primarno identificirali kao stručne/profesionalne dokumente. Tek je nekolicina izričito naglasila EBM aspekt smjernica od kojih je jedan sudionik čak iznio stav da su sve KS-e Europske Unije temeljene na dokazima.

"Prvo, naše smjernice moraju biti zasnovane na EBM-u [evidence-based medicine, op. a.]"

"... s jedne strane [smjernice, op. a.] su temeljene na evidence-based medicini ..."

"To je sve evidence based što piše u kliničkim smjericama Europske Unije."

Odgovori koji su se odnosili na svrhu odnosno cilj KS-a također su bili nedostatni i ograničeni, pri čemu je većina sudionika prepoznala samo određene aspekte značaja KS-a. Dva su sudionika identificirala da bi cilj smjernica mogao biti "... dijagnostika, terapija ili prevencija." Nekoliko ih je dodatno identificiralo KS-e kao kliničke alate za donošenje odluka:

"To znači da ona daje liječniku odluku, ..."

"... smjernica je potrebna kada imamo neki proces i kada u njemu postoji kritično mjesto za odlučivanje."

Međutim, nisu svi vidjeli ovaj aspekt KS-a kao pozitivan. Prema mišljenju jednog sudionika, KS-a

"značajno olakšava liječniku donošenje kliničke odluke, što omogućava i drugim medicinskim specijalistima, ali i zdravstvenim radnicima nemedicinske struke da donesu kliničku odluku."

Iz daljnje rasprave je bilo vidljivo da sudionik očekuje da će KS omogućiti zamjenu kompetentnih liječnika s drugim, manje kompetentnim stručnjacima.

Ispitanici opetovano nisu mogli razdvojiti ciljeve KS-a od velikih organizacijskih problema u hrvatskom zdravstvenom sustavu za koje se nadaju da će ih KS moći riješiti. Tako su sudionici snažno izrazili potrebu za standardizacijom skrbi koja bi se po njihovom mišljenju postigla implementacijom KS-a.

"Kako bismo osigurali da svaki liječnik u obiteljskoj medicini radi na istoj razini, da patolozi čitaju nalaze na isti način, a reumatolozi liječe pacijente na isti način."

Kao jedan od ciljeva KS-a istaknuta je i mogućnost za umanjene potencijalnih rizika proizašlih iz sukoba interesa pri izboru liječenja, prvenstveno u kontekstu minimiziranja utjecaja farmaceutske industrije na izbor lijekova i tretmana koji nisu u skladu s najboljom kliničkom praksom:

"Smjernice nam omogućuju ujednačavanje sustava koji se sastoji od tisuće liječnika s različitim osobnim interesima."

"Vjerojatno ih farmaceutska industrija malo kupi. Ne znam koliko toga ima, ali sigurno ima."

Pomicanje dijela odgovornosti pri donošenju kliničkih odluka s liječnika na KS-e i pacijente je također navedeno kao svrha KS-a. Zanimljivo je da je jedan od sudionika prvenstveno vidio KS-e kao sigurnosnu zonu liječnika u donošenju odgovarajućih odluka, kao i mogućnost za veće učešće pacijenata pri donošenju odluka, a ne kao alat za unapređenje zdravstvene skrbi pacijenta.

"Smjernice pomiču dio odgovornosti pri odlučivanju o skrbi za pacijenta od liječnika prema smjernicama."

"... kad bi imali smjernice, i nama bi bilo značajno lakše. Jer ako se ti točno držiš kuharice, onda si znatno manje odgovoran i pred pacijentom."

Konačno, kao svrha smjernica navedeno je i postizanje određene razine kontrole u zdravstvenom sustavu kao što je to kontrola kvalitete rada, troškova te kontrola i optimizacija poslovnih procesa u zdravstvenom sustavu:

Kontrola kvalitete skrbi:

"Smjernice nastaju kako bi mogli kontrolirati kvalitetu rada ..."

Unapređenje kontrole i optimizacija poslovnih procesa:

"Svrha smjernica je uvesti red u zdravstveni sustav. Indirektno se to može napraviti integriranjem KS-a u informatički sustav, i takva integracija zahtjeva definirane poslovne procese."

Unapređenje kontrole troškova:

"Na kraju, cilj smjernica je postići ciljane uštede."

Iako kontrola nije primarna svrha smjernica, neku vrstu kontrole je dijelom moguće postići putem KS-a.

Međutim, neka očekivanja vezana za KS nisu bila realna. Na primjer, sudionici su vidjeli KS-e kao alate koji bi mogli riješiti nerazmjerna i prema njihovom mišljenju stručno nepotkrijepljena dijagnostička naručivanja testova od strane liječnika drugih specijalnosti koji navodno nisu u potpunosti kompetentni za njihovo indiciranje. Također su ih pogrešno percipirali i kao dio sustava naplaćivanja od pacijenata.

"...jednom kada implementiramo smjernice, imat ćemo kontrolu nad tim [naplata, op. a.], i problem bi se trebao riješiti."

Oprečno svima ostalima koji su očekivali nešto dobro od KS-a, jedan sudionik koji je privatni pružatelj stomatološke zdravstvene zaštite nije imao iskustva sa smjericama te nepostojanje smjernica u Hrvatskoj vidi kao pozitivnu stvar; smatra da su smjernice "uteg" koji otežava rad. Uvjeren je da njegova praksa koja ne slijedi nikakve "smjernice" ni propise HZZO-a ima potpunu slobodu u svakodnevnom radu.

"... tako da mogu reći da mi nikakvih smjernica nemamo, niti što se tiče preventive, niti dijagnostike, ničeg. Imamo potpunu slobodu."

4.2.2 Razvoj smjernica – okvir i resursi

Kao odgovor na pitanje tko bi trebao biti zadužen za razvoj i nadzor KS-a (Dodatak, Prilog 5, Tablica 6), sudionici su ili nejasno spomenuli javni natječaj posredno pozivajući se na neodređeno tijelo/organizaciju financiranja kao odgovornog subjekta, ili su predložili osnivanje agencije za razvoj nacionalnih smjernica.

"Raspiše se javni natječaj s milijun kuna za pisanje smjernica. Javit će se trendseteri, javit će se stručna društva ..."

"[nacionalna, op. a.] agencija posvećena razvoju smjernica."

Na stručna društva su uglavnom gledali kao na organizacije koje bi trebale činiti radnu skupinu za razvoj KS-a i pratiti proces izrade. Što se tiče kliničkih referentnih centara o kojima se razgovaralo u kontekstu potencijalno relevantne organizacije za razvoj smjernica, neki sudionici su se čvrsto usprotivili njihovom uključivanju zbog ograničenog broja stručnjaka u centrima i pretjerane centralizacije.

"Premalo je referentnih centara da bi pokrili sva područja skrbi. ... Ova ideja, da to bude samo na temelju referentnih centara, pazite referentni centar ima tri, pet, osam, stručnjaka, a što je sa svim drugim stručnjacima koji su u drugim ustanovama."

O sastavu radne skupine raspravljalo se samo u smislu dionika (Dodatak, Prilog 5, Tablica 7). Radna skupina se dominantno promatrala kao skupina medicinskih stručnjaka okupljenih oko određene medicinske teme.

"Radne skupine se trebaju sastojati od stručnih društava i stručnjaka", pritom napominjući da su stručnjaci isključivo liječnici tj. *"stručnjaci za određene bolesti."*

"Timovi su važni i tim koji razvija KS bi se trebao sastojati od, na primjer, dijagnostičara, radiologa, onkologa i eventualno predstavnika osiguravajuće kuće. Po meni bi bilo dobro da dolaze iz različitih središta."

Pacijenti i nemedicinski stručnjaci, uključujući druge zdravstvene djelatnike, nisu viđeni kao partneri u procesu razvoja KS-a. Jedina je iznimka bio jedan sudionik koji je izjavio da bi pacijenti mogli biti uključeni u razvoj smjernica, no samo kako bi mogli shvatiti ograničenja zdravstvenog okruženja i prihvatiti svoj dio odgovornosti.

"Možda iz ovog razloga [op. a.: u vezi s raspravom o pravima pacijenata u Hrvatskoj], pacijenti bi trebali također biti uključeni u razvoj smjernica, tako da oni također razumiju situaciju i preuzmu neku odgovornost."

Pacijenti su dominantno smatrani objektima u procesu razvoja smjernica i identificirani su kao ciljna skupina za edukaciju.

Jedan drugi sudionik je pak prepoznao da bi i ostale zdravstvene profesije trebale biti uključene u izradu smjernica.

"Ako to ima elemente da se tu uključe i neki resursi koji dolaze ... onda tu zaključuju i druge profesije."

No, što se tiče pojedinih stručnjaka, istaknuto je da je ključno identificirati osobe koje su kompetentne napisati i pratiti/auditirati implementaciju smjernice. Međutim informacijski stručnjaci, metodolozi - uključujući stručnjake iz metodologije sinteze dokaza i izrade meta-analiza, ekonomisti te ostali nezdravstveni ali i zdravstveni stručnjaci osim liječnika kao što su to medicinske sestre, fizioterapeuti i drugi nisu izrijeком spomenuti. Zanimljiva primjedba u tom kontekstu bila je, međutim, da je:

"Hrvatska mala zemlja i da su stručnjaci za pojedine bolesti [dakle referira se isključivo na medicinske stručnjake, op. a.] već poznati te da javni natječaj za pojedinačne stručnjake nije potreban."

Na pitanje što potiče izradu kvalitetnih smjernica, nije se opširno raspravljalo (Dodatak, Prilog 5, Tablica 8). Tek je jedan autor smjernica istaknuo da bi se kriteriji za donošenje odluke o tome koje KS-e razviti trebali temeljiti na prevalenciji ciljane bolesti,

"Ako počnemo od pacijenata koji bi imali najviše koristi, završit ćemo s pisanjem smjernice za samo pet pacijenata."

dok je drugi naveo da bi se kriteriji trebali temeljiti na izvedivosti izrade pojedine smjernice:

"To trebaju biti male smjernice ..., smjernice koje ćemo si moći priuštiti."

Što se tiče resursa, sudionici su prepoznali procese razvoja smjernica kao vrlo zahtjevne u smislu novca i vremena (Dodatak, Prilog 5, Tablica 9).

"To je isto kada želite dobiti doktora medicine, trebate u njega uložiti strašno puno novaca, truda i vremena."

"Smjernice su iznimno ozbiljan posao i bez novaca nema smjernica."

Također, istaknuto je da političari imaju značajan utjecaj na razvoj i implementaciju smjernica u kliničku praksu, odnosno da je razina njihove podrške odlučujući čimbenik za to hoće li se KS koristiti u praksi.

"... to je proces koji je politički uvjetovan, nažalost."

"Ja sam dosta gledao [uspješni, op. a.] projekt transplantacije u Hrvatskoj, pa ajmo probat kako su oni to napravili. Dakle, u Ministarstvu je u nekom trenutku neki ministar zaključio da bi transplantaciju u Hrvatskoj trebalo razvijati. I osnovan je neki tim, koji je dobio zadatak unaprijediti transplantaciju u Hrvatskoj. Dakle, s neke visoke razine je napravljen tim koji je krenuo ... Ja mislim da mi nikad nismo krenuli u projekt izrade smjernica sto posto, meni se tako čini."

Stručnost je također prepoznata kao resurs koji je nužan za razvoj kvalitetnih KS-a, ali se o njoj nije opširno raspravljalo, iako su neki sudionici primijetili nedostatak metodološkog znanja.

"Ja mislim da bi njima trebala u stvari pomoć stručnjaka koji bi tu metodologiju njima protumačio i oni to na taj način radili."

4.2.3 Trenutno stanje u vezi kliničkih smjernica u hrvatskom zdravstvu

Dio sudionika je bio uvjeren da nema hrvatskih KS-a:

"Nema ni jedne, nego se mi prema "smjernicama", više su to naputci, HZZO-a moramo ponašat.";

neki su bili svjesni njihovog postojanja, ali su ih okarakterizirali kao metodološki niske kvalitete

"Želim ponoviti da je većina naših smjernica metodološki neadekvatna.";

dok su neki izjavili da liječnici uglavnom ne slijede preporuke proizašle iz hrvatskih KS-a.

"Ljudi se ne pridržavaju smjernica."

Percepcija među nekim sudionicima razgovara je, ako i koriste KS-e, liječnici uglavnom koriste strane, ponajprije europske ili sjevernoameričke smjernice bez prilagodbe smjernice lokalnom zdravstvenom okružju u kojem se primjenjuju.

"Ja se bavim dijagnostikom, dakle lijekove ne prepisujem, pa u tom smislu nemam što reći. Ono što imamo na mom kliničkom zavodu su smjernice za izvođenje nekih kliničkih pretraga i toga se držimo. To su smjernice europskog društva i američkog društva za xxxx². One su slične, ne odstupaju značajno i mi to radimo po tim smjernicama koje smo si preveli za našu kliniku. Što se tiče nekih hrvatskih smjernica, Hrvatskog društva za xxxx, postoje i te smjernice. Pa ja mislim da je to otprilike isto onom što je propisalo europsko društvo za xxxx."

"Barem koliko ja znam, mi za samo jednu bolest imamo konzistenciju, liječenje križobolje, striktno smjernice kojih se drže svi u Hrvatskoj. Jer netko se drži europskih, američkih, lokalnog društva, svoje kuharice (ja znam najbolje, ja sam imao sto pacijenata), dakle nemamo konsenzus o niti jednoj bolesti kako se liječi u Hrvatskoj."

"Neke bolnice imaju pretrage, a kod nekih se ta pretraga preskoči. Recimo kod mene, u situaciji da se sumnja na xxxx primjerice, ne radi se u dežurstvu postupak, a to bi trebalo prema algortimu ići. A onda se slijedeće ide xxxx, to smo mi. E sad, to je zračenje, a to su često djeca, znači da bi se trebalo ići možda nekim drugim redom. A da odu u neku drugu bolnicu, možda bi bilo drugačije, ako nemaju nuklearnu. Vjerojatno da i lokalne mogućnosti utječu, i onda su kliničari naviknuti da traže to, a ovo drugo ni ne znaju da postoji."

² U cilju anonimizacije ispitanika, nazivi odjela, društava ili procedura koji bi ih mogli posredno identificirati su zamaskirani oznakom xxxx.

Jedan od razloga zašto su sudionici tvrdili da nema hrvatskih smjernica je bio nedostatak razmjerne informacija između autora smjernica i ciljanih korisnika KS-a. Sudionici su također naglasili potrebu za jedinstvenim izvorom informacija o hrvatskim smjernicama (npr. Hrvatski registar kliničkih smjernica) koji bi omogućio identifikaciju zdravstvenih problema koje pokrivaju postojeće hrvatske KS-e.

Sudionici su bili zabrinuti zbog kvalitete metodološkog okvira koji se koristi u razvoju hrvatskih KS-a (Dodatak, Prilog 5, Tablica 10). Jedan je sudionik tako komentirao da je većina hrvatskih smjernica metodološki neadekvatna jer se prilikom izrade KS-a nisu pratili metodološki uzusi. Metodološka i konceptualna raznolikost postojećih smjernica, puko prevođenje stranih KS-a i/ili loši prijevodi neki su od problema kvalitete koje su sugovornici prepoznali.

"... smjernice, metodološki su različite, sadržajno, prepisivane, prevođene, loše prevođene. Dakle, nema deset smjernica koje su pisane istom metodologijom, istim jezikom, istim redoslijedom."

"Svatko piše prema svom nahodjenju."

"To je poštenije reći: Hrvatsko društvo za xxxx nije izradilo smjernice. Nego prepisali sa Google Translatora, ili što već."

"Međutim, mali je broj smjernica, barem sada objavljenih kod nas, koje su slijedile prave one metodološke uzuse koje bi trebalo slijediti kod izrade tih smjernica. ... Želim ponoviti da je većina naših smjernica metodološki nedakvatna."

No, nitko od sugovornika nije naveo konkretne metodološke korake izrade smjernica koje smatra problematičnim (npr. strategiju pretraživanja literature). Nadalje, ispitanik koji je sudjelovao u izradi više KS-a i činio se dobro upoznat s procesom razvoja smjernica, opisao je proces razvoja hrvatskih KS-a koji je otkrio da se smjernice većinom temelje na mišljenju stručnjaka (engl. *expert opinion*), a ne na dokazima.

"Kada se smjernice razvijaju, okuplja se skupina ljudi koji su uključeni u rad određenog medicinskog područja ili koji na neki način rade s medicinskim stručnjacima na tom polju. Na primjer, kada smo razvijali smjernice za liječenje xxxx, ginekolozi, patolozi i citolozi bili su zastupljeni u ovoj skupini, ne samo iz Zagreba, nego i iz drugih centara. A onda smo

se sastali i razgovarali, svaki sa strane svoje profesije, što učiniti u određenoj situaciji. Naravno, nismo davali preporuke iz ničega, jedan dio se temeljio na našem iskustvu, drugi dio se temeljio na inozemnom iskustvu koje smo pokupili na nekim sastancima, kongresima i tako dalje. I zapravo je trebalo dosta vremena prije nego što smo mi kao radna skupina objavili ove smjernice."

Nedostatak metodološkog znanja i pretjerana samouvjerenost vezano uz savladavanje takvog kompleksnog znanja smatraju se glavnim razlozima neadekvatne metodologije. Jedan kreator smjernica iznio je svoje opažanje da stručnjacima koji izrađuju smjernice nedostaje znanja iz metodologije izrade smjernica:

"... ljudi koji rade te smjernice nisu dovoljno upućeni u metodologiju samog rada smjernica."

Nedostatno znanje bilo je vidljivo i iz pojedinih opisa procesa razvoja KS. Jedan je sudionik objasnio proces na slijedeći način:

"Dakle, trebate imati jednu meta-analizu, jedan sustavni pregled, za svaki taj bilo dijagnostički, bilo terapijski postupak, onda bi trebalo imati ovu farmakoekonomiku koju ste spomenuli, i onda bi trebalo ići prema ovoj snazi dokaza i konsezensu, treba dati preporuke. Dakle tim procesom nekoliko puta dok se ne dođe do konačnih smjernica."

Iako je taj sudionik bio svjestan važnosti metodološke rigoroznosti, poznavao je razvoj smjernica i bio svjestan potrebe za uključivanjem drugih stručnjaka u radne skupine za izradu smjernica, također se činilo da miješa snagu dokaza sa snagom preporuke i pogrešno pretpostavlja da su samo jedna meta-analiza ili sustavni pregled umjesto skupa dokaza dovoljni da podrže preporuku. Naime, nekad nema objavljenih sustavnih pregleda za postavljeno kliničko pitanje i potrebno je da takav pregled izrade članovi radne skupine, nekada postoji samo jedna primarna studija koja pruža relevantne informacije, dok je u nekim slučajevima moguće naći i više sustavnih pregleda za isto kliničko pitanje. Također, za različita klinička pitanja unutar iste smjernice potrebno je provesti više sustavnih pregleda.

Slijedeći neadekvatni opis razvoja KS iznio je sudionik, kreator KS-a. On je naveo kako u procesu izrade KS-a, autori prvo moraju odrediti koji "proces ne diše dobro" i potom definirati u tom procesu "kritične točke" ističući da metodologija smjernica podrazumijeva identificiranje "elementa" (kliničko znanje + resursi + preferencije/vrijednosti) koji je dominantan. Međutim, jasno je da je unaprijed definirano kliničko pitanje, a ne proces, ono za koji treba sakupiti dokaze, procijeniti njihovu kvalitetu i odlučiti o snazi preporuke uzimajući u obzir sve čimbenike koje utječu na koristi i rizike.

"E sad, to znači da kad radimo smjernicu, onda prvo vidimo koji je to proces koji nama po nečemu ne "diše" dobro, vidimo koje su kritične točke u njemu i onda prosuđujemo da li u kritičnoj točki imamo problem sa: što je znanje, što su neki resursi i temeljem kojih vrijednosti mi to imamo. I tada dobijamo priču da ona metodologija kojom smjernica nastaje je zapravo odrediti jedan od ovih elemenata koji je dominantan."

Vezano uz pretjeranu samouvjerenost o metodološkim znanjima, jedna sugovornica se nije slagala s uvriježenom ocjenom o niskoj metodološkoj kvaliteti hrvatskih smjernica jer je imala dojam da su njezini suradnici u jednom procesu izrade smjernica primijenili vrlo dobru metodologiju. Kako bi potvrdila svoju izjavu, navela je da su članovi radne skupine bili upoznati sa sustavom S-klasifikacije AWMF-a (od njem. *Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften* – krovna je njemačka organizacija koja koordinira nacionalni program kliničkih smjernica). No, ostatak rasprave otkriva da je ta sugovornica sudjelovala u izradi metodološki neadekvatnih smjernica temeljenih na mišljenju eksperata. Iznijela je svoju prosudbu o metodološkoj kvaliteti izrađenih smjernica, na temelju prepoznavanja nekoliko elemenata povezanih s temom u razgovoru s osobom koja učestvuje u razvoju KS-a temeljenih na mišljenju eksperta:

"Nisam fizički mogla prisustvovati svim sastancima (odnosi se na sastanke radne skupine), ali ljudi koji su bili uključeni više od mene, u smislu da su metodološki znali što rade — dobila sam dojam da su jako dobro obavili posao i da su znali S1, S2 i S3, dakle o vrstama smjernica, kada se izdaju određene smjernice, kolika je njihova težina, i tako dalje. Dakle,

budući da nisam imala za zadatak da tako nešto radim, stekla sam dojam da su ti ljudi temeljito obavili svoju zadaću i znali o čemu govore."

Slijedeći sugovornik je čak trivijalizirao potrebna znanja navodeći kako formalno obrazovanje ili specijalistička obuka nije potrebna za izradu KS-a, jer se svatko može samoobrazovati, sve je dostupno.

"Ako te netko pita da izradiš smjernicu, onda ćeš naći način, pa danas je sve dostupno."

Sudionici su raspravljali i o nekoliko pokušaja implementacije KS-a u Hrvatskoj, a od kojih se redom odustalo. Iz perspektive članova radnih skupina za izradu i implementaciju KS-a, opći nedostatak planskog upravljanja zdravstvenom skrbi u Hrvatskoj rezultira time da su uspostavljeni zdravstveni procesi otporni na promjene, a k' tome i nedostatak nadzora nad nacionalnom provedbom potiče na odustajanje od implementacije KS-a. Prema nekolicini sudionika, takve postavke zdravstvenog sustava dopuštaju određenu slobodu liječnicima u skrbi za pacijente ograničenu isključivo listom indiciranih lijekova odobrenih od HZZO-a i financijskim ograničenjima. Neki sudionici takvu slobodu u Hrvatskoj tumače kao kreativnost u kliničkoj praksi. Razgovaralo se i o rascjepkanosti nacionalnog programa razvoja KS u vezi s implementacijom smjernica u Istri, primorskoj hrvatskoj regiji. Lokalni kreatori zdravstvene politike su procijenili te smjernice uspješnima, ali one nisu distribuirane u drugim dijelovima Hrvatske.

4.2.4 Ograničavajući čimbenici za implementaciju kliničkih smjernica u Hrvatskoj

Specifične ograničavajuće čimbenike implementacije KS-a je teško definirati iz rasprave fokus grupa (Dodatak, Prilog 5, Tablica 11). Međutim, s obzirom na mali broj pokušaja implementacije KS-a u kliničku praksu u Hrvatskoj to i nije neočekivano. U svjetlu ograničavajućih čimbenika neki su sudionici istaknuli da je implementacija KS-a složen proces:

"Pitanje odnosno problem uvođenja smjernica je kompleksno jednako kao mir u svijetu. Sastoji se od puno elemenata, kompleksno je i ako mislimo riješiti jednu gromadu problema onda ćemo polomiti zube."

"Mislim da je to stvarno jedan dugotrajan proces, od identificiranja teme, preko provedbe i na kraju implementacije."

Sudionici su uglavnom govorili o organizacijskoj strukturi hrvatskog zdravstvenog sustava koji su preduvjeti za uspješnu implementaciju. Prije svega osoblje treba biti svjesno postojanja KS-a što nije uvijek slučaj:

"..., u vezi edukacije, ne bih se baš složila da se provodi na adekvatan način na odjelima. Mladi kolege su često puta prepušteni sami sebi. Bez obzira što postoje neke smjernice, oni možda niti ne znaju da te smjernice postoje, nitko im nije rekao, nitko im nije skrenuo pažnju."

U hrvatskom okruženju vrijeme se percipira kao glavni ograničavajući čimbenik uspješne implementacije smjernica. Čest je slučaj da su isti ljudi preopterećeni poslom što predstavlja usko grlo procesu implementacije.

"Što se tiče dijagnostike, prema europskim smjernicama kod novootkrivenog bolesnika u dvije godine mora se napraviti dijagnostika šest puta da se vidi smjer u kojem ta bolest ide. Što znam, kod nas u klinici i u drugim klinikama, to nije moguće napraviti. Tri puta godišnje, četiri puta zapravo, pa dva puta u drugoj godini. Ili nemamo aparata, ili nema izvođača, tehničara ..."

"Da, ja sam bila govorila nešto o smjernicama za provođenje pretraga šest puta na godinu. Da mi imamo 15 pacijenata u ambulanti, to bi se moglo. Nego mi imamo 40 pacijenata dnevno, a to onda ne možete."

Organizacijska pitanja poput neoptimalnog protoka pacijenata između različitih razina zdravstvenog sustava ili nedostatak nadzora nad procesom implementacije, a oba su opća obilježja hrvatskog zdravstvenog sustava, također su identificirana kao potencijalna prepreka implementaciji KS-a.

"Ne kažem ja to samo za pacijente. Imate među kolegama osobe koje idu linijom manjeg otpora. Njima je najlakše poslat u veći centar."

Učesnici rasprava su naglasili da trenutno ne postoji sustav koji bi mogao dati informaciju o broju liječnika koji se pridržavaju smjernica ili predvidjeti posljedice za one koji se ne pridržavaju smjernica.

"I kontrola. I napokon što znače mehanizmi kontrole? Dakle, otkriva se da se neki kolega apsolutno ne drži nikakvih smjernica, minimalnih standarda. I, nitko ništa."

"Mislim, ja znam za financijski nadzor. A stručni ..."

"Pitanje je kvalitete obavljenog posla. Dok kod nas toga nema, u ambulatni nikog nije briga."

Ne manje važna je i percepcija kako edukacija zdravstvenog osoblja vezana uz smjernice nije organizirano na zadovoljavajućoj razini. Liječnici, drugi zdravstveni djelatnici ali i pacijenti prepoznati su kao ciljna skupina za edukaciju o KS-ama.

"... Ako radiš smjernicu za racionalnu primjenu antibiotika, moraš educirati i liječnike i bolničke farmaceute i farmaceute na PZZ i pacijente i provesti širu radnu akciju osvješćivanja."

"Zapravo za svaku smjernicu koja se tiče kliničkog rada, imali smo potrebu napraviti i smjernicu za pacijente, jer smjernica može regulirati rad liječnika, njihovo ponašanje, njihov način odlučivanja, a vrlo često je potrebno i pacijenta s kojim rade informirati i identificirati njegovo ponašanje. Šta ti vrijedi odluka o rezervnim antibioticima ako svi pacijenti misle da antibiotik uspješno liječi gripu. Ili, imaš drugu krajnost, gdje u 56 hrvatskih bolnica imaš 56 različitih smjernica za higijensko pranje ruku."

Što se tiče ostalih ograničavajućih čimbenika koji nisu povezani s intrinzičnim čimbenicima hrvatskog zdravstvenog sustava, sudionici su uglavnom spominjali motivaciju liječnika, uključujući i motivaciju samih autora smjernica, i podršku procesu:

"... U procesu rada [izrade smjernice, op. a.], [autori smjernica, op. a.], neke stvari promijene u svom dvorištu, ostanu na kraju dvojica-trojica kojima je u interesu da se smjernica provodi, dok su ostali svoje probleme riješili."

Dok je većina smatrala da je "istinska motivacija" liječnika prepreka za implementaciju smjernica i da bi se mogla potaknuti financijskim poticajima (tj. ispitanik iz privatnog sektora sugerirao je da bi se plaćanje trebalo vršiti prema ishodima procesa), jedan je sudionik sugerirao da bi se liječnici mogli motivirati implementacijom učinkovitih KS – tj. onih koje poboljšavaju ishode liječenja pacijenata ili su isplativije.

Postojeći nedostatak podrške implementaciji od strane kreatora nacionalne zdravstvene politike i nadređenih, ali i politike općenito, također slabi proces implementacije KS-a. Sudionici imaju snažan dojam da kreatori zdravstvene politike na visokoj razini ne pokazuju interes za implementaciju smjernica te da zakonski okvir (koji bi visoka politika lako mogla implementirati) trenutno nije prihvatljiv.

"Isto tako kada se rade neke smjernice, onda je jako neobično da vlast, a u ovom slučaju to nije ni HZZO nego Ministarstvo zdravlja, nije napravilo ama baš ništa da te smjernice budu uklopljene u svakodnevni rad. Netko to treba napraviti, neću ja k'o doktor to sad raditi, znači netko to treba napraviti odozgora."

Promatranje smjernica kao skupa strogih obveznih pravila također je interpretirano kao prepreka procesu implementacije KS. Sudionik je izjavio da bi se tradicionalni način razmišljanja o KS trebao prebaciti sa skupa fiksnih pravila na kritičku procjenu omjera koristi/štete pojedine intervencije.

"Sad tu dolazi drugi problem (a prvi je edukacija), što ta odluka da istovremeno provodim striktna pravila i smjernice, vremenom treba u edukaciji promijeniti način razmišljanja koji nije takav da se vojnički primjenjuju smjernice, nego upravo obrnuto, da se onima koji odlučuju, a to su doktori, naučiti da razmišljaju stohastički, odnosno u terminima vjerojatnosti. Mi moramo raditi na promjeni razmišljanja zdravstva, ... To znači da je krivo postavljena paradigma."

No, sveukupno premda su iskazali nedostatan poznavanje ove problematike, jedan dio sudionika je iskazao želju i potrebu za implementacijom sustava kliničkih smjernica u naše zdravstvo. Možda najbolje ilustrira potrebu zdravstvenih radnika u Hrvatskoj za jasno definiranim smjericama citat jednog sugovornika:

"Mi imamo u upotrebi puno, puno više smjernica nego što su ih usvojila stručna društva. To su neke smjernice kojih se svi prešutno pridržavaju, ali nikada nisu formalizirane."

4.2.5 Prijedlozi za poboljšanje izrade i implementacije kliničkih smjernica

Gledajući sa svog stajališta, sudionici razgovora su dali nekoliko prijedloga za poboljšanje izrade KS-a u Hrvatskoj (Dodatak, Prilog 5, Tablica 12). Prijedlozi su se odnosili na:

- povećanje razine znanja o metodologiji izrade KS-a među članovima radnih skupina

"Ljudi uključeni u razvoj smjernica su nedovoljno upoznati s metodologijom ovog postupka. Mislim da im je potrebna pomoć stručnjaka da im objasni ovu metodologiju kako bi je ispravno primijenili."

- povećanje motivacije uključenih kliničara (ponajprije financijsko) i motivacije potencijalnih organizacija za izradu smjernica

"Sam proces razvoja KS-a je vrlo zahtjevan. Kad razgovaramo o kliničarima uključenim u to, oni nisu ... kako ću reći ...? Neću reći da ih treba platiti za to; to može zvučati grubo. Međutim, nisu dovoljno motivirani za takvu aktivnost."

"Treba podržati i motivirati liječnička društva da vode razvoj KS-a u Hrvatskoj ... no razvoj smjernica ne bi trebao biti obveza za liječnička društva — to ne bi išlo."

- određivanje odgovornog tijela koje bi vodilo razvoj KS-a ali i određivanje članova radne skupine koji bi vodili izradu smjernica

"Ono što je jako važno reći je tko je glavni za pisanje ovih smjernica ..."

- identificiranje svih KS-a koje se trenutno koriste u Hrvatskoj, a prije nego što se odredi prioriteta lista novih smjernica i izdvajanje dovoljno resursa u smislu vremena i novca

"Prije nego što damo prioritet razvoju novih smjernica, treba identificirati smjernice koje se trenutno koriste u Hrvatskoj. To bi zahtijevalo pregled svih bolnica i razgovore sa

stručnjacima u tim bolnicama kako bismo saznali koje međunarodne smjernice već koriste."

Sudionicima rasprave je bilo jasno da što je više zainteresiranih strana koje vide potencijalnu korist KS-a, prije će biti i implementirane (Dodatak, Prilog 5, Tablica 13):

"Implementacija smjernica nije sama sebi svrhom. Uvodi se da bismo riješili kritično mjesto."

"... angažiranje drugih dionika da se poveća broj interesnih skupina koje su stvarno zainteresirane, povećava broj onih koji bi eventualno bili za primjenu."

Također, jednostavnije oblikovana KS-a će se prije i koristiti:

"Druga stvar, te informacije, sadržaj koji ima svaka smjernica, da se mogu pretočiti u bilo kakve upotrebljive podatke moraju biti strukturirane."

Neki sudionici su predložili način edukacije i usmjeravanja mladih generacija prema KS-a kao potencijalnog podupirućeg čimbenika implementacije smjernica:

"Ali tu je edukacija izuzetno važna. Tu se mlade kolege treba educirati u tom smislu da postoje smjernice, da ih se treba držati, koje su smjernice u pojedinoj struci i svatko kada specijalizira ima svog nekog mentora koji ga kontrolira, koji ga prati itd. I taj mentor je zapravo taj koji treba nametati mladom kolegi potrebu korištenja smjernica, i nakon toga će se ipak on na to naučiti. Ima ljudi koji se nikad neće naučiti ni na što."

Funkcionalni informatizirani zdravstveni sustavi koji dostavljaju informacije relevantne za menadžment, a koji još uvijek nisu u potpunosti implementirani u Hrvatskoj, prepoznati su kao važni za proces praćenja smjernica, ali samo u situacijama kada su indikatori praćenja smjernica prepoznati:

"Pa, HZZO je napravio jednu lijepu analizu poštivanja smjernica za grlobolju. ... I pokazalo se da su se stvarno ponekad davale neprimjerene stvari, a šifrirale su se kao grlobolja. ... A to je omogućio informatički sustav."

"Smjernice ugrađene u informatički sustav ne funkcioniraju ako preduvjeti nisu zadovoljeni: važno je da se u svaku smjernicu ugradi sigurnost. Da se naglasi, tko je obavezan pridržavati se smjernica, koji je mehanizam uvođenja te smjernice, i kako se kontrolira provođenje te smjernice. Bez toga, to ne funkcionira."

U takvom okružju implementacija bilo kojeg novog procesa bila bi jednostavnija i učinkovitija.

Tijekom rasprave predloženi su mehanizmi praćenja i kontrole implementacije smjernica koji mogu biti primarno financijski jer bi mogli ograničiti prekomjerno trošenje i neučinkovito liječenje te sekundarno – temeljeni na prijavljivanju nuspojava i ograničenjima u skladu s njima. Sudionici su opisali nekoliko primjera iz prakse:

"A, s druge strane, u cijelom zdravstvenom sustavu, svaka klinička smjernica koja se donese, ima iza sebe tu veliku financijsku težinu. Zadnja koja se meni jako sviđala je kako je naš HZZO, koji o meni ništa ne brine, ispričavam se, primjetio kako u nekoj bolnici strašno puno prepisuju rezervnih lijekova. Pa su onda otišli u tu bolnicu i samo pitali zašto vi prepisujete tako puno rezervnih lijekova, znači uobičajena kontrola, i oni su to prestali. Znači nisu postojale smjernice prema kojima oni to mogu raditi i oni su to odjednom to prestali raditi. I odjedanput, kako su rezervni antibiotici jako skupi, imate efekt."

"Financijska kontrola. Vrlo je jednostavno. Znači, ide kontrola troškova, koja je najčešća kada se radi o našoj profesiji i osiguravajućim društvima. Dakle, zašto je neki liječnik potrošio na liječenje pacijenata toliko novaca? Da li je išao po smjernicama ili nije?"

"A druga najčešća u Hrvatskoj je, odnosno kod nekih slučajeva se već dugo radi, je što u slučaju neželjenog događaja. Onda se najčešće odmah pita kako ste vi radili svoj posao. Jeste li se vi pridržavali nekakve "best practice" ili kliničkih smjernica, ili ste radili kako ste se taj dan ustali na lijevu nogu? ..."

"Anegdotalni primjer: Znači da, oni imaju smjernice za svaki antibiotik amo reći. Radi se o Švedskoj. Ja mislim da smo mi jako daleko od takvog načina rada. Ne kažem da tako nije na nekom odjelu koji je manji i gdje šef sve zna i gdje se možda racionalnije troši jer se to

može postići. Mislim, ja ne radim s lijekovima, lijekovi su isto velik trošak, ali evo to je primjer kako bi trebalo raditi. Tom čovjeku neće ništa naštetiti neki antibiotik malo jeftiniji..."

"Dobra smjernica je ona koju ti je lakše poštovati nego ne poštovati. Ako ti je lakše slušati ju, nego pisati iscrpno objašnjenje zašto ju nisi poštovao, ti ćeš ići kako ti je lakše."

Samo je jedna osoba međutim eksplicitno navela mjere praćenja i kontrole kao važne aspekte procesa implementacije smjernica, priznajući da bi one trebale biti specifične za smjernice.

"Ono što je užasno manjkalo u tome, je tko ih se pridržava, tko nadzire pridržavanje i kojim alatima. A smjernica nije samo da opišeš neku proceduru. Moraš opisati i menadžment promjene i praćenje pridržavanja. Inače odguraš do neke točke i ako ne podmetneš kajlu, ako ne spriječiš povratak na staro, onda će ti se otkotrljati nazad."

"NHS ima na dnu smjernicu na kojoj ti piše kako se prati njena implementacija. Recimo kod subkutane infuzije cilj te smjernice je da sve sestre u bolnici znaju postaviti subkutanu infuziju i nakon nekog vremena se ide prebrojati koliko sestara zna postaviti subkutanu infuziju. Dakle, uz smjernicu bi trebalo odmah ugraditi i mjeru praćenja."

5. RASPRAVA

Ovo je istraživanje pokazalo da usprkos skromnom znanju o metodologiji izrade KS-a profesionalci u hrvatskom zdravstvu su svjesni važnosti KS-a i potrebe za unapređenjem njihove kvalitete. Kvalitativne i kvantitativne analize istraživanja su dodatno otkrile specifične probleme vezane uz hrvatske KS-e koje dovode u pitanje učinkovitost nacionalne zdravstvene strategije.

Budući da nije postojalo, niti još uvijek postoji, središnje tijelo za nadzor izrade KS-a, u Hrvatskoj nacionalne smjernice najčešće razvijaju stručna društva HLZ-a. Od 163, najaktivnijih pet stručnih društava objavilo je gotovo polovicu hrvatskih KS-a. Takvi rezultati pokazuju da su voditelji i članovi tih društava svjesni važnosti smjernica i aktivno rade na njihovoj izradi.

No, ukupna metodološka kvaliteta i transparentnost hrvatskih nacionalnih smjernica bila je slabo ocijenjena. Medijan ukupnih rezultata na AGREE II upitniku je bio 36% i gotovo sve smjernice ocijenjene su s manje od 50%, ostavljajući mnogo prostora za poboljšanje. Suboptimalni rezultati dobiveni su i procjenom značajno kraćim i lakšim za upotrebu iCAHE upitnikom za koju je medijan iznosio 55%. Uzevši u obzir uobičajene pragove za razlikovanje visoko- od niskokvalitetnih KS-a, od 60% za AGREE II upitnik (54-56) i 71% za iCAHE upitnik (57, 58), postignuti rezultati na oba instrumenta jasno pokazuju da je izvedba hrvatskih stručnjaka u izradi KS-a neprihvatljiva. Iako su rezultati ocjena na iCAHE upitniku bili za 18% bolji od rezultata na AGREE II upitniku, ta razlika se u praksi kompenzira većim bodovnim pragom iCAHE upitnika.

Umjerena povezanost između ocjena KS-a postignutih AGREE II i iCAHE instrumentom nije iznenađujuća obzirom da se domene upitnika ne preklapaju u potpunosti. Naime, pitanja koja su slična između oba upitnika preklapaju se u četiri domene koje se odnose na: djelokrug smjernice i njezin cilj, uključenost dionika, metodološka kvaliteta dokaza i jasnoća prezentacije smjernice. Instrument iCAHE dodatno pokriva i domenu o dostupnosti informacija o smjernici (dostupnost cjelovitog teksta smjernica, liste referenci te postojanje sažetog prikaza preporuka pojedine smjernice), dok AGREE II uključuje i domene primjenjivost smjernice te uredničku neovisnost. Prema tome, postoje sličnosti ali i različitosti između pojedinih domena AGREE II i iCAHE upitnika te ih nije moguće u potpunosti direktno usporediti. Ipak, kako je u ovom radu utvrđena umjerena povezanost između ukupnih rezultata hrvatskih smjernica procijenjenih AGREE II i iCAHE upitnicima, kao i podudarnost upitnika u identifikaciji pet najbolje ocijenjenih smjernica, a zbog šire upotrebe AGREE II alata i mogućnosti usporedbe s rezultatima iz drugih zemalja, u ovom poglavlju će se nadalje diskutirati samo rezultati postignuti AGREE II upitnikom.

Slično Hrvatskoj, i druge su zemlje poput Meksika, Perua, Kine, Filipina i Čilea čije su nacionalne smjernice dosada procijenjene AGREE II alatom općenito razvijale KS-e niske kvalitete (146-148, 152, 162, 163), i to neovisno o tome koji se strukturni razvojni okvir smjernica koristio u zemlji. Takvo opažanje ukazuje na mogući zajednički temeljni problem u izradi kvalitetnih smjernica koji dijele različite zemlje među različitim zemljama.

Domene "Jasnoća prezentacije zaključaka" i "Djelokrug smjernice i njezin cilj" hrvatskih KS-a bile su najviše ocijenjene domene AGREE II upitnika, i s obzirom na visinu tih ocjena u prosjeku prihvatljive kvalitete, dok je kvaliteta ostalih četiriju domena: "Urednička neovisnost", "Metodološka kvaliteta prikupljanja i sinteze dokaza", "Primjenjivost smjernice" i "Uključenost svih dionika u izradu smjernice" bila neprihvatljiva s medijanima ukupnih rezultata od 15-33%. Jedina studija u kojoj je AGREE II alatom procijenjena metodološka kvaliteta neke hrvatske smjernice, uz istraživanje iz ovog doktorskog rada, je studija Tudor i suradnici u kojoj su autori procijenili šest hrvatskih neuroloških smjernica i izvijestili o identičnom raslojavanju domena kao i u ovom doktorskome radu na one prihvatljive kvalitete ("Jasnoća prezentacije zaključaka" i "Djelokrug smjernice i njezin cilj"), s ukupnim rezultatima od oko 60% i više, i one neprihvatljive ("Urednička neovisnost", "Metodološka kvaliteta prikupljanja i sinteze dokaza", "Primjenjivost smjernice" i "Uključenost svih dionika u izradu smjernice"), s vrlo niskim medijanom ukupnih bodova u rasponu od 0% do 32% (172). Interesantno, slični rezultati procjene domena AGREE II upitnika s identičnim raslojavanjem domena opaženi su i u drugim zemljama (146-148, 152, 162, 163), s tom razlikom da su dvije domene s apsolutno najvišim ocjenama: "Jasnoća prezentacije zaključaka" i "Djelokrug smjernice i njezin cilj", dobile ocjenu niske kvalitete u onim zemljama koje proizvode nacionalne KS-e s iznimno nisko procijenjenom kvalitetom (medijan ukupnih rezultata <30%) kao što su to Kina, Meksiko i Peru (146, 152, 162, 163). Najveća razlika između zemalja koje proizvode KS-e visoke i niske kvalitete uočene su u ocjenama domene "Metodološka kvaliteta prikupljanja i sinteze dokaza" za koju se općenito smatra da je najznačajnija za izradu kvalitetnih smjernica. Ta je domena u Japanu, zemlji s visokokvalitetnim smjernicama, ocijenjena kao visokokvalitetna (medijan ukupnih rezultata za domenu je 62%) (150). Ove rezultate nadmašila je jedino Australija čija je prosječna ocjena za svih 15 KS-a koje su koristile GRADE metodologiju iznosila 71% (151).

5.1 Promjena kvalitete kliničkih smjernica tijekom vremena

Ocjene domena AGREE II upitnika hrvatskih KS-a nisu se mijenjale tijekom 13 istraživanih godina, osim ocjena za domene "Uključenost svih dionika u izradu smjernice" i "Urednička neovisnost". Ocjene za navedene domene su rasle iz godine u godinu između 2-3%. U Argentini, još jednoj zemlji koja je u periodu od 1994. do 2004. u pravilu proizvodila smjernice niske kvalitete, iako je u promatranom periodu rastao broj objavljenih KS-a, nije uočeno poboljšanje niti u jednoj domeni AGREE II instrumenta (149). Nasuprot tome, u Kini, autori su izvijestili o trendu porasta kvalitete KS-a objavljenih između 2014. i 2018. u svim domenama; i to u rasponu od 5% povećanja ocjene za domenu "Jasnoća prezentacije zaključaka" do 13% za domenu "Urednička neovisnost" (152). Značajan porast u kvaliteti svih domena s vremenom, uključujući domenu "Metodološka kvaliteta prikupljanja i sinteze dokaza" uočen je i u studiji iz Japana koja je procjenjivala kvalitetu nacionalnih smjernica, ocijenjenih u prosjeku s visokom kvalitetom i objavljenih u periodu 2000-2014. Autori te studije protumačili su poboljšanja kvalitete KS-a s promjenama u socijalnoj infrastrukturi Japana kao što je to objavljivanje procedura za izradu KS-a, dostupnost obuke o metodologiji izrade KS-a i unapređenje vještina povezanih s KS-om (150).

Vezano uz procjenu kvalitete globalnih i nacionalnih KS-a iz različitih kliničkih područja koja je provedena sustavnim pregledom studija koje su procjenjivale kvalitetu KS uz pomoć AGREE upitnika, a objavljene su od 1980. do 2007., utvrđeno je da se njihova ukupna kvaliteta vremenom poboljšala. Studija je pokazala kako su od 2003. kada je AGREE instrument prvi put objavljen, porasle ocjene za tri domene: "Djelokrug smjernice i njezin cilj", "Uključenost svih dionika u izradu smjernice" i "Jasnoća prezentacije zaključaka". No, ocjene domena "Metodološka kvaliteta prikupljanja i sinteze dokaza", "Primjenjivost smjernice" i "Urednička neovisnost" ostale su nepromijenjene. Autori su izrazili razočarenje zbog srednje ocjene za domenu "Metodološka kvaliteta prikupljanja i sinteze dokaza" koja je iznosila samo 43% (95% CI 41-45), jer je prema njihovom mišljenju ova domena najvažniji pokazatelj metodološke kvalitete KS-a. Nedostatak stručnjaka koji se bave metodologijom razvoja KS-a i nedostatno iskustvo u ovom području, autori ovog rada su vidjeli kao glavni uzrok ovakvih rezultata. Stoga su preporučili kako *de novo* smjernice treba razvijati samo onda kada su zadovoljeni minimalni uvjeti za njihovu izradu (158).

Izostanak poboljšanja kvalitete KS-a kroz vrijeme može biti prividan zbog kratkoće promatranog vremenskog perioda u kojem su KS-e objavljene i analizirane. No, izostanak takvog trenda tijekom duljeg vremenskog perioda, posebice u zemlji koja razvija KS-e niske kvalitete,

ukazuje da se ne poduzimaju ili su nedostatne aktivnosti za poboljšanje kvalitete nacionalnih KS-a.

5.2 Čimbenici koji utječu na kvalitetu hrvatskih kliničkih smjernica

5.2.1 Strukturni okvir razvoja smjernica

Ova studija otkriva da je većina KS-a nastala pod vodstvom stručnih društava. No, smjernice tih stručnih društava pokazale su značajno slabiju kvalitetu u odnosu na smjernice objavljene pod vodstvom Ministarstva zdravstva (sve su domene bile lošije kvalitete) ili neslužbenih radnih skupina (lošija je samo domena "Metodološka kvaliteta prikupljanja i sinteze dokaza" te moguće "Jasnoća prezentacije zaključaka" i "Primjenjivost smjernice" koje su na razini značajnosti 0,05). Ovo je bio iznenađujući podatak, obzirom da je većina sudionika provedenih fokus grupa izrazila povjerenje u stručna društva i uvjerenje da bi upravo stručna društva trebala voditi razvoj nacionalnih KS-a. Jedan od mogućih rješenja za poboljšanje kvalitete njihovih KS-a mogla bi biti obuka potencijalnih članova radnih skupina i uključivanje metodoloških stručnjaka u radne skupine, što je i predložio jedan član u raspravi fokus grupe, ali i drugih stručnjaka, kao što su primjerice informatolozi (od engl. *information specialist*), ekonomisti sa znanjima zdravstvene ekonomike, biostatističari, komunikolozi i drugi. Kao drugo moguće rješenje se nameće da nezavisni stručnjaci s ekspertizom u području izrade KS-a te ekspertizom u području obuhvaćenom svrhom smjernice (ne nužno uklopljenima u istoj osobi) procijene hrvatske smjernice i predlože poboljšanja prije njihovih objavljivanja. Iako protokoli za razvoj KS-a u principu uključuju korak vanjske evaluacije, o tom koraku autori smjernica mahom nisu izvijestili. Tek u jednoj smjernici navedeno je "Kada god je bilo moguće, pozvana su po dva stručna recenzenta kako bi provela neovisnu ocjenu svakog od područja" no ukupni rezultat te smjernice na AGREE II ljestvici iznosio je tek 50% pa se postavlja pitanje na koji način su postavljeni kriteriji kompetentnosti za procjenu kvalitete smjernice, ali i kriteriji neovisnosti recenzenata.

Iako zaključci istraživanja iz drugih zemalja koje izrađuju KS-e niske kvalitete pokazuju kako odabir nacionalne agencije za nadzor razvoja KS-a (146, 148) u odnosu na stručna/znanstvena društva (147, 149) ne jamči razvoj visokokvalitetnih KS-a, nema sumnje da bi postojeći strukturni okvir razvoja KS-a u Hrvatskoj trebalo dodatno poboljšati. Iskustva drugih zemalja, poput Japana (150) i Australije (151) istodobno sugeriraju kako usklađeno djelovanje više različitih organizacija može poboljšati kvalitetu nacionalnih KS-a. No, u Hrvatskoj postoji nekoliko pitanja koje bi

trebalo razriješiti prije pokretanja procesa izrade bilo koje nacionalne smjernice. Jedno od tih pitanja je i određivanje kriterija za prioritizaciju KS-a (tj. kriterija za određivanje koje to KS-e treba razviti na nacionalnoj razini), budući je taj proces u Hrvatskoj suboptimalan što je vidljivo iz grupiranja objavljenih smjernica u nekoliko stručnih društava i oko nekolicine autorskih skupina. Uz to, preduvjet prioritizacije je utvrđivanje svih smjernica koje se trenutno koriste ili se mogu koristiti u praksi (smjernice objavljene u službenom časopisu HLZ-a, te međunarodne smjernice prevedene i neprevedene na hrvatski jezik ili pak lokano izrađene 'smjernice' opisane riječima jednog sudionika kao: "smjernice koje svi prešutno slijede, ali nikada nisu formalizirane"). Nadalje, nužno je imati i plan raspodjele resursa za izradu smjernice (organizacija vremena i izvori financiranja); te jasnu raspodjelu odgovornosti ("tko je odgovoran", "stručna društva treba podržati i motivirati da vode ..., ali razvoj smjernica ne bi trebao biti njihova obaveza"). Vezano uz razdiobu resursa, sudionici rasprava su opetovano istakli kako je prema njihovom mišljenju jedan od uzroka loše kvalitete hrvatskih smjernica i nedostatak motivacije među kliničarima uključenim u razvoj KS-a, što su ponajviše pripisivali nedostatku financijskih poticaja te manjim dijelom i nedostatku vremena.

5.2.2 Neodgovarajuća metodologija razvoja kliničkih smjernica

U skladu s postignutim lošim rezultatima upitnika AGREE II i gore navedenim zaključcima o neadekvatnom strukturnom okviru razvoja smjernica u Hrvatskoj, autori smjernica i njihovi korisnici učestalo su navodili neodgovarajuću metodologiju kao značajnu prepreku za razvoj visokokvalitetnih KS-a. Izjave poput: "... ljudi koji rade te smjernice nisu dovoljno upućeni u metodologiju samog rada smjernica...", ali i uočene pogrešne percepcije o različitim aspektima izrade KS-a kao i pretjerano samopouzdanje vezano uz metodološka znanja o izradi smjernica, nameću nedostatak takvih znanja među autorima KS-a kao logično objašnjenje za procijenjenu neodgovarajuću metodologiju hrvatskih KS-a. Teorijski se neznanje metodologije izrade smjernica u radnim skupinama može djelomično pojasniti Dunning–Krugerovim fenomenom (184-186). Naime u slučaju kada postoji određeno nerazumijevanje neke teme, što je često slučaj kod kompleksnih tematika, lako je moguće da relativno neiskusni pojedinci postanu pretjerano samouvjereni u svoja znanja. Dunning–Krugerov fenomen implicira kako manje iskusne osobe nisu u potpunosti svjesne stvarne složenosti pojedine teme i, kao rezultat toga, nisu svjesne koliko je znanja potrebno za razumijevanje svih aspekata teme te se posljedično smatraju u cijelosti

obrazovanima i obučanima za tu temu, iako to uistinu nisu. Ovakva kognitivna pristranost može biti prepreka formiranju kompetentnih radnih skupina, ali i budućoj edukaciji/obuci o metodologiji izrade KS-a autora smjernica budući da za dobrovoljno sudjelovanje u osobnom usavršavanju važno osvijestiti vlastite nedostatke znanja i vještina (186).

U prilog neodgovarajućoj metodologiji govore i opisi tipičnog razvojnog procesa KS - koje su autori smjernica iznijeli tijekom rasprava. Iz njihovih riječi je uočljivo kako radne skupine obično ne slijede sustavnu metodologiju utemeljenu na dokazima te da preporuke pretežno ovise o mišljenju stručnjaka. I dok stručnjaci mogu dobro poznavati znanstvenu literaturu u području interesa smjernice, s druge strane mogu izraziti i svoja mišljenja koja nisu potkrijepljena neovisno procijenjenim dokazima. Istraživanja su pokazala da isključivo mišljenje stručnjaka kao alata izrade smjernica predstavlja rizik za izradu smjernica temeljenih na selektivnim, zastarjelim ili pristranim dokazima (187, 188). Čak i u slučajevima kada znanstveni dokazi nedostaju ili su manjkavi, mišljenja stručnjaka treba uobličiti rigoroznim tehnikama kvalitativnog istraživanja poput Delphi metode, kako bi se poduprle tvrdnje temeljene na dostupnim dokazima (82).

Očiti nedostatak znanja o metodologiji razvoja KS-a među članovima radnih skupina potvrđen je i postignutom ocjenom kvalitete hrvatskih KS-a koje su nastale upotrebom AGREE II (156) ili GRADE (189) (AGREE II: četiri smjernice koje su razvijene od strane radnih skupina Ministarstva zdravstva i jedna od strane stručnog društva; GRADE: dvije razvijene od strane stručnih društava i dvije od strane neslužbenih radnih skupina). U raspravama fokus grupa, suprotno GRADE preporukama i AGREE II instrumentu, također je izjavljeno kako prije svega u procesu razvoja KS-a, treba razmotriti farmakoeekonomska pitanja, dok je u stvarnosti potrebno odrediti cjelokupni profil rizika i koristi od kojih su farmakoeekonomska pitanja samo jedan dio. Iako bi se očekivalo da upotreba ovih metodologija uz postojeće dostupne priručnike dovodi do poboljšanja kvalitete izrađenih smjernica naši rezultati su pokazali da njihova upotreba ovih metodologija nije jamstvo za izradu visokokvalitetnih smjernica. Navedeno, implicira nerazumijevanje i nepoznavanje metodološkog procesa izrade smjernica. Naime, sve smjernice Ministarstva zdravstva ocijenjene su visokim ocjenama, uključujući i jednu koja nije koristila niti jednu od navedene dvije metodologije, dok su ostale KS-e napisane od strane drugih organizacija koje su koristile ove metodologije ocijenjene kao niskokvalitetne. Seto i suradnici također su zaključili kako referiranje na priručnik o izradi KS-a ne osigurava kvalitetu (150).

5.2.3 *Uključivanje različitih stručnjaka i dionika u radne skupine*

Prosječna ocjena domene "Uključenost svih dionika u izradu smjernice" hrvatskih KS-a je loše ocijenjena. Također, uvidjeli smo da hrvatske radne skupine gotovo u potpunosti sačinjavaju liječnici, rijetko kada koji drugi zdravstveni djelatnik, a nikada ostali nemedicinski stručnjaci. No, nepovezanost kvalitete smjernica i broja organizacija uključenih u razvoj KS-a (a to su primarno stručna društva HLZ-a) pokazuje da stručnost medicinskih eksperata nije dostatna za razvoj visokokvalitetnih smjernica.

Nitko od sudionika fokus grupa nije prepoznao važnost multidisciplinarnosti i različitih perspektiva u radnim skupinama. No, gledište u kojem je liječnik specijalist u središtu zbivanja ipak se sporo mijenja, što je vidljivo ne samo iz godišnjeg trenda porasta ocjena domene "Uključenost svih dionika u izradu smjernice" AGREE II upitnika nego i iz komentara sudionika fokus grupa o uključivanju pacijenata (iako je razlog za uključivanje pacijenata u pisanje smjernica bio "podijeliti odgovornost", a ne proširiti perspektive) ili predstavnika osiguravajućih društava u radnim skupinama. Zsigurno, postojeći sastav radnih skupina vjerojatno je utjecao na najkritičniji korak razvoja smjernice – sastavljanje učinkovite radne skupine – isključivanjem ostalih dionika ili stručnjaka, kao što su drugi zdravstveni djelatnici, stručnjaci drugih struka (primjerice, metodolozi, biostatističari, informatolozi, stručnjaci zdravstvene ekonomike, i drugi), pacijenti i/ili njegovatelji te tvorci zdravstvenih politika (190, 191).

5.2.4 *Urednička neovisnost*

Domena "Urednička neovisnost" hrvatskih KS-a također je niskoocijenjena uz pomoć AGREE II upitnika, no ipak se utvrdilo blago poboljšanje rezultata tijekom istraživanog vremenskog perioda. No, o ovoj se temi nije raspravljalo unutar fokus grupa što ukazuje da je i osviještenost o ovom problemu među autorima smjernica na niskoj razini.

Uglavnom su istraživanja nacionalnih KS-a pokazala neobjavljivanje izvora financiranja, ali i neobjavljivanje sukoba interesa (150, 158, 192, 193). U drugim zemljama, medijan ukupnog rezultata za ovu domenu AGREE II upitnika je bio također nizak, u rasponu od 0 do 39%, neovisno o tome kakve smjernice zemlja u prosjeku proizvodi (146, 149, 150, 158, 192, 193). Tako je u Japanu, u kojem se izrađuju smjernice visoke kvalitete medijan ocjene za ovu domenu iznosio 39% (150). Podaci iz Švicarske također govore o nezadovoljavajućoj kvaliteti s obzirom na ovo

pitanje. Autori su utvrdili kako su izjave o sukobu interesa objavljene u tek 44% od 295 KS-a objavljenih između 2008. i 2019., a izjave o financijskoj potpori u 29% (193).

5.3 Implementacija hrvatskih kliničkih smjernica

Domena "Primjenjivost smjernice" je bila najgore ocijenjena domena i to ne samo među hrvatskim KS-a, već i među nacionalnim smjernicama svih zemalja uključenima u ovo istraživanje. Medijan ukupnog rezultata za ovu domenu AGREE II upitnika kretao se u rasponu od 5 do 37% (146-148, 150, 152, 162, 163, 183). Rezultat od samo 18% za Hrvatsku nije začuđujući budući da se iz rasprava u fokus grupama utvrdilo da u hrvatskom zdravstvu ne postoji službeni sustav implementacije KS-a u zdravstvu. Rasprave u fokus grupama bile su prožete iznošenjem općih organizacijskih problema koji tište zdravstvene djelatnike različitih struka te nije bilo puno prijedloga o poboljšanju implementacije smjernica. Sudionici su raspravljali o nekoliko pokušaja implementacije KS-a u Hrvatskoj, a od kojih se redom odustalo. Posljedično, hrvatske smjernice nisu predvidjele mehanizme niti su imale preporuke za primjenu smjernica u kliničkoj praksi, niti jedna KS nije navela ograničavajuće niti podupiruće čimbenike za njenu implementaciju, nije se promišljalo o mogućim posljedicama primjene KS-a na postojeće resurse; te konačno, smjernice nisu imale razrađene mjere praćenja/kontrole kliničkih niti procesnih ishoda. Kako bi bile uspješno implementirane smjernice treba pažljivo prilagoditi lokalnom okruženju, pacijentovim stavovima, društvenom marketingu, prihvatljivim troškovima, ljudskim fizičkim resursima, vremenu, organizacijskim mogućnostima (194, 195).

Nepoznat je podatak koliko se KS-a u Hrvatskoj pokušalo implementirati, ali na temelju izrečenog u fokus grupama, pokušaji implementacije su bili rijetki i neuspješni. No slični problemi s izostankom implementacijskih planova za novoobjavljene smjernice se mogu opaziti i u drugim zemljama, primjerice u Norveškoj (196). Najveći broj hrvatskih KS-a pasivno se diseminira objavljivanjem u "Liječničkom Vjesniku", a rijetko postoje naknadne aktivnosti vezane uz diseminaciju smjernica i edukaciju o njima. Razgovor o implementaciji među sudionicima fokus grupa ponajviše je bio usmjeren na ograničavajuće čimbenike implementacije unutar hrvatskog zdravstvenog sustava (133).

Takva situacija, obzirom na složenost procesa implementacije koji je dobro prepoznat u literaturi (109, 195), ali i od strane sudionika fokus grupa u ovom radu, nije neočekivana. Krajem devedesetih godina prošlog stoljeća Davis i suradnici (197) te Cabana i suradnici (133)

identificirali su čak 293 ograničavajuća čimbenika implementacije. Legare sa svojim suradnicima je proveo upitnik među stručnjacima primarne zdravstvene zaštite u Kanadi o ograničavajućim i podupirućim čimbenicima pri implementaciji smjernica (198). Rezultati su pokazali potrebu za istovremenim učinkovitim mjerama implementacije na različitim razinama sustava, uključujući razinu profesionalaca u zdravstvu, pacijenata i zdravstvenog sustava kako bi implementacija bila uspješna. Stoga su primjeri uspješnih implementacijskih strategija uglavnom kombinacija više različitih tehnika (npr. interaktivni edukacijski sastanci, lokalni sporazumni dogovori o dijagnostičkim i terapijskim postupcima, analize stanja i povratne informacije, mišljenja lokalnih stručnjaka) (199-201), različita pomagala koja podsjećaju osoblje na određene postupke (202) i tehnike prilagodbi pacijentima (203). U literaturi se mogu naći i proturječni dokazi za i protiv informatičkih smjernica (204-207), kombinacija različitih tehnika (208-210), ili pak podsjetnika karticama (211). Općenito se smatra da su za uspješnu implementaciju smjernice ključne njene osnovne karakteristike kao što su: kvaliteta KS-e (212), važnost/prioritet njene teme i jednostavnost formata smjernice (213).

Iako uz malo ili ništa iskustava vezanih uz implementaciju smjernica, sudionici fokus grupa utvrdili su niz podupirućih i ograničavajućih čimbenika implementacije koji se velikim dijelom poklapaju s onim što je rečeno u literaturi.

Primjerice da bi pojedina smjernica bila prihvatljiva i lakše se implementirala među korisnicima prema mišljenju sudionika fokus grupa ona treba biti što jednostavnije napisana te struktura dokumenta mora biti takva da je dokument lako čitljiv. Isto su pokazala i različita istraživanja u drugim zemljama (8, 214).

Sudionici su istaknuli i ključnu ulogu kreatora zdravstvene politike u diseminaciji informacija o smjernicama i implementaciji smjernica u kliničku praksu u smislu da takvi dionici mogu potaknuti ili pak u potpunosti zakočiti provedbu implementacije. Sličan stav su dijelili i Pang i suradnici koji su pokretačke snage implementacije smjernica podijelili na unutarnje i vanjske (195). Ti autori smatraju da snage unutar određene institucije treba prepoznati i poticati ih, dok su vanjske pokretačke snage najčešće dionici poput državnih tijela i masovnih medija.

Sudionici fokus grupa su samo djelomično prepoznali da je za uspjeh implementacije važno da se sve zainteresirane strane okupe i rade s istim ciljem: od liječnika, medicinskih tehničara i drugih stručnjaka različitih profesija (195). Naime uspješna implementacija je izglednija kada su u planiranje njene diseminacije i implementacije uključeni krajnji korisnici (195).

Iako hrvatsko zdravstvo nema puno iskustva s implementacijom smjernica u kliničku praksu iz razgovora fokus grupa stekao se snažan dojam da mnogi žele razmišljati u suvremenom kontekstu EBM-a i na KS-e gledaju kao potencijalno korisne dokumente te imaju želju da se sustav implementacije KS-a uredi i funkcionira. Takav nalaz je ohrabrujuć.

5.4 Znanje o metodologiji, pogrešna percepcija i prekomjerna samouvjerenost u to znanje među autorima i korisnicima kliničkih smjernica

Kvalitativno istraživanje dalo je detaljniji /dublji uvid u razmišljanje stručnjaka. Otkriveno je nekoliko pogrešnih percepcija vezano za definiciju i svrhu KS-a koje mogu utjecati na očekivanja autora ali i korisnika smjernica od KS-a, njihove stavove pa čak i uspješnost edukacijskih intervencija usmjerenih na autore i korisnike KS-a. Primjerice, jedan je sudionik rasprave iznio stav da su sve KS-e Europske Unije temeljene na dokazima, implicirajući na taj način da su sve te smjernice visokokvalitetne. Međutim, važno je napomenuti da kada je nešto temeljeno na dokazima da to ne znači nužno da je visokokvalitetno jer dostupni dokazi mogu biti slabi (215).

Autori i korisnici KS-a također su miješali pojmove KS-a sa SOP-ovima ili pak kliničkim putovima. Potrebno je napomenuti da su SOP-ovi prilagođeni specifičnim radnim procesima, opremi ili radnim uvjetima i objašnjavaju kako sigurno izvoditi ponovljivi radni proces ili postupak, prema uputama. Zapisani su u obliku uputa "korak po korak" za radnike koji obavljaju proces, slično kuharici. Ovo pogrešno shvaćanje pojma KS-e kao SOP-a moguć je uzrok zašto sudionici razgovora smjernice opisuju na negativan način - kao "*kuharice*" ili "*prometne propise*" koji "*odluku stavljaju u ruke liječnika*", a mogu isto tako uzrokovati pogrešno shvaćanje da su smjernice skup krutih i formalnih pravila koja se slijepo moraju slijediti. Za razliku od SOP-ova, koji su ograničeni na određeni proces ili postupak, KS-e su mnogo šire preporuke koje postavljaju opća načela koja su otvorena za različito interpretiranje i primjenjiva su u različitim situacijama. Druge studije su također utvrdile kako kliničari vjeruju da su preporuke kategorične, preskriptivne i da ograničavaju kliničku praksu što se tumači kao posljedica njihovog nedostatka znanja i svjesnosti o postupku izrade KS-a (216).

Razgovarajući o svrsi, autori KS-a su kao primarni cilj vidjeli uspostavljanje standarda liječenja i uklanjanje neopravdane varijabilnosti u liječenju, dok su korisnici KS-a prepoznali i druge svrhe. Začudo, nitko nije predložio poboljšanje njege bolesnika kao cilj.

Neki su sudionici, uključujući i autore KS-a, pogrešno pretpostavili da je svrha KS-a kontrola – kontrola kvalitete skrbi, kontrola i optimizacija zdravstvenih radnih postupaka, troškova pa čak i naplata troškova pacijenata. Uspješnom implementacijom kvalitetnih KS-a, neposredno se zaista i može poboljšati isplativost zdravstvenog sustava i čak održati standard njegove kvalitete (15, 88, 89, 94). No, ovakve pogrešne percepcije mogu dovesti do prevelikih očekivanja u pogledu implementacije KS-a, što u konačnici dovodi do razočaranja i gubitka povjerenja u koncept KS-a (217).

5.5 Ograničenja istraživanja

Ograničenje istraživanja povezano je s upotrebom AGREE II upitnika. Naime, alatom se procjenjuje samo je li se u smjernicama navela odgovarajuća informacija, no ako je neka stavka uključena u izradu smjernice, ali to nije primjereno i zapisano/prijavljeno takvo što ukupni rezultati procjene neće detektirati. No, isto je ograničenje primjenjivo na bilo koji alat za procjenu metodološke kvalitete i transparentije smjernica. Nadalje, iako nije uspostavljena standardizirana granična ocjena za razlikovanje visoko- od niskokvalitetnih KS-a, u ovom je radu primijenjena uobičajena granična ocjena od 60% za AGREE II upitnik (218-220) i ≥ 10 (71%) za iCAHE upitnik (221, 222). Međutim, vrijednost alata je potvrđena u mnogim kliničkim područjima i od strane različitih stručnjaka (222-225), i u svim procijenjivanim smjernicama nađeno je da su podaci koji bi trebali biti ocijenjeni kao visokokvalitetni zaista i visoko ocijenjeni u odnosu na podatke koji su niskokvalitetni (223). Nadalje u ovome su radu medijani ukupnih rezultata za nisko- i visokoocijenjene domene bili jasno grupirani u dvije skupine, s međusobnom razlikom od oko 20%, što ukazuje da granična ocjena jasno odjeljuje dvije dobro definirane skupine.

U rad su uključene sve smjernice objavljene do uključno 2017. Obzirom da se strukturni okvir smjernica u međuvremenu nije mijenjao i da je pandemija COVID-19 izgledno utjecala na izradu KS-a, pretpostavka je da podaci navedeni u ovom radu točno prikazuju stanje u Hrvatskoj u razdoblju bez pandemije. Uzimajući u obzir da je vremenski raspon od 14 godina imao mali učinak na kvalitetu KS-a u Hrvatskoj, te da se strukturni okvir izrade smjernica nije promijenio, ne očekuje se da bi dodatne KS objavljene u prepandemijskom periodu 2018. (N = 6) i 2019. (N = 8) imale značajan utjecaj na predstavljene rezultate.

Moguće ograničenje istraživanja može biti i nezadovoljstvo sudionika svakodnevnim radom, problemima organizacije rada i upravljanja resursima u hrvatskom zdravstvenom sustavu. To je

stalno zahtijevalo od moderatora preusmjeravanje razgovora fokus grupa na određene teme. U takvim okolnostima, možda bi strukturiranja pitanja mogla pomoći u utvrđivanju dodatnih podržavajućih ili ograničavajućih čimbenika. Unatoč tome, rezultati fokus grupa su vjerodostojno odražavali stvarnost i podržali mnoge rezultate kvantitativne nalaze pa nije izgledno da je takvo što značajno utjecalo na rezultate.

5.6 Značaj rezultata istraživanja za primjenu kliničkih smjernica u praksi

Identifikacija svih navedenih negativnih (neadekvatnih/suboptimalnih postupaka) kao i pozitivnih (metodološki visokokvalitetnih) obrazaca pri izradi, ali i implementaciji smjernica u ovom istraživanju poslužila su u identificiranju problema u percepciji i razumijevanju tih procesa u Hrvatskoj. Svim zainteresiranim autorima KS-a i kreatorima zdravstvene politike ovo može biti dobra osnova za unapređenje kvalitete budućih smjernica i planiranja implementacije. Osim toga, rezultati su pokazali da se slični obrasci mogu očekivati i u drugim državama, posebice onima sa sličnim ustrojem zdravstvenog sustava i sličnim socijalnim, ekonomskim te političkim kontekstom. Stoga, svim zainteresiranim autorima KS-a i kreatorima zdravstvene politike iz Hrvatske ali i svijeta saznanja iz ovog rada mogu poslužiti kao dobra osnova za unapređenje kvalitete budućih smjernica i planiranja implementacije. Ne manje važno, otkrića o pogrešnoj percepciji kliničkih smjernica i prekomjernoj samouvjerenosti među autorima i korisnicima kliničkih smjernica u metodološko znanje o izradi smjernica, koje se objektivno pokazalo kao nedostatno, dodatni su doprinos ove disertacije. Takvi rezultati potiču na preispitivanje i osuvremenjavanje dugoročnih ciljeva vezanih uz kurikulum preddiplomskih, diplomskih i poslijediplomskih studija u Hrvatskoj kao i kontinuiranu edukaciju zdravstvenih radnika i pacijenata.

6. ZAKLJUČAK

1. Metodološka kvaliteta i transparentnost hrvatskih kliničkih smjernica nije zadovoljavajuća - ocjena kvalitete uz pomoć validiranog AGREE II upitnika procijenjena je nižom od 60%. Hrvatska je, kao i druge zemlje koje izrađuju u prosjeku nekvalitetne kliničke smjernice, pokazala usporedivi obrazac s visokim i niskim bodovanim domenama AGREE II upitnika.
2. Domene "Uključenost svih dionika u izradu smjernice" i "Urednička neovisnost" tijekom promatranog razdoblja su pokazale blago poboljšanje metodološke kvalitete. Sve ostale domene, pa i one najslabije ocijenjene "Metodološka kvaliteta prikupljanja i sinteze dokaza" te "Primjenjivost smjernice" nisu se poboljšale.
3. Niskokvalitetne hrvatske KS uglavnom su razvijane pod vodstvom stručnih društava, bolje kvalitete su bile one razvijene od strane Ministarstva zdravstva ili neslužbenih radnih skupina. Bez obzira tko je zadužen za razvoj nacionalnih KS-a – stručna medicinska ili znanstvena društva, pojedine agencije ili tijela Ministarstva zdravstva – u svim ovim zemljama nacionalne smjernice ostaju loše kvalitete što ukazuje na temeljni problem razvoja KS-a.
4. Kao jedan od glavnih uzroka nezadovoljavajuće kvalitete smjernica identificiran je nedostatak metodološkog znanja, ali i pogrešne percepcije KS-a kao alata i pretjerana samouvjerenost u metodološko znanje među autorima KS-a, koje mogu ometati buduće usavršavanje i obuku članova radnih skupina. Dodatni čimbenici povezani s niskom kvalitetom KS-a, proizašli iz rasprava u fokus grupama, su bili sljedeći: neadekvatna metodologija; nedostatak implementacijskih sustava; nedostatak svijesti o potrebi za uredničkom neovisnošću i uključivanju stručnjaka različitih profesija u radne skupine za izradu smjernica.
5. Iskustva drugih zemalja, poput Japana i Australije, pokazuju kako je moguće poboljšati metodološku kvalitetu *de novo* smjernica, ali isto tako i usvojenih, prilagođenih ili kontekstualiziranih i to, zajedničkim djelovanjem više organizacija u cilju izgradnje socijalne infrastrukture za KS-e. Primarno se radi o stvaranju protokola za razvoj KS-a, dostupnom podučavanju metodologiji i unapređenju vještina vezanih uz razvoj smjernica.
6. Stalna izloženost studenata medicine EBM-u i smjericama tijekom studija mogu podići razinu znanja budućih korisnika i autora KS-a te poboljšati klimu utemeljenu na dokazima u zdravstvenom sustavu.

7. SAŽETAK

Ciljevi: Ocijenjena je metodološka kvaliteta i transparentnost svih nacionalnih kliničkih smjernica objavljenih u Hrvatskoj do 2017. godine i istraženi čimbenici povezani s njihovom kvalitetom.

Metode: Smjernice su ocijenjene koristeći validirane instrumente AGREE II i iCAHE s četiri ocjenjivača. Korištena je višestruka linearna regresija u cilju identificiranja prediktora kvalitete te dvije fokusne skupine kako bi se dodatno istražila izrada i primjena smjernica.

Rezultati: Većinu smjernica razvila su medicinska društva. Medijan rezultata AGREE II upitnika je bio nizak, 36% (IQR 28–42), a takve su bile i ukupne ocjene. Najbolje ocijenjeni aspekti smjernica bili su "Jasnoća prezentacije zaključaka" i "Djelokrug smjernica i njezin cilj" (medijan $\geq 59\%$). Međutim, preostale četiri domene dobile su vrlo niske ocjene (medijan, 15–33%), a kvaliteta smjernica nije se poboljšala tijekom vremena. Smjernice koje su razvila medicinska društva imale su znatno lošije ocjene od onih koje su izradile vladine ili neslužbene radne skupine (12–43% po domeni). Raspravama u fokusnim skupinama, kao čimbenici povezani s niskim ocjenama identificirani su: neadekvatna metodologija, nedostatak implementacijskih sustava, nedostatak svijesti o potrebi za različitim profesijama i perspektivama u radnim skupinama te o uređivačkoj neovisnosti.

Zaključak: Čimbenici za koje je utvrđeno da utječu na kvalitetu nacionalnih smjernica mogu pomoći dionicima odgovornim za izradu smjernica i stručnjacima koji vode edukaciju usmjerenu na poboljšanje kvalitete smjernica, i to ne samo u Hrvatskoj već i globalno.

8. SUMMARY

Methodological quality and transparency of Croatian clinical practice guidelines

Aims: The methodological quality and transparency of all the national clinical practice guidelines published in Croatia up until 2017 was assessed and explored the factors associated with their quality.

Methods: The guidelines were evaluated using a validated AGREE II and iCAHE instruments with four raters. We used multiple linear regressions to identify the predictors of quality; and two focus groups to further explore the guideline development and implementation.

Results: The majority of the guidelines were developed by medical societies. The median standardized AGREE II score was low, 36% (IQR 28–42), and so were the overall assessments. The aspects of the guidelines that were rated best were the "Clarity of presentation" and the "Scope and purpose" (median $\geq 59\%$). However, the other four domains received very low scores (median 15–33%). The guideline quality did not improve over time. The guidelines that were developed by medical societies scored significantly worse than those developed by governmental, or unofficial working groups (12–43% per domain). In focus group discussions, inadequate methodology, a lack of implementation systems in place, a lack of awareness about broader expertise/perspectives in working groups and editorial independence were identified as factors behind the low scores.

Conclusion: The factors identified as affecting the quality of the national guidelines may help stakeholders who are developing interventions and education programs aimed at improving guideline quality, and not only in Croatia, but globally.

9. POPIS LITERATURE

1. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ*. 1996;312(7023):71-2.
2. Marušić M PJ, Petrovečki M, Marušić A. Uvod u znanstveni rad u medicini. Zagreb: Medicinska naklada; 2000.
3. Barrett B. Evidence, values, guidelines and rational decision-making. *J Gen Intern Med*. 2012;27(2):238-40.
4. Lewis SJ, Orland BI. The importance and impact of evidence-based medicine. *J Manag Care Pharm*. 2004;10(5 Suppl A):S3-5.
5. Kennedy HL. The importance of randomized clinical trials and evidence-based medicine: a clinician's perspective. *Clin Cardiol*. 1999;22(1):6-12.
6. Antman EM, Lau J, Kupelnick B, Mosteller F, Chalmers TC. A comparison of results of meta-analyses of randomized control trials and recommendations of clinical experts. Treatments for myocardial infarction. *JAMA*. 1992;268(2):240-8.
7. Algie CM, Mahar RK, Tan HB, Wilson G, Mahar PD, Wasiak J. Effectiveness and risks of cricoid pressure during rapid sequence induction for endotracheal intubation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(11):CD011656.
8. Shaneyfelt TM. Building bridges to quality. *JAMA*. 2001;286(20):2600-1.
9. Institute of Medicine (US) Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines. *Clinical Practice Guidelines We Can Trust*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011 [pristupljeno 21. studenoga 2022.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK209539/>.
10. Morris ZS, Wooding S, Grant J. The answer is 17 years, what is the question: understanding time lags in translational research. *J R Soc Med*. 2011;104(12):510-20.
11. Putera M, Roark R, Lopes RD, Udayakumar K, Peterson ED, Califf RM, i sur. Translation of acute coronary syndrome therapies: from evidence to routine clinical practice. *Am Heart J*. 2015;169(2):266-73.
12. Juni P, Altman DG, Egger M. Systematic reviews in health care: Assessing the quality of controlled clinical trials. *BMJ*. 2001;323(7303):42-6.
13. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003;327(7414):557-60.

14. Densen P. Challenges and opportunities facing medical education. *Trans Am Clin Climatol.* 2011;122:48-58.
15. Kamath S, Guyatt G. Importance of evidence-based medicine on research and practice. *Indian J Anaesth.* 2016;60(9):622-5.
16. Marincowitz C, Lecky F, Allgar V, Sheldon T. Evaluation of the impact of the NICE head injury guidelines on inpatient mortality from traumatic brain injury: an interrupted time series analysis. *BMJ Open.* 2019;9(6):e028912.
17. Wyer P, Stojanovic Z, Shaffer JA, Placencia M, Klink K, Fosina MJ, i sur. Combining training in knowledge translation with quality improvement reduced 30-day heart failure readmissions in a community hospital: a case study. *J Eval Clin Pract.* 2016;22(2):171-9.
18. Pope C. Resisting evidence: the study of evidence-based medicine as a contemporary social movement. *Health Expect.* 2003(7):267-82.
19. Shafi S, Barnes SA, Millar D, Sobrino J, Kudyakov R, Berryman C, i sur. Suboptimal compliance with evidence-based guidelines in patients with traumatic brain injuries. *J Neurosurg.* 2014;120(3):773-7.
20. Shafi S, Barnes SA, Rayan N, Kudyakov R, Foreman M, Cryer HG, i sur. Compliance with recommended care at trauma centers: association with patient outcomes. *J Am Coll Surg.* 2014;219(2):189-98.
21. Singh A, Bodukam V, Saigal K, Bahl J, Wang Y, Hanlon A, i sur. Identifying Risk Factors Associated with Inappropriate Use of Acid Suppressive Therapy at a Community Hospital. *Gastroenterol Res Pract.* 2016;2016:1973086.
22. Cotton BA, Dossett LA, Au BK, Nunez TC, Robertson AM, Young PP. Room for (performance) improvement: provider-related factors associated with poor outcomes in massive transfusion. *J Trauma.* 2009;67(5):1004-12.
23. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med.* 2008;358(3):252-60.
24. Heres S, Davis J, Maino K, Jetzinger E, Kissling W, Leucht S. Why olanzapine beats risperidone, risperidone beats quetiapine, and quetiapine beats olanzapine: an exploratory analysis of head-to-head comparison studies of second-generation antipsychotics. *Am J Psychiatry.* 2006;163(2):185-94.

25. Wyer P, da Silva SA. 'One mission accomplished, more important ones remain': commentary on Every-Palmer, S., Howick, J. (2014) How evidence-based medicine is failing due to biased trials and selective publication. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, 20 (6), 908-914. *J Eval Clin Pract*. 2015;21(3):518-28.
26. Allen D, Harkins KJ. Too much guidance? *Lancet*. 2005;365(9473):1768.
27. Grimshaw GM, Khunti K, Baker R. Diagnosis of heart failure in primary care: an assessment of international guidelines. *Br J Gen Pract*. 2001;51(466):384-6.
28. McAlister FA, van Diepen S, Padwal RS, Johnson JA, Majumdar SR. How evidence-based are the recommendations in evidence-based guidelines? *PLoS Med*. 2007;4(8):e250.
29. Ferraris VA, Ferraris SP. Assessing the medical literature: let the buyer beware. *Ann Thorac Surg*. 2003;76(1):4-11.
30. Parsons NR, Hiskens R, Price CL, Achten J, Costa ML. A systematic survey of the quality of research reporting in general orthopaedic journals. *The Journal of bone and joint surgery British volume*. 2011;93(9):1154-9.
31. Parsons NR, Kulikov Y, Girling A, Griffin D. A statistical framework for quantifying clinical equipoise for individual cases during randomized controlled surgical trials. *Trials*. 2011;12:258.
32. Steen RG, Dager SR. Evaluating the evidence for evidence-based medicine: are randomized clinical trials less flawed than other forms of peer-reviewed medical research? *FASEB J*. 2013;27(9):3430-6.
33. Afshari A. Evidence based evaluation of immuno-coagulatory interventions in critical care. *Dan Med Bull*. 2011;58(9):B4316.
34. Huntley AL, Johnson R, Purdy S, Valderas JM, Salisbury C. Measures of multimorbidity and morbidity burden for use in primary care and community settings: a systematic review and guide. *Ann Fam Med*. 2012;10(2):134-41.
35. Trikalinos TA, Segal JB, Boyd CM. Addressing multimorbidity in evidence integration and synthesis. *J Gen Intern Med*. 2014;29(4):661-9.
36. Wilson KC, Gould MK, Krishnan JA, Boyd CM, Brozek JL, Cooke CR, et al. An Official American Thoracic Society Workshop Report. A Framework for Addressing Multimorbidity in Clinical Practice Guidelines for Pulmonary Disease, Critical Illness, and Sleep Disorders. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(3):S12-21.

37. Weiss CO, Varadhan R, Puhan MA, Vickers A, Bandeen-Roche K, Boyd CM, et al. Multimorbidity and evidence generation. *J Gen Intern Med.* 2014;29(4):653-60.
38. Uhlig K, Leff B, Kent D, Dy S, Brunnhuber K, Burgers JS, et al. A framework for crafting clinical practice guidelines that are relevant to the care and management of people with multimorbidity. *J Gen Intern Med.* 2014;29(4):670-9.
39. Greenhalgh T, Howick J, Maskrey N, Evidence Based Medicine Renaissance G. Evidence based medicine: a movement in crisis? *BMJ.* 2014;348:g3725.
40. Miles A. From evidence-based to evidence-informed, from patient-focussed to person-centered-The ongoing "energetics" of health and social care discourse as we approach the Third Era of Medicine. *J Eval Clin Pract.* 2017;23(1):3-4.
41. Agoritsas T, Guyatt GH. Evidence-based medicine 20 years on: a view from the inside. *Can J Neurol Sci.* 2013;40(4):448-9.
42. Maynard A. Evidence-based medicine: an incomplete method for informing treatment choices. *Lancet.* 1997;349(9045):126-8.
43. Ellis J, Mulligan I, Rowe J, Sackett DL. Inpatient general medicine is evidence based. A-Team, Nuffield Department of Clinical Medicine. *Lancet.* 1995;346(8972):407-10.
44. Eddy DM. Evidence-based medicine: a unified approach. *Health affairs.* 2005;24(1):9-17.
45. Young JM, Glasziou P, Ward JE. General practitioners' self ratings of skills in evidence based medicine: validation study. *BMJ.* 2002;324(7343):950-1.
46. Glasziou P, Burls A, Gilbert R. Evidence based medicine and the medical curriculum. *BMJ.* 2008;337:a1253.
47. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ.* 2008;336(7652):1049-51.
48. Ho GJ, Liew SM, Ng CJ, Hisham Shunmugam R, Glasziou P. Development of a search strategy for an evidence based retrieval service. *PloS One.* 2016;11(12):e0167170.
49. Richardson WS, Wilson MC, Nishikawa J, Hayward RS. The well-built clinical question: a key to evidence-based decisions. *ACP J Club.* 1995;123(3):A12-3.
50. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):395-400.

51. Barbui C, Dua T, van Ommeren M, Yasamy MT, Fleischmann A, Clark N, i sur. Challenges in developing evidence-based recommendations using the GRADE approach: the case of mental, neurological, and substance use disorders. *PLoS Med.* 2010;7(8).
52. Guyatt G, Oxman AD, Sultan S, Brozek J, Glasziou P, Alonso-Coello P, i sur. GRADE guidelines: 11. Making an overall rating of confidence in effect estimates for a single outcome and for all outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2013;66(2):151-7.
53. NHMRC. NHMRC levels of evidence and grades for recommendations for developers of guidelines. Canberra: National Health and Medical Research Council; 2009. [Pristupljeno 28. studenoga 2022.]. Dostupno na: [https://www.nhmrc.gov.au/sites/default/files/images/NHMRC%20Levels%20and%20Grades%20\(2009\).pdf](https://www.nhmrc.gov.au/sites/default/files/images/NHMRC%20Levels%20and%20Grades%20(2009).pdf)
54. Hadorn DC, Baker D. Development of the AHCPR-sponsored heart failure guideline: methodologic and procedural issues. *Jt Comm J Qual Improv.* 1994;20(10):539-47.
55. Guyatt G, Schunemann H, Cook D, Jaeschke R, Pauker S, Bucher H, i sur. Grades of recommendation for antithrombotic agents. *Chest.* 2001;119(1 Suppl):3S-7S.
56. OCEBM Levels of Evidence Working Group. The Oxford 2011 Levels of evidence. Oxford: Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. [Pristupljeno 28. studenoga 2022.]. Dostupno na: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/ocebm-levels-of-evidence>
57. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN guidelines—an introduction to SIGN methodology for the development of evidence-based clinical guidelines, Edinburgh, SIGN Publication No. 39, SIGN Secretariat, Royal College of Physicians of Edinburgh, 1999. [Pristupljeno 30. listopada 2022.]. Dostupno na: https://www.sign.ac.uk/assets/sign50_2011.pdf
58. Atkins D, Eccles M, Flottorp S, Guyatt GH, Henry D, Hill S, i sur. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations I: critical appraisal of existing approaches The GRADE Working Group. *BMC Health Serv Res.* 2004;4(1):38.
59. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, i sur. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2004;328(7454):1490.
60. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schunemann HJ, i sur. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *BMJ.* 2008;336(7651):995-8.

61. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, i sur. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-6.
62. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, i sur. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):383-94.
63. Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, i sur. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):401-6.
64. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, i sur. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence--study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):407-15.
65. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D, i sur. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence--imprecision. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(12):1283-93.
66. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, i sur. GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence--inconsistency. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(12):1294-302.
67. Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, Vist G, Kunz R, Brozek J, i sur. GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence--publication bias. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(12):1277-82.
68. Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S, Glasziou P, Akl EA, Alonso-Coello P, i sur. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(12):1311-6.
69. Alonso-Coello P, Schunemann HJ, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, i sur. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *BMJ*. 2016;353:i2016.
70. Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, i sur. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ*. 2016;353:i2089.
71. Treweek S, Oxman AD, Alderson P, Bossuyt PM, Brandt L, Brozek J, i sur. Developing and Evaluating Communication Strategies to Support Informed Decisions and Practice Based on Evidence (DECIDE): protocol and preliminary results. *Implement Sci*. 2013;8:6-18.

72. Djulbegovic B, Guyatt GH. Progress in evidence-based medicine: a quarter century on. *Lancet*. 2017;390(10092):415-23.
73. Kang H. How to understand and conduct evidence-based medicine. *Korean J Anesthesiol*. 2016;69(5):435-45.
74. Levin A. The Cochrane Collaboration. *Ann Intern Med*. 2001;135(4):309-12.
75. Cochrane. Cochrane Database of Systematic Reviews. [Internet]. New Jersey, USA: John Wiley & Sons, Inc.; [Pristupljeno: 29. studenoga 2022.]; Dostupno na: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/reviews>
76. Guidelines International Network (GIN). Members Directory. [pristupljeno 28. studenoga 2022.]. Dostupno na: <https://g-i-n.net/organisation/>
77. World Health Organization (WHO). WHO guidelines. [Internet]. Geneva, Switzerland: World Health Organization; [Pristupljeno 29. studenoga 2022.] Dostupno na: <https://www.who.int/publications/who-guidelines>
78. NICE. Developing NICE guidelines: the manual. Chapter 9: Writing the guideline. 2018 Oct [Pristupljeno 23. studenoga 2022.]. Dostupno na: <https://www.nice.org.uk/process/pmg20/chapter/writing-the-guideline#wording-the-recommendations>
79. Canadian medical association. CPG Infobase: Clinical Practice Guidelines. [Internet]. Ottawa, Canada: CMA Impact Inc. [Pristupljeno 29. studenoga 2022.] Dostupno na: <https://joulecma.ca/cpg/homepage>
80. National Health and Medical Research Council (NHMRC). Guidelines. [Internet]. Canberra, Australia: Australian Government. National Health and Medical Research Council. [Pristupljeno 29. studenoga 2022.] Dostupno na: <https://www.nhmrc.gov.au/guidelines>
81. Duodecim. Evidence-Based Medicine Guidelines. [Internet]. Helsinki, Finland: Duodecim Publishing Company Ltd. [Pristupljeno 29. studenoga 2022.] Dostupno na: <https://www.terveysportti.fi/dtk/ebmg/home>
82. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 50: a guideline developer's handbook. Royal College of Physicians of Edinburgh: SIGN; 2014. [Pristupljeno 30. rujna 2022.] Dostupno na: <https://www.sign.ac.uk/>

83. Eccles MP, Grimshaw JM, Shekelle P, Schunemann HJ, Woolf S. Developing clinical practice guidelines: target audiences, identifying topics for guidelines, guideline group composition and functioning and conflicts of interest. *Implement Sci.* 2012;7:60.
84. Woolf S, Schunemann HJ, Eccles MP, Grimshaw JM, Shekelle P. Developing clinical practice guidelines: types of evidence and outcomes; values and economics, synthesis, grading, and presentation and deriving recommendations. *Implement Sci.* 2012;7:61.
85. Shekelle P, Woolf S, Grimshaw JM, Schunemann HJ, Eccles MP. Developing clinical practice guidelines: reviewing, reporting, and publishing guidelines; updating guidelines; and the emerging issues of enhancing guideline implementability and accounting for comorbid conditions in guideline development. *Implement Sci.* 2012;7:62.
86. World Health Organization (WHO). WHO guidelines. [Internet]. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2014. [Pristupljeno 29. studenoga 2022.] Dostupno na: <https://www.who.int/publications/who-guidelines>
87. Alderman MH, Furberg CD, Kostis JB, Laragh JH, Psaty BM, Ruilope LM, i sur. Hypertension guidelines: criteria that might make them more clinically useful. *Am J Hypertens.* 2002;15(10 Pt 1):917-23.
88. Grimshaw JM, Russell IT. Effect of clinical guidelines on medical practice: a systematic review of rigorous evaluations. *Lancet.* 1993;342(8883):1317-22.
89. Lugtenberg M, Burgers JS, Westert GP. Effects of evidence-based clinical practice guidelines on quality of care: a systematic review. *Qual Saf Health Care.* 2009;18(5):385-92.
90. Aapro M, Molassiotis A, Dicato M, Pelaez I, Rodriguez-Lescure A, Pastorelli D, i sur. The effect of guideline-consistent antiemetic therapy on chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): the Pan European Emesis Registry (PEER). *Ann Oncol.* 2012;23(8):1986-92.
91. Takesue Y, Ueda T, Mikamo H, Oda S, Takakura S, Kitagawa Y, i sur. Management bundles for candidaemia: the impact of compliance on clinical outcomes. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(2):587-93.
92. Loomis T, Byham-Gray L, Ziegler J, Parrott JS. Impact of standardized feeding guidelines on enteral nutrition administration, growth outcomes, metabolic bone disease, and cholestasis in the NICU. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;59(1):93-8.

93. Sinuff T, Muscedere J, Cook DJ, Dodek PM, Anderson W, Keenan SP, i sur. Implementation of clinical practice guidelines for ventilator-associated pneumonia: a multicenter prospective study. *Crit Care Med.* 2013;41(1):15-23.
94. Reames BN, Shubeck SP, Birkmeyer JD. Strategies for reducing regional variation in the use of surgery: a systematic review. *Ann Surg.* 2014;259(4):616-27.
95. Shekelle PG, Kravitz RL, Beart J, Marger M, Wang M, Lee M. Are nonspecific practice guidelines potentially harmful? A randomized comparison of the effect of nonspecific versus specific guidelines on physician decision making. *Health Serv Res.* 2000;34(7):1429-48.
96. Woolf SH, Grol R, Hutchinson A, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. *BMJ.* 1999;318(7182):527-30.
97. Shaughnessy AF, Cosgrove L, Lexchin JR. The Need to Systematically Evaluate Clinical Practice Guidelines. *J Am Board Fam Med.* 2016;29(6):644-8.
98. Joint commission international accreditation standards for hospitals (JCI). Oak Brook, IL, USA: Joint commission international; 2020. [Pristupljeno: 7 studenoga 2022.]. Dostupno na: https://www.jointcommissioninternational.org/-/media/jci/jci-documents/accreditation/hospital-and-amc/jci-errata-standards-only_7th-ed-hospital.pdf
99. Sheldon TA, Cullum N, Dawson D, Lankshear A, Lowson K, Watt I, i sur. What's the evidence that NICE guidance has been implemented? Results from a national evaluation using time series analysis, audit of patients' notes, and interviews. *BMJ.* 2004;329(7473):999.
100. Baiardini I, Braido F, Bonini M, Compalati E, Canonica GW. Why do doctors and patients not follow guidelines? *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2009;9(3):228-33.
101. Francke AL, Smit MC, de Veer AJ, Mistiaen P. Factors influencing the implementation of clinical guidelines for health care professionals: a systematic meta-review. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2008;8:38.
102. Knai C, Brusamento S, Legido-Quigley H, Saliba V, Panteli D, Turk E, i sur. Systematic review of the methodological quality of clinical guideline development for the management of chronic disease in Europe. *Health Policy.* 2012;107(2-3):157-67.
103. Feuerstein JD, Castillo NE, Akbari M, Belkin E, Lewandowski JJ, Hurley CM, i sur. Systematic Analysis and Critical Appraisal of the Quality of the Scientific Evidence and

- Conflicts of Interest in Practice Guidelines (2005-2013) for Barrett's Esophagus. *Dig Dis Sci.* 2016;61(10):2812-22.
104. Barriocanal AM, Lopez A, Monreal M, Montane E. Quality assessment of peripheral artery disease clinical guidelines. *J Vasc Surg.* 2016;63(4):1091-8.
 105. Dersch R, Toews I, Sommer H, Rauer S, Meerpohl JJ. Methodological quality of guidelines for management of Lyme neuroborreliosis. *BMC Neurol.* 2015;15:242.
 106. Rosenfeld RM, Shiffman RN. Clinical practice guideline development manual: a quality-driven approach for translating evidence into action. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;140(6 Suppl 1):S1-43.
 107. Yepes-Nunez JJ, Morgan RL, Mbuagbaw L, Carrasco-Labra A, Chang S, Hempel S, i sur. Two alternatives versus the standard Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) summary of findings (SoF) tables to improve understanding in the presentation of systematic review results: a three-arm, randomised, controlled, non-inferiority trial. *BMJ Open.* 2018;8(1):e015623.
 108. Carrasco-Labra A, Brignardello-Petersen R, Santesso N, Neumann I, Mustafa RA, Mbuagbaw L, i sur. Comparison between the standard and a new alternative format of the Summary-of-Findings tables in Cochrane review users: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2015;16:164.
 109. Grimshaw JM, Thomas RE, MacLennan G, Fraser C, Ramsay CR, Vale L, i sur. Effectiveness and efficiency of guideline dissemination and implementation strategies. *Health Technol Assess.* 2004;8(6):iii-iv, 1-72.
 110. GINA. Global Strategy for asthma management and prevention 2022. [Internet]. [Pristupljeno 1. studenoga 2022.] Dostupno na: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf>.
 111. Abuzakouk M, Jacob S, Ghorab O. Are the Global Initiative for Asthma (GINA) Guidelines Being Correctly Used to Diagnose Severe Asthma in the UAE? *Cureus.* 2020;12(12):e12278.
 112. Lababidi H, Abu-Shaheen AK, Bou Mehdi IA, Al-Tannir MA. Asthma care practicing among general practitioners in Lebanon: a cross-sectional study. *J Asthma.* 2014;51(1):51-7.
 113. Ross ND, Taylor DM, Sellar AJ, Chen HH, Plant LD, McLean D, i sur. Community asthma management of emergency department patients: A pilot study of adherence with national consensus guidelines. *Emerg Med Australas.* 2018;30(3):423-5.

114. Lai CK, De Guia TS, Kim YY, Kuo SH, Mukhopadhyay A, Soriano JB, i sur. Asthma control in the Asia-Pacific region: the Asthma Insights and Reality in Asia-Pacific Study. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(2):263-8.
115. Rabe KF, Adachi M, Lai CK, Soriano JB, Vermeire PA, Weiss KB, i sur. Worldwide severity and control of asthma in children and adults: the global asthma insights and reality surveys. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(1):40-7.
116. Ko FW, Chan AM, Chan HS, Kong AY, Leung RC, Mok TY, i sur. Are Hong Kong doctors following the Global Initiative for Asthma guidelines: a questionnaire "Survey on Asthma Management"? *Hong Kong Med J*. 2010;16(2):86-93, quiz 5 p following 893.
117. Blanc FX, Postel-Vinay N, Boucot I, De Blic J, Scheinmann P. [The AIRE Study: data analysis of 753 European children with asthma]. *Rev Mal Respir*. 2002;19(5 Pt 1):585-92.
118. Fonarow GC, Yancy CW, Hernandez AF, Peterson ED, Spertus JA, Heidenreich PA. Potential impact of optimal implementation of evidence-based heart failure therapies on mortality. *Am Heart J*. 2011;161(6):1024-30 e3.
119. Sager HB, Linsel-Nitschke P, Mayer B, Lieb W, Franzel B, Elsasser U, i sur. Physicians' perception of guideline-recommended low-density lipoprotein target values: characteristics of misclassified patients. *Eur Heart J*. 2010;31(10):1266-73.
120. Mukhopadhyay A, Reynolds HR, Nagler AR, Phillips LM, Horwitz LI, Katz SD, i sur. Missed opportunities in medical therapy for patients with heart failure in an electronically-identified cohort. *BMC Cardiovasc Disord*. 2022;22(1):354.
121. Mortimer K, Reddel HK, Pitrez PM, Bateman ED. Asthma management in low and middle income countries: case for change. *Eur Respir J*. 2022;60(3).
122. Pereira VC, Silva SN, Carvalho VKS, Zanghelini F, Barreto JOM. Strategies for the implementation of clinical practice guidelines in public health: an overview of systematic reviews. *Health Res Policy Syst*. 2022;20(1):13.
123. Fischer F, Lange K, Klose K, Greiner W, Kraemer A. Barriers and Strategies in Guideline Implementation-A Scoping Review. *Healthcare*. 2016;4(3).
124. Gagliardi AR, Alhabib S, members of Guidelines International Network Implementation Working G. Trends in guideline implementation: a scoping systematic review. *Implement Sci*. 2015;10:54.

125. Black DR, Blue CL, Coster DC. Using social marketing to develop and test tailored health messages. *Am J Health Behav.* 2001;25(3):260-71.
126. Primack BA, Bui T, Fertman CI. Social marketing meets health literacy: Innovative improvement of health care providers' comfort with patient interaction. *Patient education and counseling.* 2007;68(1):3-9.
127. Peters S, Sukumar K, Blanchard S, Ramasamy A, Malinowski J, Ginex P, i sur. Trends in guideline implementation: an updated scoping review. *Implement Sci.* 2022;17(1):50.
128. Grol R, Wensing M. What drives change? Barriers to and incentives for achieving evidence-based practice. *Med J Aust.* 2004;180(S6):S57-60.
129. Grimshaw JM, Eccles MP, Lavis JN, Hill SJ, Squires JE. Knowledge translation of research findings. *Implement Sci.* 2012;7:50.
130. Schipper K, Bakker M, De Wit M, Ket JC, Abma TA. Strategies for disseminating recommendations or guidelines to patients: a systematic review. *Implement Sci.* 2016;11(1):82.
131. Argyriou C, Georgiadis GS, Georgakarakos EI, Roumeliotis S, Roumeliotis A, Kikas P, i sur. Applying Evidence-Based Medicine in Actual Clinical Practice: Can We Bridge the Gap? A Review of the Literature. *Hellenic J Cardiol.* 2015;56(5):373-8.
132. Grol R. Successes and failures in the implementation of evidence-based guidelines for clinical practice. *Med Care.* 2001;39(8 Suppl 2):II46-54.
133. Cabana MD, Rand CS, Powe NR, Wu AW, Wilson MH, Abboud PA, i sur. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. *JAMA.* 1999;282(15):1458-65.
134. Sadeghi-Bazargani H, Tabrizi JS, Azami-Aghdash S. Barriers to evidence-based medicine: a systematic review. *J Eval Clin Pract.* 2014;20(6):793-802.
135. Maaloe N, Ortved AMR, Sorensen JB, Sequeira Dmello B, van den Akker T, Kujabi ML, i sur. The injustice of unfit clinical practice guidelines in low-resource realities. *Lancet Glob Health.* 2021;9(6):e875-e9.
136. Machingaidze S, Grimmer K, Louw Q, Kredo T, Young T, Volmink J. Next generation clinical guidance for primary care in South Africa - credible, consistent and pragmatic. *PloS One.* 2018;13(3):e0195025.

137. Dizon JM, Machingaidze S, Grimmer K. To adopt, to adapt, or to contextualise? The big question in clinical practice guideline development. *BMC Res Notes*. 2016;9(1):442.
138. Schunemann HJ, Wiercioch W, Brozek J, Etzeandía-Ikobaltzeta I, Mustafa RA, Manja V, i sur. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLOPMENT. *J Clin Epidemiol*. 2017;81:101-10.
139. Fervers B, Burgers JS, Voellinger R, Brouwers M, Browman GP, Graham ID, i sur. Guideline adaptation: an approach to enhance efficiency in guideline development and improve utilisation. *BMJ Qual Saf*. 2011;20(3):228-36.
140. Amer YS, Elzalabany MM, Omar TI, Ibrahim AG, Dowidar NL. The 'Adapted ADAPTE': an approach to improve utilization of the ADAPTE guideline adaptation resource toolkit in the Alexandria center for evidence-based clinical practice guidelines. *J Eval Clin Pract*. 2015;21(6):1095-106.
141. Alper BS, Tristan M, Ramirez-Morera A, Vreugdenhil MM, Van Zuuren EJ, Fedorowicz Z. RAPADAPTE for rapid guideline development: high-quality clinical guidelines can be rapidly developed with limited resources. *Int J Qual Health Care*. 2016;28(3):268-74.
142. Harrison MB, Graham ID, van den Hoek J, Dogherty EJ, Carley ME, Angus V. Guideline adaptation and implementation planning: a prospective observational study. *Implement Sci*. 2013;8:49-63.
143. Vanclooster A, Cassiman D, Van Steenberghe W, Swinkels DW, Janssen MC, Drenth JP, i sur. The quality of hereditary haemochromatosis guidelines: a comparative analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2015;39(2):205-14.
144. Bayona H, Owolabi M, Feng W, Olowoyo P, Yaria J, Akinyemi R, i sur. A systematic comparison of key features of ischemic stroke prevention guidelines in low- and middle-income vs. high-income countries. *J Neurol Sci*. 2017;375:360-6.
145. Becker M, Breuing J, Nothacker M, Deckert S, Brombach M, Schmitt J, i sur. Guideline-based quality indicators-a systematic comparison of German and international clinical practice guidelines. *Implement Sci*. 2019;14(1):71-88.
146. Colunga-Lozano LE, Gerardo-Morales V, Perez-Gaxiola G, Vazquez-Alvarez AO, Gonzalez-Torres FJ, Perales-Guerrero L, i sur. Methodological assessment of Mexican

- clinical practice guidelines: GRADE framework adherence and critical appraisal. *J Eval Clin Pract.* 2021;27(2):385-90.
147. Dans LF, Salaveria-Imperial MLA, Miguel RTD, Tan-Lim CSC, Eubanas GAS, Tolosa MTS, i sur. Guidelines in low and middle income countries paper 3: Appraisal of Philippine clinical practice guidelines using Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II: improvement needed for rigor, applicability, and editorial independence. *J Clin Epidemiol.* 2020;127:184-90.
 148. Loezar C, Perez-Bracchiglione J, Arancibia M, Meza N, Vargas M, Papuzinski C, i sur. Guidelines in low and middle income countries paper 2: Quality assessment of Chilean guidelines: need for improvement in rigor, applicability, updating, and patients' inclusion. *J Clin Epidemiol.* 2020;127:177-83.
 149. Esandi ME, Ortiz Z, Chapman E, Dieguez MG, Mejia R, Bernztein R. Production and quality of clinical practice guidelines in Argentina (1994-2004): a cross-sectional study. *Implement Sci.* 2008;3:43.
 150. Seto K, Matsumoto K, Fujita S, Kitazawa T, Amin R, Hatakeyama Y, i sur. Quality assessment of clinical practice guidelines using the AGREE instrument in Japan: A time trend analysis. *PloS One.* 2019;14(5):e0216346.
 151. Barker TH, Dias M, Stern C, Porritt K, Wiechula R, Aromataris E, i sur. Guidelines rarely used GRADE and applied methods inconsistently: a methodological study of Australian guidelines. *J Clin Epidemiol.* 2021;130:125-34.
 152. Zhou Q, Wang Z, Shi Q, Zhao S, Xun Y, Liu H, i sur. Clinical Epidemiology in China series. Paper 4: the reporting and methodological quality of Chinese clinical practice guidelines published between 2014 and 2018: A systematic review. *J Clin Epidemiol.* 2021;140:189-99.
 153. Richter Sundberg L, Garvare R, Nystrom ME. Reaching beyond the review of research evidence: a qualitative study of decision making during the development of clinical practice guidelines for disease prevention in healthcare. *BMC Health Serv Res.* 2017;17(1):344-58.
 154. Wiercioch W, Akl EA, Santesso N, Zhang Y, Morgan RL, Yepes-Nunez JJ, i sur. Assessing the process and outcome of the development of practice guidelines and recommendations: PANELVIEW instrument development. *CMAJ.* 2020;192(40):E1138-E45.

155. Bhaumik S, Jagadesh S, Ellatar M, Kohli N, Riedha M, Moi M. Clinical practice guidelines in India: Quality appraisal and the use of evidence in their development. *J Evid Based Med.* 2018;11(1):26-39.
156. Appraisal of guidelines for research and evaluation II. AGREE II instrument. The AGREE Next Steps Consortium (2017). Internet Prostupljeno 10. listopada 2022. Dostupno na: <https://www.agreetrust.org>.
157. Burgers JS, Cluzeau FA, Hanna SE, Hunt C, Grol R. Characteristics of high-quality guidelines: evaluation of 86 clinical guidelines developed in ten European countries and Canada. *Int J Technol Assess Health Care.* 2003;19(1):148-57.
158. Alonso-Coello P, Irfan A, Sola I, Gich I, Delgado-Noguera M, Rigau D, i sur. The quality of clinical practice guidelines over the last two decades: a systematic review of guideline appraisal studies. *Qual Saf Health Care.* 2010;19(6):e58-65.
159. Armstrong JJ, Goldfarb AM, Instrum RS, MacDermid JC. Improvement evident but still necessary in clinical practice guideline quality: a systematic review. *J Clin Epidemiol.* 2017;81:13-21.
160. Talagala IA, Samarakoon Y, Senanayake S, Abeysena C. Sri Lankan clinical practice guidelines: a methodological quality assessment utilizing the AGREE II instrument. *J Eval Clin Pract.* 2019;25(4):630-6.
161. Choi TY, Choi J, Lee JA, Jun JH, Park B, Lee MS. The quality of clinical practice guidelines in traditional medicine in Korea: appraisal using the AGREE II instrument. *Implement Sci.* 2015;10:104-14.
162. Timana R, Alva-Diaz C, Suarez V, Pimentel P, Dongo V. Characteristics and quality of the of clinical practice guidelines in the Social Security of Health of Peru. *Semergen.* 2018;44(8):549-56.
163. Canelo-Aybar C, Balbin G, Perez-Gomez A, Florez ID. Clinical practice guidelines in Peru: evaluation of its quality using the AGREE II instrument. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2016;33(4):732-8.
164. Legido-Quigley H, Panteli D, Brusamento S, Knai C, Saliba V, Turk E, i sur. Clinical guidelines in the European Union: mapping the regulatory basis, development, quality control, implementation and evaluation across member states. *Health Policy.* 2012;107(2-3):146-56.

165. HLZ. Hrvatski liječnički zbor. [Internet]. [Pristupljeno 10. ožujka 2022.]. Dostupno na: https://www.hlz.hr/strucna-drustva-hlz/?wpv_view_count=3943&wpv_post_search=&wpv_paged=1
166. Dugački V., Krznarić Ž. Hrvatski liječnički zbor 140 godina od 1874. do 2014. Zagreb: Hrvatski liječnički zbor; 2014. Dostupno na: <https://www.hlz.hr/pdf/knjiga-hlz.pdf>
167. Budak M. Neke smjernice u dijagnostici srčanih oboljenja Zagreb: Lijec Vjesn. 1935. [Pristupljeno 26. studenoga 2022.]. Dostupno na: <https://library.foi.hr/dbook/cas.php?B=1&item=S01101&godina=1935&broj=00001&page=12>
168. Grošel V. Osnovne smjernice za liječenje šećerne bolesti. Zagreb: Lijec Vjesn. 1958. [Pristupljeno 26. studenoga 2022.]. Dostupno na: <https://library.foi.hr/dbook/cas.php?B=1&item=S01101&godina=1935&broj=00001&page=12>
169. Rumboldt Z. Osvrt na hrvatske smjernice za dijagnosticiranje i liječenje arterijske hipertenzije. Lijec Vjesn. 2008;130(9-10):260-1.
170. Rumboldt Z. Trebaju li nam smjernice o smjernicama? Lijec Vjesn. 2014;136(3-4):110-2.
171. Chen Y, Yang K, Marusic A, Qaseem A, Meerpohl JJ, Flottorp S, i sur. A reporting tool for practice guidelines in health care: the RIGHT Statement. Ann Intern Med. 2017;166(2):128-32.
172. Tudor KI, Kozina PN, Marusic A. Methodological rigour and transparency of clinical practice guidelines developed by neurology professional societies in Croatia. PloS One. 2013;8(7):e69877.
173. Tokalic R, Vidak M, Buljan I, Marusic A. Reporting quality of European and Croatian health practice guidelines according to the RIGHT reporting checklist. Implement Sci. 2018;13(1):135.
174. Liječnički vjesnik. Smjernice. Liječnički vjesnik: glasilo Hrvatskoga Liječničkog Zbora. Zagreb. [Pristupljeno 28. studenoga 2022.]. Dostupno na: <https://lijecnickivjesnik.hlz.hr/rubrika/smjernice/>
175. Liječnički Vjesnik. Lijenički Vjesnik Arhiva. [Internet]. Zagreb, Hrvatska: Hrvatski liječnički zbor; [Pristupljeno 29. studenoga 2022.] Dostupno na: <https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr/arhiva/>

176. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, i sur. AGREE II: advancing guideline development, reporting, and evaluation in health care. *Prev Med.* 2010;51(5):421-4.
177. Grimmer K, Dizon JM, Milanese S, King E, Beaton K, Thorpe O, i sur. Efficient clinical evaluation of guideline quality: development and testing of a new tool. *BMC Med Res Methodol.* 2014;14:63.
178. Brouwers MC, Makarski J, Durocher LD, Levinson AJ. E-learning interventions are comparable to user's manual in a randomized trial of training strategies for the AGREE II. *Implement Sci.* 2011;6:81-91.
179. Tong A, Sainsbury P, Craig J. Consolidated criteria for reporting qualitative research (COREQ): a 32-item checklist for interviews and focus groups. *Int J Qual Health Care.* 2007;19(6):349-57.
180. Guest G, Namey E i McKenna K. How many focus groups are enough? Building an evidence base for nonprobability sample sizes. *Field Methods.* 2016;;29(1):3-22.
181. Kataoka Y, Anan K, Taito S, Tsujimoto Y, Kurata Y, Wada Y, i sur. Quality of clinical practice guidelines in Japan remains low: a cross-sectional meta-epidemiological study. *J Clin Epidemiol.* 2021;138:22-31.
182. Strauss A, Corbin J. Basics of qualitative research grounded theory procedures and techniques. Los Angeles, CA, USA: Sage; 1990.
183. Kovacevic T, Vrdoljak D, Petricevic SJ, Buljan I, Sambunjak D, Krznaric Z, i sur. Factors associated with the quality and transparency of national guidelines: a mixed-methods study. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19,9515-37.
184. Ehrlinger J, Johnson K, Banner M, Dunning D, Kruger J. Why the unskilled are unaware: further explorations of (absent) self-insight among the incompetent. *Organ Behav Hum Decis Process.* 2008;105(1):98-121.
185. Motta M, Callaghan T, Sylvester S. Knowing less but presuming more: Dunning-Kruger effects and the endorsement of anti-vaccine policy attitudes. *Soc Sci Med.* 2018;211:274-81.
186. Rahmani M. Medical Trainees and the Dunning-Kruger Effect: When they don't know what they don't know. *J Grad Med Educ.* 2020;12(5):532-4.

187. Song F, Parekh S, Hooper L, Loke YK, Ryder J, Sutton AJ, i sur. Dissemination and publication of research findings: an updated review of related biases. *Health Technol Assess.* 2010;14(8):iii, ix-xi, 1-193.
188. Kane RL. Creating practice guidelines: the dangers of over-reliance on expert judgment. *J Law Med Ethics.* 1995;23(1):62-4.
189. The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation working group (The GRADE working group). *GRADE Handbook.* [Internet]. [Pristupljeno 14. studenoga 2022.]. Dostupno na: <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html#h.33qgws879zw>
190. NICE. *Developing NICE guidelines: the manual. Chapter 9: Writing the guideline.* London: National Institute for Health and Clinical Excellence 2018. [Pristupljeno 23. studenoga 2022.]. Dostupno na: <https://www.nice.org.uk/process/pmg20/chapter/writing-the-guideline#wording-the-recommendations>.
191. ESHRE. *Manual for ESHRE guideline development.* Belgium: European Society of Human Reproduction and Embryology; 2019. [Pristupljeno 23. studenoga 2022.]. [Dostupno na: <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Guideline-development-process>.
192. Yasar I, Kahveci R, Baydar Artantas A, Ayhan Baser D, Goksin Cihan F, Sencan I, i sur. Quality Assessment of Clinical Practice Guidelines Developed by Professional Societies in Turkey. *PloS One.* 2016;11(6):e0156483.
193. Bachmann L, Ulyte A, Dressel H. Clinical practice guidelines of medical societies in Switzerland: analysis of the current state. *Swiss Med Wkly.* 2019;149:w20134.
194. Graham ID, Harrison MB, Brouwers M, Davies BL, Dunn S. Facilitating the use of evidence in practice: evaluating and adapting clinical practice guidelines for local use by health care organizations. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2002;31(5):599-611.
195. Pang P. Clinical practice guideline dissemination and a new approach using Haddon matrix as a conceptual framework of evidence-based implementation strategies. *World J Emerg Med.* 2010;1(1):6-11.
196. Lien L, Pedersen MS, Landheim A. Norwegian guidelines for persons with concurrent mental disorders and substance use disorders: assessment, treatment and rehabilitation - How to bridge gaps between current practice and clinical guidelines? *BMC Health Services Research.* 2014;14(Suppl 2):P67.

197. Davis DA, Taylor-Vaisey A. Translating guidelines into practice. A systematic review of theoretic concepts, practical experience and research evidence in the adoption of clinical practice guidelines. *CMAJ*. 1997;157(4):408-16.
198. Legare F, O'Connor AM, Graham ID, Saucier D, Cote L, Blais J, i sur. Primary health care professionals' views on barriers and facilitators to the implementation of the Ottawa Decision Support Framework in practice. *Patient Educ Couns*. 2006;63(3):380-90.
199. Doherty SR, Jones PD, Davis L, Ryan NJ, Treeve V. Evidence-based implementation of adult asthma guidelines in the emergency department: a controlled trial. *Emerg Med Australas*. 2007;19(1):31-8.
200. Sprague AE, Oppenheimer L, McCabe L, Graham ID, Davies BL. Knowledge to action: implementing a guideline for second stage labor. *MCN American J Matern Child Nurs*. 2008;33(3):179-86; quiz 87-8.
201. Hysong SJ, Best RG, Pugh JA. Clinical practice guideline implementation strategy patterns in Veterans Affairs primary care clinics. *Health Serv Res*. 2007;42(1 Pt 1):84-103.
202. Brehaut JC, Stiell IG, Visentin L, Graham ID. Clinical decision rules "in the real world": how a widely disseminated rule is used in everyday practice. *Acad Emerg Med*. 2005;12(10):948-56.
203. Hudson TJ, Owen RR, Thrush CR, Armitage TL, Thapa P. Guideline implementation and patient-tailoring strategies to improve medication adherence for schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(1):74-80.
204. Eccles M, McColl E, Steen N, Rousseau N, Grimshaw J, Parkin D, i sur. Effect of computerised evidence based guidelines on management of asthma and angina in adults in primary care: cluster randomised controlled trial. *BMJ*. 2002;325(7370):941.
205. Rousseau N, McColl E, Newton J, Grimshaw J, Eccles M. Practice based, longitudinal, qualitative interview study of computerised evidence based guidelines in primary care. *BMJ*. 2003;326(7384):314.
206. Asaro PV, Sheldahl AL, Char DM. Embedded guideline information without patient specificity in a commercial emergency department computerized order-entry system. *Acad Emerg Med*. 2006;13(4):452-8.

207. Bennett P, Hardiker NR. The use of computerized clinical decision support systems in emergency care: a substantive review of the literature. *J Am Med Inform Assoc.* 2017;24(3):655-68.
208. Davis J, Roberts R, Davidson DL, Norman A, Ogston S, Grimshaw JM, i sur. Implementation strategies for a Scottish national epilepsy guideline in primary care: results of the Tayside Implementation of Guidelines in Epilepsy Randomized (TIGER) trial. *Epilepsia.* 2004;45(1):28-34.
209. Christie D, Thompson R, Sawtell M, Allen E, Cairns J, Smith F, i sur. Structured, intensive education maximising engagement, motivation and long-term change for children and young people with diabetes: a cluster randomised controlled trial with integral process and economic evaluation - the CASCADE study. *Health Technol Assess.* 2014;18(20):1-202.
210. Etxeberria A, Alcorta I, Perez I, Emparanza JI, Ruiz de Velasco E, Iglesias MT, i sur. Results from the CLUES study: a cluster randomized trial for the evaluation of cardiovascular guideline implementation in primary care in Spain. *BMC Health Serv Res.* 2018;18(1):93.
211. Echlin PS, Upshur RE, Markova TP. Lack of chart reminder effectiveness on family medicine resident JNC-VI and NCEP III guideline knowledge and attitudes. *BMC Fam Pract.* 2004;5:14-21.
212. Hurdowar A, Graham ID, Bayley M, Harrison M, Wood-Dauphinee S, Bhogal S. Quality of stroke rehabilitation clinical practice guidelines. *J Eval Clin Pract.* 2007;13(4):657-64.
213. Zitzelsberger L, Grunfeld E, Graham ID. Family physicians' perspectives on practice guidelines related to cancer control. *BMC Fam Pract.* 2004;5:25-32.
214. Foy R, Ramsay CR, Grimshaw JM, Penney GC, Vale L, Thomson A, i sur. The impact of guidelines on mild hypertension in pregnancy: time series analysis. *BJOG.* 2004;111(8):765-70.
215. Grol R, Dalhuijsen J, Thomas S, Veld C, Rutten G, Mokkink H. Attributes of clinical guidelines that influence use of guidelines in general practice: observational study. *BMJ.* 1998;317(7162):858-61.
216. Slade SC, Kent P, Patel S, Bucknall T, Buchbinder R. Barriers to primary care clinician adherence to clinical guidelines for the management of low back pain: a systematic review and metanalysis of qualitative studies. *Clin J Pain.* 2016;32(9):800-16.

217. Kingdon C, Downe S, Betran AP. Non-clinical interventions to reduce unnecessary caesarean section targeted at organisations, facilities and systems: systematic review of qualitative studies. *PloS One*. 2018;13(9):e0203274.
218. Smith CA, Toupin-April K, Jutai JW, Duffy CM, Rahman P, Cavallo S, i sur. A systematic critical appraisal of clinical practice guidelines in juvenile idiopathic arthritis using the Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II (AGREE II) instrument. *PloS One*. 2015;10(9):e0137180.
219. Brosseau L, Rahman P, Poitras S, Toupin-April K, Paterson G, Smith C, i sur. A systematic critical appraisal of non-pharmacological management of rheumatoid arthritis with Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II. *PloS One*. 2014;9(5):e95369.
220. Brosseau L, Rahman P, Toupin-April K, Poitras S, King J, De Angelis G, i sur. A systematic critical appraisal for non-pharmacological management of osteoarthritis using the appraisal of guidelines research and evaluation II instrument. *PloS One*. 2014;9(1):e82986.
221. Gambito ED, Gonzalez-Suarez CB, Grimmer KA, Valdecanas CM, Dizon JM, Beredo ME, i sur. Updating contextualized clinical practice guidelines on stroke rehabilitation and low back pain management using a novel assessment framework that standardizes decisions. *BMC Res Notes*. 2015;8:643-55.
222. Trajanovska M, King S, Goldfeld S, Gibb S. A novel method of rapid appraisal of clinical practice guidelines for children with enuresis. *J Pediatr Urol*. 2019;15(4):333 e1- e9.
223. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, i sur. Development of the AGREE II, part 2: assessment of validity of items and tools to support application. *CMAJ*. 2010;182(10):E472-8.
224. Koc EM, Aksoy H, Ayhan Baser D, Baydar Artantas A, Kahveci R, Cihan FG. Evaluation of clinical practice guideline quality: comparison of two appraisal tools. *Int J Qual Health Care*. 2020;32(10):663-70.
225. Grimmer K, Machingaidze S, Dizon J, Kredon T, Louw Q, Young T. South African clinical practice guidelines quality measured with complex and rapid appraisal instruments. *BMC Res Notes*. 2016;9:244.

10. ŽIVOTOPIS

mr. sc. Tanja Kovačević, dr. med.

Matični broj znanstvenika: 339973

Zavod za intenzivnu pedijatriju s postintenzivnom skrbi

Klinika za dječje bolesti

Klinički bolnički centar Split

Spinčićeva 1, 21000 Split, Hrvatska

Telefon: 00385 (0) 21 556 – 686

Mobitel: 00385 (0) 91 571 5675

e-mail: tanjakovacevic74@yahoo.com, tkovacevic@kbsplit.hr

Osobni podaci

Datum rođenja: 12. siječnja 1974.

Mjesto rođenja: Split, Republika Hrvatska

Edukacija

Od 2017. Poslijediplomski znanstveni studij "TRIBE", Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet

2014. – 2016. Uža specijalizacija iz područja intenzivne medicine

2007. – 2008. Poslijediplomski stručni studij – "Pedijatrija", Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet

2005. – 2011. Specijalizacija iz Pedijatrije

2006. Magistarski rad: "Stavovi i znanje o znanosti studenata medicine na sveučilištima u Kragujevcu, Skopju, Splitu i Tuzli", mentor: prof. dr. sc. Matko Marušić, dr. med., Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet

2001. – 2002. Poslijediplomski znanstveni studij "Klinička medicina utemeljena na dokazima", Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet

1992. – 1999. Medicinski studij, Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet

Radno iskustvo

- Od 2011. Zavod za intenzivnu pedijatriju s postintenzivnom skrbi, Klinika za dječje bolesti, KBC Split
2005. – 2011. Specijalizant pedijatrije, Klinika za dječje bolesti, KBC Split i Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb
2003. – 2005. Ordinacije obiteljske medicine: Dugi Rat, Otok kod Sinja, Baška Voda, Split
2001. – 2002. Hitna medicinska pomoć, DZ "Dr. Ante Franulović", Vela Luka, Korčula
1999. – 2000. Pripravnički staž, KBC Split

Stručno usavršavanje

2022. Dian Nuswantoro University, Semarang; Erasmus +, Staff mobility for teaching
2019. Napoli, Italia, European Respiratory Society Skills course, Paediatric bronchoscopy; Edukacija iz pedijatrijske bronhoskopije
2016. Universitätsklinikum Graz, Gemeinsame Einrichtung für pädiatrische Intensivmedizin; Edukacija iz područja kontinuiranog bubrežnog nadomjesnog liječenja u djece
2015. Zagreb, Hrvatska, Zavod za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju, Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb; Edukacija iz područja kontinuiranog bubrežnog nadomjesnog liječenja u djece
2013. Ljubljana, Slovenia, Univerzitetni klinični centar v Ljubljani, Klinički oddelek za otroško kirurgijo in intenzivno terapijo (KOOKIT); Edukacija iz područja pedijatrijske intenzivne medicine
2012. Salzburg, Austria, American Austrian Foundation & Children's Hospital of Philadelphia (CHOP), Edukacija iz pedijatrijske hitne medicine
2011. Zagreb, Hrvatska, Winfocus Italy, Ultrasound life support USLS BL1P Course, Edukacija iz područja ultrazvuka u primarnoj, hitnoj i intenzivnoj medicine
2006. Split, Hrvatska, Advance Life Support Group; Tečaj: Advanced Pediatric Life Support

Sudjelovanje u kliničkim i znanstvenim projektima

2020. – 2021. Pediatric Viral Infection and Respiratory Illness Universal Study [pVIRUS]: COVID19 Registry – Mayo Clinic - ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04323787

2015. – 2018. Design and Pilot Implementation of a Web Based Real Time Clinical Decision Support Tool – "Checklist for Early Recognition and Treatment of Acute Illness in Pediatrics – CERTAINp" Mayo Clinic, Rochester, MN, USA
2015. – 2017. Kliničko ispitivanje "Procjena učinkovitosti i sigurnosti oralne otopine tapentadola u terapiji postoperativne akutne boli koja zahtijeva terapiju opioidom u pedijatrijskih ispitanika od rođenja i mlađih od 18 godina starosti" KF5503/65, R331333PAI3037.
2014. – 2017. Projekt Hrvatske zaklade za znanost (HRZZ) "Profesionalizam u zdravstvu" (Pro Health) (IP-2014-09-7672). Voditeljica projekta: prof. dr. sc. Ana Marušić, dr. med. s Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu.
- Od 2015. član povjerenstva za provedbu akcije "Za osmjeh djeteta u bolnici"
2012. "Antibiotic resistance and prescribing in European children" point prevalence survey – ARPEC PPS, 2012.

Nastavna djelatnost

- Od 2014. Suradničko zvanje naslovnog asistenta - područje biomedicine i zdravstva, polje kliničke medicinske znanosti, grana pedijatrija pri katedri Pedijatrija Medicinskog fakulteta Split

Sudjelovanje u nastavi

I. Dodiplomska nastava

- Sudjelovanje u nastavi na kolegijima Medicinskog fakulteta, Sveučilišta u Splitu:
 - Pedijatrija (studij Medicine)
 - Pedijatrija (studij Dentalne medicine)
 - Kliničke vještine I i II (studij Medicine)
 - Clinical Skills I i II (studij Medicine na engleskom jeziku)
 - Pediatrics (studij Medicine na engleskom)
- Sudjelovanje u nastavi na kolegiju Odjela zdravstvenih studija Sveučilišta u Splitu:
 - Anesteziologija, reanimatologija i intenzivno liječenje (Smjer Sestrinstvo i Primaljstvo)

II. Poslijediplomska nastava

- Medicinski fakultet u Splitu; Doktorski studij Klinička medicina utemeljena na dokazima
Pedijatrija utemeljena na dokazima
- Medicinski fakultet u Splitu; Specijalistički studij Pedijatrija, akademska godina 2020./21.
– nastava na kolegijima Neonatologija i Hitna i intenzivna medicina te izborni predmet:
Hipotonija, mišićna slabost - kako prepoznati, kako dijagnosticirati, kako liječiti

III. Poslijediplomski tečajevi trajne edukacije

- Aktivni sudionik Simpozija za intenzivnu medicinu "Zatajenje bubrega u sepsi", Šibenik, travanj 2015.
- Predavanja telemedicina "Gušenje stranim tijelom u dišnim putovima u djece" i "Utapanje" 2016.
- Aktivni sudionik AGMAR sastanak: "pRIFLE kriteriji i KDIGO smjernice"; Zagreb, 2016.
- Aktivni sudionik stručnog sastanka Hrvatskog pedijatrijskog društva – ogranak Split. "Uloga probiotika u prevenciji NEK-a, naša iskustva"; Split, 2016.
- Aktivni sudionik "Lactobacillus reuteri Protectis - uloga u očuvanju zdravlja", sastanak u primarnoj zdravstvenoj zaštiti – patronažnim sestrama; Split, svibanj 2016.
- Aktivni sudionik 25. simpozija intenzivne medicine s međunarodnim sudjelovanjem, "Bubrežna nadomjesna terapija i primjena CytoSorba u sepsi"; Brijuni, 16.-19. lipnja 2018.
- Aktivni sudionik 5. tečaja 1. kategorije trajne izobrazbe liječnika s međunarodnim sudjelovanjem Novi izazovi u prevenciji bolesti: "Racionalna dijagnostika i liječenje", Radionica: "Reanimacija: vodič za svakodnevnu praksu"; Šibenik; 1. - 3. ožujka 2019.
- Aktivni sudionik XXXII. Simpozij hrvatskog društva za pedijatrijsku pulmologiju "Imunosne bolesti pluća u djece"; Zadar, 3. - 5. svibnja 2019.
- Aktivni sudionik XIV. Poslijediplomski tečaj stalnog medicinskog usavršavanja I. kategorije "Manifestacije imunskih bolesti u respiracijskom sustavu: dijagnostika i liječenje"; Komiža, lipanj 2019.
- Aktivni sudionik na Poslijediplomskom tečaju stalnog medicinskog usavršavanja I. kategorije, KBC Split "Središnji venski kateteri – za dugotrajnu upotrebu" (Radionica: Postavljanje središnjih venskih katetera pod kontrolom ultrazvuka", Split, 18.-19. listopada 2019.
- Aktivni sudionik 37. Hrvatske proljetne pedijatrijske škole, "Dehidracija i poremećaj elektrolita"; Split, 19.-23. travnja 2021.

- Aktivni sudionik 28. simpozija intenzivne medicine s međunarodnim sudjelovanjem, "Ishodi liječenja atrezija jednjaka u KBC-u Split od 1991. do 2020."; Brijuni, 16.-19. lipnja 2021.
- Aktivni sudionik 38. Hrvatske proljetne pedijatrijske škole, "Bubrežno nadomjesno liječenje u djece – indikacije"; Split, 25.-29. travnja 2022.
- Aktivni sudionik XXX. Sastanka pedijatara Dalmacije, Dubrovnik, 14. svibnja 2022. "Atrezije jednjaka: Ishodi liječenja u KBC-u Split 1991.-2020.

Radovi objavljeni u međunarodnim časopisima

- Kovačević T, Vrdoljak D, Petričević SJ, Buljan I, Sambunjak D, Krznarić Ž, Marušić A, Jerončić A. Factors associated with the quality and transparency of national guidelines: a mixed-methods study. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19:9515-36. <https://doi.org/10.3390/ijerph19159515>
- Bjornstad EC, Cutter G, Guru P, Menon S, Aldana I, House S, M Tofil N, St Hill CA, Tarabichi Y, Banner-Goodspeed VM, Christie AB, Mohan SK, Sanghavi D, Mosier JM, Vadgaonkar G, Walkey AJ, Kashyap R, Kumar VK, Bansal V, Boman K, Sharma M, Bogojevic M, Deo N, Retford L, Gajic O, Gist KM; SCCM Discovery VIRUS Investigators Group. SCCM Discovery VIRUS Investigators Group: Jean-Baptiste Mesland, Pierre Henin, Hélène Petre, Isabelle Buelens, Anne-Catherine Gerard, Philippe Clevenbergh, Rolando Claire-Del Granado, Jose A. Mercado, Esdenka Vega-Terrazas, Maria F. Iturricha-Caceres, Dragana Markotić, Ivana Bošnjak, Oscar Y. Gavidia, Felipe Pachon, Yeimy A. Sanchez, Danijel Knežević, Tanja Kovacevic, Josko Markic, Tatjana Catipovic Ardalic, Branka Polic, Ivo Ivić, Dominko Carev, Robert Glavinic, Mohamed El Kassas, Mohamed Badr, Ahmed Tawheed, Ahmed Tawheed, Hend Yahia, et al. SARS-CoV-2 infection increases risk of acute kidney injury in a bimodal age distribution. *BMC Nephrol*. 2022 Feb 11;23(1):63. doi: 10.1186/s12882-022-02681-2. PMID: 35144572; PMCID: PMC8831033.
- Bhalala US, Gist KM, Tripathi S, Boman K, Kumar VK, Retford L, Chiotos K, Blatz AM, Dapul H, Verma S, Sayed IA, Gharpure VP, Bjornstad E, Tofil N, Irby K, Sanders RC Jr, Heneghan JA, Thomas M, Gupta MK, Oulds FE, Arteaga GM, Levy ER, Gupta N, Kaufman M, Abdelaty A, Shlomovich M, Medar SS, Iqbal O'Meara AM, Kuehne J, Menon

S, Khandhar PB, Miller AS, Barry SM, Danesh VC, Khanna AK, Zammit K, Stulce C, McGonagill PW, Bercow A, Amzuta IG, Gupta S, Almazyad MA, Pierre L, Sendi P, Ishaque S, Anderson HL 3rd, Nawathe P, Akhter M, Lyons PG, Chen C, Walkey AJ, Bihorac A, Wada Bello I, Ben Ari J, Kovacevic T, Bansal V, Brinton JT, Zimmerman JJ, Kashyap R; Society of Critical Care Medicine Discovery Viral Infection and Respiratory Illness Universal Study (VIRUS): COVID-19 Registry Investigator Group. Characterization and Outcomes of Hospitalized Children With Coronavirus Disease 2019: A Report From a Multicenter, Viral Infection and Respiratory Illness Universal Study (Coronavirus Disease 2019) Registry. *Crit Care Med.* 2022 Jan 1;50(1):e40-e51. Burazeri G, Čivljak M, Ilakovac V, Janković S, Majica-Kovačević T, Nedera O, Roshi E, Sava V, Šimunović V, Marušić A, Marušić M. Survey of attitudes and knowledge about science in medical students in southeast Europe. *BMJ.* 2005;331(7510):195–6.

- Jeličić Kadić A, Radošević T, Žitko V, Despot R, Pogorelić Z, Llorente Muñoz CM, Runjić E, Kovačević T, Čatipović Ardalić T, Polić B, Markić J. Percutaneous Endoscopic Gastrostomy Tubes Can Be Considered Safe in Children: A Single-Center 11-Year Retrospective Analysis. *Medicina (Kaunas).* 2021 Nov 12;57(11):1236.
- Tripathi S, Christison AL, Levy E, McGravery J, Tekin A, Bolliger D, Kumar VK, Bansal V, Chiotos K, Gist KM, Dapul HR, Bhalala US, Gharpure VP, Heneghan JA, Gupta N, Bjornstad EC, Montgomery VL, Walkey A, Kashyap R, Arteaga GM; Society of Critical Care Medicine Discovery Viral Infection and Respiratory Illness Universal Study (VIRUS): COVID-19 Registry Investigator Group. The Impact of Obesity on Disease Severity and Outcomes Among Hospitalized Children With COVID-19. *Hosp Pediatr.* 2021 Nov;11(11):e297-e316.
- Gabelica M, Tafra R, Krnić Martinić M, Kontić M, Markić J, Kovačević T, Čulo Čagalj I, Ninčević Ž. Feather foreign body caused periparotid and peritonsillar abscess in a 9-month-old girl. *Auris Nasus Larynx.* 2021 Oct;48(5):1023-1025. doi: 10.1016/j.anl.2020.05.021. Epub 2020 Jun 11.
- Tripathi S, Gist KM, Bjornstad EC, Kashyap R, Boman K, Chiotos K, Gharpure VP, Dapul H, Sayed IA, Kuehne J, Heneghan JA, Gupta M, Khandhar PB, Menon S, Gupta N, Kumar VK, Retford L, Zimmerman J, Bhalala US; Society of Critical Care Medicine Discovery Viral Infection and Respiratory Illness Universal Study (VIRUS): COVID-19 Registry

Investigator Group. Coronavirus Disease 2019-Associated PICU Admissions: A Report From the Society of Critical Care Medicine Discovery Network Viral Infection and Respiratory Illness Universal Study Registry. *Pediatr Crit Care Med*. 2021 Jul 1;22(7):603-615.

- Lessel, D., Zeitler, D.M., Reijnders, M.R.F. et al. Germline AGO2 mutations impair RNA interference and human neurological development. *Nat Commun* 11, 5797 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19572-5>
- Kashyap R, Murthy S, Arteaga GM, Dong Y, Cooper L, Kovacevic T, Basavaraja C, Ren H, Qiao L, Zhang G, and al. Effectiveness of a Daily Rounding Checklist on Processes of Care and Outcomes in Diverse Pediatric Intensive Care Units Across the World. *Journal of Tropical Pediatrics*, 2020, 0, 1–9. doi: 10.1093/tropej/fmaa058
- Markić J, Polić B, Kovačević T, Rogulj M, Čatipović Ardalić T. Pediatric Pneumococcal Hemolytic Uremic Syndrome Treated with Sequence Tandem Therapeutic Plasma Exchange and Continuous Venovenous Hemodiafiltration: A Case Report. *Journal of child science*. 2020;10:221-223.
- Jelcic Kadic A, Kovacevic T, Runjic E, Simicic Majce A, Markic J, Polic B, Mestrovic J, Puljak L. Research methodology used in the 50 most cited articles in the field of pediatrics: types of studies that become citation classics. *BMC Med Res Methodol*. 2020;20(1):60.
- Burčul I, Arambašić N, Polić B, Kovačević T, Bartulović I, Čatipović Ardalić T, Markić J. Characteristics of Children with Diabetic Ketoacidosis Treated in Pediatric Intensive Care Unit: Two Center Cross-Sectional Study in Croatia. *Medicina-Lithuania*, 55 (2019), 7; 362, 8 doi:10.3390/medicina55070362
- Arapović A, Prgomet S, Saraga M, Kovačević T, Prohászka, Despot R, Marušić E, Radić J. Association of appendicitis, *Helicobacter pylori* gastritis and thrombotic thrombocytopenic purpura in an adolescent. *Am J Case Rep*. 2019;20:131-3.
- Markić J, Polić B, Meštrović J, Kovačević T, Zanchi I. Successful intraosseous therapy using EZ-IO system in a preterm neonate below 2 kg. *Minerva Pediatrica*. 2018;70(1):104-5.
- Lukšić B, Karabuva S, Markić J, Polić B, Kovačević T, Meštrović J, Križaj I. Thrombocytopenic purpura following envenomation by the nose-horned viper (*Vipera ammodytes ammodytes*): Two case reports. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97:52-8:e13737.

- Polić B, Bubić A, Mestrovic J, Markić J, Kovacevic T, Antončić Furlan I, Utrobičić I, Kolčić I. Emotional and behavioral outcomes and quality of life in school-age children born as late preterm: retrospective cohort study. *Croatian Medical Journal*. 2017;5:332-41.
- Unić Šabašov I, Škrabić V, Kovačević T, Škrabić R. Clinical and genetic characteristics and treatment of a patient with permanent neonatal diabetes due to PDX1 mutation: a case report. *Central Eur J Paed*. 2017;13(2):157-160. doi 10.5457/p2005-114.71
- Grizelj R, Bojanic K, Vukovic J et al. Epidemiology and Outcomes of Congenital Diaphragmatic Hernia in Croatia: A Population-Based Study. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*. 2016;30, 336–45.
- Polić B, Bubić A, Mestrovic J, Markić J, Kovacevic T, Juric M. Late preterm birth is a strong predictor of maternal stress later in life: Retrospective cohort study in school-aged children. *Journal of Paediatrics and Child Health* (2016). doi:10.1111/jpc.13167.
- Versporten A, Bielicki J, Drapier N, Sharland M and Goossens H on behalf of the ARPEC project group. The Worldwide Antibiotic Resistance and Prescribing in European Children (ARPEC) point prevalence survey: developing hospital-quality indicators of antibiotic prescribing for children. *J Antimicrob Chemother*. (2016) doi:10.1093/jac/dkv418
- Markić J, Kovacevic T, Krzelj V, Bosnjak N, Sapunar A. Lab-score is a valuable predictor of serious bacterial infection in infants admitted to hospital. *Wiener klinische Wochenschrift*. 127 (2015), 23-24; 942-947.
- Markić J, Polić B, Stricevic L, Metličić V, Kuzmanić Samija R, Kovacevic T, Erceg Ivković I, Mestrovic J. Effects of immune modulation therapy in the first Croatian infant diagnosed with Pompe disease: a 3- year follow up study. *Wiener klinische Wochenschrift*. 126: (2014);3-4;133-7.
- Mestrovic J, Kovacevic T, Ercegovic I, Polić B, Stricevic L, Omazić A, Capkun V. Use of central venous catheters in children. *Signa vitae* 2006;1(1):20-4.
- Titlić M, Erceg I, Kovačević T, Gabrić N, Karaman K, Žuljan I, Oršolić K, Kalajžić J. The correlation of changes of the optic nerve diameter in the acute retrobulbar neuritis with the brain changes in multiple sclerosis. *Coll Ant*. 2005;2:633-6.

11. DODATAK

Prilog 1. AGREE II upitnik (od engl. Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation instrument) za procjenu metodološke kvalitete i transparentnosti kliničkih smjernica na engleskom jeziku primjenjen u istraživanju metodološke kvalitete i transparentnosti 74 hrvatskih kliničkih smjernica objavljenih od 2004. do 2017. od strane Hrvatskog liječničkog zbora

APPRAISAL OF GUIDELINES FOR RESEARCH & EVALUATION II



AGREE II

INSTRUMENT

The AGREE Next Steps Consortium
May 2009

UPDATE: September 2013



Advancing the science of practice guidelines

COPYRIGHT AND REPRODUCTION

This document is the product of an international collaboration. It may be reproduced and used for educational purposes, quality assurance programmes and critical appraisal of guidelines. It may not be used for commercial purposes or product marketing. Approved non-English

language versions of the AGREE II Instrument must be used where available. Offers of assistance in translation into other languages are welcome, provided they conform to the protocol set out by The AGREE Research Trust.

DISCLAIMER

The AGREE II Instrument is a generic tool designed primarily to help guideline developers and users assess the methodological quality of guidelines.

The authors do not take responsibility for the improper use of the AGREE II Instrument.

© The AGREE Research Trust, May 2009.

© The AGREE Research Trust, September 2013.

SUGGESTED CITATION:

Brouwers M, Kho ME, Browman GP, Cluzeau F, feder G, Fervers B, Hanna S, Makarski J on behalf of the AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in healthcare. Can Med Assoc J. Dec 2010, 182:E839-842; doi: 10.1503/cmaj.090449

FUNDING:

The development of the AGREE II Instrument was funded by a grant from the Canadian Institutes of Health Research (FRN77822)



FOR FURTHER INFORMATION ABOUT
THE AGREE CONTACT:
AGREE II Project Office, agree@mcmaster.ca
AGREE Research Trust Web site,
www.agreetrust.org



AGREE 10th Year Anniversary: 2003 -- 2013

AGREE NEXT STEPS CONSORTIUM MEMBERSHIP

Dr. Melissa C. Brouwers
Principal Investigator, AGREE Next Steps Consortium
McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada

Consortium Members:

Dr. GP. Browman, British Columbia Cancer Agency, Vancouver Island, Canada
Dr. JS. Burgers, Dutch Institute for Healthcare Improvement CBO, The Netherlands
Dr. F. Cluzeau, Chair of AGREE Research Trust; St. George's Hospital Medical School, London, UK
Dr. D. Davis, Association of American Medical Colleges, Washington, DC, USA
Dr. G. Feder, University of Bristol, UK
Dr. B. Fervers, Cancer et Environnement, Centre Léon Bérard, France
Dr. I. Graham, Canadian Institutes of Health Research, Ottawa, Ontario, Canada
Dr. J. Grimshaw, Ottawa Health Research Institute, Ontario, Canada
Dr. SE. Hanna, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada
Ms. ME. Kho, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada
Dr. P. Littlejohns, National Institute for Health and Clinical Excellence, London, UK
Ms. J. Makarski, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada
Dr. L. Zitzelsberger, Canadian Partnership Against Cancer, Ottawa, Ontario, Canada

NOTICE:

AGREE II Original Public Release and Publication Date: 2009/2010

AGREE II Update: September 2013

Please see the Update section, at the end of the Introduction, following the References section



Advancing the science of practice guidelines

AGREE II INSTRUMENT

DOMAIN 1. SCOPE AND PURPOSE

1. The overall objective(s) of the guideline is (are) specifically described.

1 Strongly Disagree	2	3	4	5	6	7 Strongly Agree
-------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------------------------

Comments

2. The health question(s) covered by the guideline is (are) specifically described.

1 Strongly Disagree	2	3	4	5	6	7 Strongly Agree
-------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------------------------

Comments

3. The population (patients, public, etc.) to whom the guideline is meant to apply is specifically described.

1 Strongly Disagree	2	3	4	5	6	7 Strongly Agree
-------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------------------------

Comments

DOMAIN 2. STAKEHOLDER INVOLVEMENT

4. The guideline development group includes individuals from all relevant professional groups.

1 Strongly Disagree	2	3	4	5	6	7 Strongly Agree
-------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------------------------

Comments

5. The views and preferences of the target population (patients, public, etc.) have been sought.

1 Strongly Disagree	2	3	4	5	6	7 Strongly Agree
-------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------------------------

Comments

6. The target users of the guideline are clearly defined.

1 Strongly Disagree	2	3	4	5	6	7 Strongly Agree
-------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------------------------

Comments

DOMAIN 3. RIGOUR OF DEVELOPMENT

7. Systematic methods were used to search for evidence.

1 Strongly Disagree	2	3	4	5	6	7 Strongly Agree
-------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------------------------

Comments

8. The criteria for selecting the evidence are clearly described.

1 Strongly Disagree	2	3	4	5	6	7 Strongly Agree
-------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------------------------

Comments

9. The strengths and limitations of the body of evidence are clearly described.

1 Strongly Disagree	2	3	4	5	6	7 Strongly Agree
-------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------------------------

Comments

DOMAIN 3. RIGOUR OF DEVELOPMENT continued

10. The methods for formulating the recommendations are clearly described.

1 Strongly Disagree	2	3	4	5	6	7 Strongly Agree
-------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------------------------

Comments

11. The health benefits, side effects, and risks have been considered in formulating the recommendations.

1 Strongly Disagree	2	3	4	5	6	7 Strongly Agree
-------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------------------------

Comments

12. There is an explicit link between the recommendations and the supporting evidence.

1 Strongly Disagree	2	3	4	5	6	7 Strongly Agree
-------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------------------------

Comments

DOMAIN 3. RIGOUR OF DEVELOPMENT continued

13. The guideline has been externally reviewed by experts prior to its publication.

1 Strongly Disagree	2	3	4	5	6	7 Strongly Agree
-------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------------------------

Comments

14. A procedure for updating the guideline is provided.

1 Strongly Disagree	2	3	4	5	6	7 Strongly Agree
-------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------------------------

Comments

DOMAIN 4. CLARITY OF PRESENTATION

15. The recommendations are specific and unambiguous.

1 Strongly Disagree	2	3	4	5	6	7 Strongly Agree
-------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------------------------

Comments

16. The different options for management of the condition or health issue are clearly presented.

1 Strongly Disagree	2	3	4	5	6	7 Strongly Agree
-------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------------------------

Comments

17. Key recommendations are easily identifiable.

1 Strongly Disagree	2	3	4	5	6	7 Strongly Agree
-------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------------------------

Comments

DOMAIN 5. APPLICABILITY

18. The guideline describes facilitators and barriers to its application.

1 Strongly Disagree	2	3	4	5	6	7 Strongly Agree
-------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------------------------

Comments

19. The guideline provides advice and/or tools on how the recommendations can be put into practice.

1 Strongly Disagree	2	3	4	5	6	7 Strongly Agree
-------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------------------------

Comments

20. The potential resource implications of applying the recommendations have been considered.

1 Strongly Disagree	2	3	4	5	6	7 Strongly Agree
-------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------------------------

Comments

DOMAIN 5. APPLICABILITY continued

21. The guideline presents monitoring and/or auditing criteria.

1 Strongly Disagree	2	3	4	5	6	7 Strongly Agree
-------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------------------------

Comments

DOMAIN 6. EDITORIAL INDEPENDENCE

22. The views of the funding body have not influenced the content of the guideline.

1 Strongly Disagree	2	3	4	5	6	7 Strongly Agree
-------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------------------------

Comments

23. Competing interests of guideline development group members have been recorded and addressed.

1 Strongly Disagree	2	3	4	5	6	7 Strongly Agree
-------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------------------------

Comments

OVERALL GUIDELINE ASSESSMENT

For each question, please choose the response which best characterizes the guideline assessed:

1. Rate the overall quality of this guideline.

1 Strongly Disagree	2	3	4	5	6	7 Strongly Agree
-------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------------------------

2. I would recommend this guideline for use.

Yes	
Yes, with modifications	
No	

NOTES

Prilog 2. iCAHE upitnik (od engl. International Centre for Allied Health Evidence Guideline Quality Check List) za procjenu metodološke kvalitete kliničkih smjernica na engleskom jeziku primjenjen u istraživanju metodološke kvalitete 74 hrvatskih kliničkih smjernica objavljenih od 2004. do 2017. od strane Hrvatskog liječničkog zbora

iCAHE Guideline Quality Check List

Guideline:

Guideline producer:

Link:

Availability	Comments
Is the guideline readily available in full text?	(1)
Does the guideline provide a complete reference list?	(1)
Does the guideline provide a summary of its recommendations?	(1)
Dates	
Is there a date of completion available?	(1)
Does the guideline provide an anticipated review date?	(1)
Does the guideline provide dates for when literature was included?	(1)
Underlying Evidence	
Does the guideline provide an outline of the strategy they used to find underlying evidence?	(1)
Does the guideline use a hierarchy to rank the quality of the underlying evidence?	(1)
Does the guideline appraise the quality of the evidence which underpins its recommendations?	(1)
Does the guideline link the hierarchy and quality of underlying evidence to each recommendation?	(1)
Guideline developers	
Are the developers of the guideline clearly stated?	(1)
Does the qualifications and expertise of the guideline developer(s) link with the purpose of the guideline and its end users?	(1)
Guideline purpose and users	
Are the purpose and target users of the guideline stated?	(1)
Ease of use	
Is the guideline readable and easy to navigate?	(1)
Score	TOTAL /14

**International Centre for
Allied Health Evidence**

International Centre for Allied Health Evidence (iCAHE)
City East Campus, North Tce, Adelaide
University of South Australia

Prilog 3. Upotrijebljeni filter pri pretraživanju znanstvene literature s ciljem usporedbe rezultata hrvatskih smjernica ostvarenih na domenama AGREE II upitnika s istim tim rezultatima nacionalnih smjernica drugih zemalja

S ciljem usporedbe rezultata hrvatskih smjernica ostvarenih na domenama AGREE upitnika s rezultatima nacionalnih smjernica drugih zemalja istog upitnika sustavno su pretraženi radovi koji su procjenjivali kvalitetu nacionalnih smjernica koristeći osjetljivi filter u PubMedu:

("guidelines as topic"[MeSH Major Topic]) AND (countr*[Title/Abstract] OR region[Title/Abstract] OR Afghanistan[Title/Abstract] OR Albania[Title/Abstract] OR Algeria[Title/Abstract] OR Andorra[Title/Abstract] OR Angola[Title/Abstract] OR "Antigua and Barbuda"[Title/Abstract] OR Argentina[Title/Abstract] OR Armenia[Title/Abstract] OR Australia[Title/Abstract] OR Austria[Title/Abstract] OR Azerbaijan[Title/Abstract] OR Bahamas[Title/Abstract] OR Bahrain[Title/Abstract] OR Bangladesh[Title/Abstract] OR Barbados[Title/Abstract] OR Belarus[Title/Abstract] OR Belgium[Title/Abstract] OR Belize[Title/Abstract] OR Benin[Title/Abstract] OR Bhutan[Title/Abstract] OR Bolivia[Title/Abstract] OR "Bosnia and Herzegovina"[Title/Abstract] OR Botswana[Title/Abstract] OR Brazil[Title/Abstract] OR Brunei[Title/Abstract] OR Bulgaria[Title/Abstract] OR "Burkina Faso"[Title/Abstract] OR Burundi[Title/Abstract] OR "Côte d'Ivoire"[Title/Abstract] OR "Cabo Verde"[Title/Abstract] OR Cambodia[Title/Abstract] OR Cameroon[Title/Abstract] OR Canada[Title/Abstract] OR "Central African Republic"[Title/Abstract] OR Chad[Title/Abstract] OR Chile[Title/Abstract] OR China[Title/Abstract] OR Colombia[Title/Abstract] OR Comoros[Title/Abstract] OR Congo[Title/Abstract] OR Costa Rica[Title/Abstract] OR Croatia[Title/Abstract] OR Cuba[Title/Abstract] OR Cyprus[Title/Abstract] OR Czech*[Title/Abstract] OR Congo[Title/Abstract] OR Denmark[Title/Abstract] OR Djibouti[Title/Abstract] OR Dominica[Title/Abstract] OR "Dominican*"[Title/Abstract] OR Ecuador[Title/Abstract] OR Egypt[Title/Abstract] OR Salvador[Title/Abstract] OR "Equatorial Guinea"[Title/Abstract] OR Eritrea[Title/Abstract] OR Estonia[Title/Abstract] OR Eswatini[Title/Abstract] OR Ethiopia[Title/Abstract] OR Fiji[Title/Abstract] OR Finland[Title/Abstract] OR France[Title/Abstract] OR Gabon[Title/Abstract] OR Gambia[Title/Abstract] OR Georgia[Title/Abstract] OR Germany[Title/Abstract] OR Ghana[Title/Abstract] OR Greece[Title/Abstract] OR Grenada[Title/Abstract] OR Guatemala[Title/Abstract] OR Guinea[Title/Abstract] OR Guinea-Bissau[Title/Abstract] OR Guyana[Title/Abstract] OR Haiti[Title/Abstract] OR "Holy See"[Title/Abstract] OR Honduras[Title/Abstract] OR Hungary[Title/Abstract] OR Iceland[Title/Abstract] OR India[Title/Abstract] OR

Indonesia[Title/Abstract] OR Iran[Title/Abstract] OR Iraq[Title/Abstract] OR
Ireland[Title/Abstract] OR Israel[Title/Abstract] OR Italy[Title/Abstract] OR
Jamaica[Title/Abstract] OR Japan[Title/Abstract] OR Jordan[Title/Abstract] OR
Kazakhstan[Title/Abstract] OR Kenya[Title/Abstract] OR Kiribati[Title/Abstract] OR
Kuwait[Title/Abstract] OR Kyrgyzstan[Title/Abstract] OR Laos[Title/Abstract] OR
Latvia[Title/Abstract] OR Lebanon[Title/Abstract] OR Lesotho[Title/Abstract] OR
Liberia[Title/Abstract] OR Libya[Title/Abstract] OR Liechtenstein[Title/Abstract] OR
Lithuania[Title/Abstract] OR Luxembourg[Title/Abstract] OR Madagascar[Title/Abstract] OR
Malawi[Title/Abstract] OR Malaysia[Title/Abstract] OR Maldives[Title/Abstract] OR
Mali[Title/Abstract] OR Malta[Title/Abstract] OR "Marshall Islands"[Title/Abstract] OR
Mauritania[Title/Abstract] OR Mauritius[Title/Abstract] OR Mexico[Title/Abstract] OR
Micronesia[Title/Abstract] OR Moldova[Title/Abstract] OR Monaco[Title/Abstract] OR
Mongolia[Title/Abstract] OR Montenegro[Title/Abstract] OR Morocco[Title/Abstract] OR
Mozambique[Title/Abstract] OR Myanmar[Title/Abstract] OR Namibia[Title/Abstract] OR
Nauru[Title/Abstract] OR Nepal[Title/Abstract] OR Netherlands[Title/Abstract] OR "New
Zealand"[Title/Abstract] OR Nicaragua[Title/Abstract] OR Niger[Title/Abstract] OR
Nigeria[Title/Abstract] OR "North Korea"[Title/Abstract] OR "North
Macedonia"[Title/Abstract] OR Norway[Title/Abstract] OR Oman[Title/Abstract] OR
Pakistan[Title/Abstract] OR Palau[Title/Abstract] OR Palestine[Title/Abstract] OR
Panama[Title/Abstract] OR "Papua New Guinea"[Title/Abstract] OR Paraguay[Title/Abstract]
OR Peru[Title/Abstract] OR Philippines[Title/Abstract] OR Poland[Title/Abstract] OR
Portugal[Title/Abstract] OR Qatar[Title/Abstract] OR Romania[Title/Abstract] OR
Russia[Title/Abstract] OR Rwanda[Title/Abstract] OR "Saint Kitts and Nevis"[Title/Abstract]
OR "Saint Lucia"[Title/Abstract] OR "Saint Vincent and the Grenadines"[Title/Abstract] OR
Samoa[Title/Abstract] OR "San Marino"[Title/Abstract] OR "Sao Tome and
Principe"[Title/Abstract] OR "Saudi Arabia"[Title/Abstract] OR Senegal[Title/Abstract] OR
Serbia[Title/Abstract] OR Seychelles[Title/Abstract] OR "Sierra Leone"[Title/Abstract] OR
Singapore[Title/Abstract] OR Slovakia[Title/Abstract] OR Slovenia[Title/Abstract] OR
"Solomon Islands"[Title/Abstract] OR Somalia[Title/Abstract] OR "South
Africa"[Title/Abstract] OR "South Korea"[Title/Abstract] OR "South Sudan"[Title/Abstract]
OR Spain[Title/Abstract] OR "Sri Lanka"[Title/Abstract] OR Sudan[Title/Abstract] OR
Suriname[Title/Abstract] OR Sweden[Title/Abstract] OR Switzerland[Title/Abstract] OR
Syria[Title/Abstract] OR Tajikistan[Title/Abstract] OR Tanzania[Title/Abstract] OR
Thailand[Title/Abstract] OR Timor-Leste[Title/Abstract] OR Togo[Title/Abstract] OR

Tonga[Title/Abstract] OR "Trinidad and Tobago"[Title/Abstract] OR Tunisia[Title/Abstract]
OR Turkey[Title/Abstract] OR Turkmenistan[Title/Abstract] OR Tuvalu[Title/Abstract] OR
Uganda[Title/Abstract] OR Ukraine[Title/Abstract] OR "United Arab
Emirates"[Title/Abstract] OR "United Kingdom"[Title/Abstract] OR "United States of
America"[Title/Abstract] OR Uruguay[Title/Abstract] OR Uzbekistan[Title/Abstract] OR
Vanuatu[Title/Abstract] OR Venezuela[Title/Abstract] OR Vietnam[Title/Abstract] OR
Yemen[Title/Abstract] OR Zambia[Title/Abstract] OR Zimbabwe[Title/Abstract]) AND
AGREE[Title/Abstract] AND quality[Title/Abstract]

Prilog 4. Popis hrvatskih kliničkih smjernica objavljene od 2004. do 2017. u "Liječničkom Vjesniku", službenom glasilu Hrvatskog liječničkog zbora, kojima je ocijenjena metodološka kvaliteta i transparentnost validiranim upitnicima AGREE II i iCAHE

Redni broj	Klinička smjernica
1.	Škerk V, Krhen I, Kalenić S, Francetić I, Baršić B, Cvitković Kuzmić A i sur. Smjernice antimikrobnog liječenja i profilakse infekcija mokraćnog sustava. Liječ Vjesn 2004; 126:169-181.
2.	Hunyadi-Antičević S, Bošan-Kilibarda I, Čolak Ž, Filipović-Grčić B, Gornik I, Lojna-Funtak I i sur. Smjernice iz kardiopulmonalne reanimacije europskog vijeća za reanimatologiju 2005. Liječ Vjesn 2006;128:3-12.
3.	Krznarić Ž, Juretić A, Šamija M, Dobrila RD, Vrdoljak E, Samaržija M i sur. Hrvatske smjernice za primjenu eikozapentaenske kiseline i megestrol-acetata u sindromu tumorske kaheksije. Liječ Vjesn 2007;129:381-386.
4.	Tudorić N, Vrbica Ž, Pavičić F, Korolija-Marinić D, Fijačko V, Fistrić T i sur. Smjernice hrvatskoga pulmološkog društva za dijagnosticiranje i liječenje astme u odraslih. Liječ Vjesn 2007;129:315-321.
5.	Kusić Z, Jukić T, Dabelić N, Franceschi M. Dijagnostičke i terapijske smjernice za diferencirani karcinom štitnjače hrvatskog društva za štitnjaču. Liječ Vjesn 2008;130:213-227.
6.	Kusić Z, Jukić T, Franceschi M, Dabelić N, Rončević S, Lukinac Lj i sur. Smjernice hrvatskog društva za štitnjaču za racionalnu dijagnostiku poremećaja funkcije štitnjače. Liječ Vjesn 2009;131:328-338.
7.	Tambić Andrašević A, Baudoin T, Vukelić D, Mimica Matanović S, Bejuk D, Puževski D i sur. Smjernice ISKRA za grlobolju: dijagnostički i terapijski pristup – hrvatske nacionalne smjernice. Liječ Vjesn 2009;131:181-191.
8.	Škerk V, Tambić Andrašević A, Andrašević S, Sušić E, Mlinarić Džepina A, Mađarić V i sur. ISKRA smjernice antimikrobnog liječenja i profilakse infekcije mokraćnog sustava – hrvatske nacionalne smjernice. Liječ Vjesn 2009;131:105-118.
9.	Tomek R, Vrdoljak E, Vrbanec D, Nemet D, Matković V, Pleština S i sur. Hrvatske smjernice za prevenciju mučnine i povraćanja uzrokovanih kemoterapijom. Liječ Vjesn 2009;131:49-53.
10.	Reiner Ž, Božikov V, Car N, Knežević A, Kokić S, Metelko Ž i sur. Preporuke hrvatskih stručnih društava o liječenju makrovaskularnih i mikrovaskularnih komplikacija u bolesnika s metaboličkim sindromom i šećernom bolesti tipa 2 – liječenje preostalog kardiovaskularnog rizika. Liječ Vjesn 2009;131:1-3.
11.	Krznarić Ž, Kolaček S, Vranešić Bender D, Ljubas Kelečić D, Čuković-Čavka S, Brankica Mijandrušić Sinčić B i sur. Hrvatske smjernice za primjenu enteralne prehrane u Crohnovoj bolesti. Liječ Vjesn 2010;132:1-7.
12.	Rustemović N, Cigrovski Berković M, Zjačić-Rotkvić V, Ostojić R, Hrabar D, Sertić J i sur. Postupnik za dijagnostiku, liječenje i praćenje oboljelih od neuroendokrinih tumora gušterače. Liječ Vjesn 2010;132:127-133.
13.	Francetić I, Sardelić S, Bukovski-Simonoski S, Santini M, Betica-Radić Lj, Belina D i sur. Smjernice ISKRA za antimikrobnu profilaksu u kirurgiji – hrvatske nacionalne smjernice. Liječ Vjesn 2010;132:203-217.
14.	Jelčić J, Baretić M, Koršić M. 4. smjernice o dijagnostici i liječenju debljine. Liječ Vjesn 2010;132:269-271.

-
15. Labar B, Kušec R, Jakšić B, Škare-Librenjak Lj, Načinović-Duletić A, Petričević-Sinčić J i sur. Dijagnostičko-terapijski pristup u bolesnika s esencijalnom trombocitopenijom. Smjernice Hrvatske kooperativne grupe za hematološke bolesti – KROHEM. Liječ Vjesn 2010;132:333-339.

 16. Kalenić S, Payerl Pal M, Vlahović Palčevski V, Horvatić J, Meštrović T, Bruno Baršić i sur. Smjernice za prevenciju, kontrolu i liječenje infekcija koje uzrokuje meticilin-rezistentni *Staphylococcus aureus* (MRSA). Izmjena i dopuna poglavlja 7.0: Liječenje bolesnika s MRSA – infekcijom. Liječ Vjesn 2010;132:340-344.

 17. Hunyadi-Antičević S, Čolak Ž, Lojna Funtak I, Lukić A, Filipović-Grčić B, Tomljanović B. Smjernice za reanimaciju Europskog vijeća za reanimatologiju 2010. godine. Liječ Vjesn 2011;133:1-14.

 18. Bergovec M, Udovičić M, Vražić H. Smjernice Europskog kardiološkog društva za dijagnosticiranje i liječenje plućne embolije. Liječ Vjesn 2011;133:140-146.

 19. Kalenić A, Budimir A, Bošnjak Z, Acketa L, Belina D, Benko I i sur. Smjernice za higijenu ruku u zdravstvenim ustanovama. Liječ Vjesn 2011;133:155-170.

 20. Vranešić Bender D, Krznarić Ž, Reiner Ž, Tomek Roksandić S, Duraković Z, Kaić-Rak A i sur. Hrvatske smjernice za prehranu osoba starije dobi, dio I. Liječ Vjesn 2011;133:231-240.

 21. Krznarić Ž, Vranešić Bender D, Ljubas Kelečić D, Reiner Ž, Tomek Roksandić S, Kekez D i sur. Hrvatske smjernice za prehranu osoba starije dobi, dio II – klinička prehrana. Liječ Vjesn 2011;133:299-307.

 22. Tomek R, Beketić Orešković L, Vrdoljak E, Soldić Ž, Podolski P, Pleština S i sur. Kliničke upute za dijagnozu, liječenje i praćenje bolesnika oboljelih od invazivnog raka dojke. Liječ Vjesn 2012;134:1-5.

 23. Petković M, Vrdoljak E, Pavlović Ružić I, Belev B, Omrčen T i sur. Kliničke upute za dijagnozu, liječenje i praćenje bolesnika oboljelih od raka bubrega. Liječ Vjesn 2012;134:5-8.

 24. Kaštelan D, Dušek T, Vizner B, Gnjidić Ž, Crnčević Orlić Ž, Kušec V i sur. Smjernice hrvatskoga endokrinološkog društva za dijagnostiku i liječenje akromegalije. Liječ Vjesn 2012;134:65-68.

 25. Rustemović N, Krznarić Ž, Vranešić Bender D, Ostojić R, Čuković Čavka S, Milić S i sur. Hrvatske smjernice za liječenje egzokrine pankreasne insuficijencije. Liječ Vjesn 2012;134:141-147.

 26. Mateša N, Knežević-Obad A, Trutin Ostović K, Kardum-Skelin I, Moslavac S, Vasilj A i sur. Smjernice u citološkoj dijagnostici štitnjače Hrvatskoga društva za kliničku citologiju. Liječ Vjesn 2012;134:203-207.

 27. Bošnjak B, Čuljak-Aleksić M, Gojčeta K, Golubić-Čepulić B, Debeljak Ž, Dodig J i sur. Smjernice hrvatskog društva za hematologiju i transfuzijsku medicinu u dijagnostičko-terapijskom postupku za trombocitopeniju izazvanu heparinom (HIT). Liječ Vjesn 2012;134:253-258.

 28. Brnić Z, Brkljačić B, Drinković I, Jakić-Razumović J, Kardum-Skelin I, Krajina Z i sur. Kliničke smjernice za dijagnostiku, liječenje i praćenje bolesnika s neinvazivnim rakom dojke. Liječ Vjesn 2012;134:259-265.

 29. Aurer I, Gašparov S, Kralik M, Balenović A, Huić D, Šantek F i sur. Dijagnostika i liječenje limfoma – drugi hrvatski konsenzus. Liječ Vjesn 2013;135:63-76.

 30. Houra K, Perović D, Kvesić D, Radoš I, Kovač D, Kapural L. Prve hrvatske smjernice za dijagnostiku i liječenje križobolje i lumboishialgije minimalno invazivnim procedurama. Liječ Vjesn 2013;135:187-195.
-

-
31. Kaštelan M, Puizina-Ivić N, Čeović R, Jukić Z, Bulat V, Simonić E i sur. Smjernice za dijagnostiku i liječenje vulgarne psorijaze. *Liječ Vjesn* 2013;135:195-200.
-
32. Vrdoljak E, Haller H, Čorušić A, Boraska Jelavić T, Matković V, Strinić T i sur. Kliničke upute za dijagnostiku, liječenje i praćenje bolesnica oboljelih od raka vrata maternice Hrvatskoga onkološkog društva i Hrvatskog društva za ginekologiju i opstetriciju Hrvatskoga liječničkog zbora te Hrvatskoga ginekološkoonkološkog društva. *Liječ Vjesn* 2013;135:225-229.
-
33. Karnjuš-Begonja R, Vrdoljak E, Čorušić A, Haller H, Boraska Jelavić T, Matković V i sur. Kliničke upute za dijagnostiku, liječenje i praćenje bolesnica oboljelih od raka maternice Hrvatskoga onkološkog društva i Hrvatskog društva za ginekologiju i opstetriciju Hrvatskoga liječničkog zbora te Hrvatskoga ginekološkoonkološkog društva. *Liječ Vjesn* 2013;135:230-234.
-
34. Matković V, Haller H, Vrdoljak E, Čorušić A, Boraska Jelavić T, Strinić T i sur. Kliničke upute za dijagnostiku, liječenje i praćenje bolesnica oboljelih od raka jajnika Hrvatskoga onkološkog društva i Hrvatskog društva za ginekologiju i opstetriciju Hrvatskoga liječničkog zbora te Hrvatskoga ginekološkoonkološkog društva. *Liječ Vjesn* 2013;135:235-241.
-
35. Grgić M, Bolanča A, Ledina D, Gugić D, Solarić M, Omrčen T i sur. Kliničke upute za dijagnostiku, liječenje i praćenje bolesnika oboljelih od raka testisa Hrvatskoga onkološkog društva i Hrvatskoga urološkog društva Hrvatskoga liječničkog zbora. *Liječ Vjesn* 2013;135:287-291.
-
36. Gamulin M, Pavlović Ružić I, Grgić M, Jazvić M, Solarić M, Zahirović D i sur. Kliničke upute za dijagnostiku, liječenje i praćenje bolesnika oboljelih od raka mokraćnog mjehura Hrvatskoga onkološkog društva i Hrvatskoga urološkog društva Hrvatskoga liječničkog zbora. *Liječ Vjesn* 2013;135:292-297.
-
37. Solarić M, Grgić M, Omrčen T, Petković M, Fröbe A, Belaj N i sur. Kliničke upute za dijagnostiku, liječenje i praćenje bolesnika oboljelih od raka prostate Hrvatskoga onkološkog društva i Hrvatskoga urološkog društva Hrvatskoga liječničkog zbora. *Liječ Vjesn* 2013;135:298-305.
-
38. Katičić M, Duvnjak M, Filipec Kanižaj T, Krznarić Ž, Marušić M, Mihaljević S i sur. Hrvatski postupnik za dijagnostiku i terapiju infekcije *Helicobacterom pylori*. *Liječ Vjesn* 2014;136:1–17.
-
39. Katičić M, Banić M, Crnčević Urek M, Gašparov S, Krznarić Ž, Prskalo M i sur. Hrvatski postupnik za prevenciju želučanog raka eradikacijom infekcije *Helicobacterom pylori*. *Liječ Vjesn* 2014;136:59–68.
-
40. Kuveždić H, Šimunović D, Mrazovac D, Librenjak D, Oguić R, Jelaković B i sur. Cistinska urolitijaza: preporuke za dijagnostiku, liječenje i prevenciju recidiva. *Liječ Vjesn* 2014;136:68–72.
-
41. Stipić Marković A, Rožmanić V, Anić B, Aberle N, Račić G, Novak S i sur. Smjernice za dijagnostiku i liječenje hereditarnog angioedema. *Liječ Vjesn* 2014;136:117–129.
-
42. Merkler M, Šimić I, Pećin I, Muačević-Katanec D, Šućur N, Reiner Ž i sur. Gaucherova bolest smjernice za dijagnozu i liječenje odraslih bolesnika. *Liječ Vjesn* 2014;136:130–133.
-
43. Merkler M, Pećin I, Šimić I, Muačević-Katanec D, Šućur N, Reiner Ž i sur. Fabryjeva bolest smjernice za dijagnozu i liječenje odraslih bolesnika. *Liječ Vjesn* 2014;136:133–135.
-

-
44. Zelić M, Vranešić Bender D, Ljubas Kelečić D, Župan Ž, Cicvarić T, Maldini B i sur. Hrvatske smjernice za perioperativnu enteralnu prehranu kirurških bolesnika. *Liječ Vjesn* 2014;136:179–185.
-
45. Houra K, Ledić D, Kvesić D, Perović D, Radoš I, Kapural L. Prve hrvatske smjernice za dijagnostiku i liječenje bolnih stanja vratne i prsne kralježnice minimalno invazivnim postupcima. *Liječ Vjesn* 2014;136:245–252.
-
46. Gornik I, Rahelić D, Husedžinović I, Gašparović V, Ivanović D, Krznarić Ž i sur. Smjernice za zbrinjavanje hiperglikemije u odraslih hospitaliziranih bolesnika. *Liječ Vjesn* 2014;136:315–323.
-
47. Bašić-Jukić N, Radić J, Klarić D, Jakić M, Vujičić B, Gulin M i sur. Preporuke za praćenje, prevenciju i liječenje proteinsko-energijske potranjenosti u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti. *Liječ Vjesn* 2015;137:1–8.
-
48. Bišof V, Juretić A, Trivanović D, Dobrila Dintinjana R, Šarčević B, Jakić-Razumović J i sur. Kliničke preporuke za dijagnozu, liječenje i praćenje bolesnika oboljelih od raka nepoznata primarnog podrijetla. *Liječ Vjesn* 2015;137:65–69.
-
49. Šeparović R, Ban M, Silovska T, Beketić Orešković L, Soldić Ž, Podolski P i sur. Kliničke upute hrvatskoga onkološkog društva za dijagnozu, liječenje i praćenje bolesnika/ka oboljelih od invazivnog raka dojke. *Liječ Vjesn* 2015;137:143–149.
-
50. Muačević-Katanec D, Pećin I, Šimić I, Fumić K, Potočki K, Šućur N i sur. Smjernice za liječenje mukopolisaharidoze (MPS) VI u odraslih bolesnika. *Liječ Vjesn* 2015;137:213–215.
-
51. Pećin I, Muačević-Katanec D, Šimić I, Fumić K, Potočki K, Šućur N i sur. Pompeova bolest - smjernice za dijagnozu i liječenje odraslih bolesnika. *Liječ Vjesn* 2015;137:216–218.
-
52. Maslovara S, Butković-Soldo S, Drviš P, Roje-Bedeković M, Trotić R, Branica S i sur. Hrvatske smjernice za dijagnostiku i liječenje benignoga paroksizmalnog pozicijskog vertiga (BPPV-a). *Liječ Vjesn* 2015;137:335–342.
-
53. Mišir Krpan A, Juretić A, Boban M, Omrčen T, Paladino J, Hajnšek S i sur. Kliničke upute za dijagnozu, liječenje i praćenje odraslih bolesnika oboljelih od glioma središnjega živčanog sustava. *Liječ Vjesn* 2015;137:343–347.
-
54. Rahelić D, Altabas V, Bakula M, Balić S, Balint I, Bergman Marković B i sur. Hrvatske smjernice za farmakološko liječenje šećerne bolesti tipa 2. *Liječ Vjesn* 2016;138:1–21.
-
55. Herceg D, Štulhofer Buzina D, Čeović R, Dotlić S, Ilić I, Smuđ Orehovec S i sur. Kliničke preporuke hrvatskog društva za internističku onkologiju HLZ-a za dijagnozu, liječenje i praćenje bolesnika/ca oboljelih od melanoma kože. *Liječ Vjesn* 2016;138:22–29.
-
56. Šeparović R, Silovski T, Dedić Plavetić N, Šerman A, Grubišić Čabo F, Kardum Fucak I i sur. Praćenje onkoloških bolesnika – kliničke preporuke hrvatskog društva za internističku onkologiju HLZ-a 1. dio: rak dojke, rak tijela maternice, rak vrata maternice, rak jajnika. *Liječ Vjesn* 2016;138:63–68.
-
57. Bašić-Jukić N, Pavlović D, Šmalcelj R, Tomić-Brzac H, Orlić L, Radić J i sur. Smjernice za prevenciju, praćenje i liječenje poremećaja koštano-mineralnog metabolizma u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti. *Liječ Vjesn* 2016;138:107–120.
-
58. Vranešić Bender D, Giljević Z, Kušec V, Laktašić Žerjavić N, Bošnjak Pašić M, Vrdoljak E. Smjernice za prevenciju, prepoznavanje i liječenje nedostatka vitamina D u odraslih. *Liječ Vjesn* 2016;138:121–132.
-

-
59. Gnjidić M, Vojnović Ž, Čonkaš M, Grubišić Čabo F, Belev B, Budisavljević A i sur. Praćenje onkoloških bolesnika – kliničke preporuke hrvatskog društva za internističku onkologiju HLZ-a II. dio: rak bubrega, rak mokraćnog mjehura, rak prostate, rak testisa. Liječ Vjesn 2016;138:167–172.
-
60. Dedić Plavetić N, Kelemenić Dražin R, Dobrila Dintinjana R, Radić M, Prejac J, Mišetić Dolić Z i sur. Praćenje onkoloških bolesnika – kliničke preporuke hrvatskog društva za internističku onkologiju HLZ-a III. dio: neuroendokrine neoplazme, hepatocelularni karcinom, rak gušterače, rak žučnih vodova. Liječ Vjesn 2016;138:173–178.
-
61. Bišof V, Juretić A, Stančić-Rokotov D, Rustemović N, Miletić D, Boban M i sur. Kliničke preporuke za dijagnozu, liječenje i praćenje bolesnika oboljelih od raka jednjaka i ezofagogastričnog prijelaza. Liječ Vjesn 2016;138:233–239.
-
62. Arbanas G, Jurin T, Mozetić V, Mimica Matanović S, Rožman J, Markić D i sur. Prve hrvatske smjernice za dijagnostiku, liječenje i praćenje osoba s prijevremenom ejakulacijom. Liječ Vjesn 2016;138:321–327.
-
63. Gredelj Šimec Nj, Kaić G, Škrtić A, Šiftar Z, Lasan-Trčić R, Valković T i sur. Smjernice za dijagnozu i liječenje bolesnika s mijelodisplastičnim sindromom. Liječ Vjesn 2017;139:1-11.
-
64. Silovski T, Pleština S, Belev B, Dobrila Dintinjana R, Kurbel S, Županc D i sur. Praćenje onkoloških bolesnika – kliničke preporuke Hrvatskog društva za internističku onkologiju HLZ-a IV dio: planocelularni rak glave i vrata, rak jednjaka, rak želuca, rak debelog i završnog crijeva. Liječ Vjesn 2017;139:12-17.
-
65. Herceg D, Jakopović D, Dedić Plavetić N, Samaržija M, Čučević B, Mijatović D i sur. Praćenje onkoloških bolesnika – kliničke preporuke Hrvatskog društva za internističku onkologiju HLZ-a: V. dio: melanom, sarkomi, tumori središnjega živčanog sustava, rak pluća. Liječ Vjesn 2017;139:17-23.
-
66. Cvjetko I, Kovačević M, Penović S, Ajduk M, Palenkić H, Erdelez L i sur. Smjernice za liječenje stenoze karotidne arterije. Liječ Vjesn 2017;139:51-55.
-
67. Borovečki A, Braš M, Brkljačić B, Canki-Klain N, Dedić Plavetić N, Grahovac B i sur. Smjernice za genetičko savjetovanje i testiranje na nasljedni rak dojke i jajnika. Liječ Vjesn 2017;139:107-117.
-
68. Poljaković Z, Vodanović D, Vranešić Bender D, Ljubas Kelečić D, Starčević K, Kolundžić Z i sur. Smjernice za rano prepoznavanje, dijagnostiku i terapiju neurogene orofaringealne disfagije. Liječ Vjesn 2017;139:118-135.
-
69. Kuzman I, Rakušić N, Čivljak R, Puljiz I, Kutleša M, Topić A i sur. Smjernice za liječenje pneumonija iz opće populacije u odraslih. Liječ Vjesn 2017;139:177-191.
-
70. Zupančić-Šalek S, Pulanić D, Ostojić-Kolonić S, Pejša V, Valković T i Nemet D. Smjernice za dijagnostiku i liječenje primarne imunosne trombocitopenije u odraslih. Liječ Vjesn 2017;139:192-198.
-
71. Škerk V, Štimac G, Kraus O, Vraneš J, Sušić E, Bukovski S i sur. Smjernice ISKRA za dijagnostiku i liječenje prostatitisa – Hrvatske nacionalne smjernice. Liječ Vjesn 2017;139:254-267.
-
72. Brajac I, Puizina Ivić N, Bukvić Mokos Z, Bolanča Ž, Vukšić Polić M, Žic R i sur. Smjernice za dijagnostiku i liječenje gnojnog hidradenitisa (Hidradenitis suppurativa). Liječ Vjesn 2017;139:247-253.
-
73. Samaržija M, Jakopović M, Boban M, Bošković L, Belac Lovasić I, Juretić A i sur. Smjernice za dijagnozu, liječenje i praćenje bolesnika oboljelih od raka pluća nemalih stanica. Liječ Vjesn 2017;139:365-371.
-

-
74. Samaržija M, Jakopović M, Boban M, Bošković L, Belac Lovasić I, Juretić A i sur. Smjernice za dijagnozu, liječenje i praćenje bolesnika oboljelih od raka pluća malih stanica. *Liječ Vjesn* 2017; 139:371-374.
-

Prilog 5. Najrelevantniji primjeri citata sudionika fokus grupa

Tablica 4. Zaključci rasprava u fokus grupama s reprezentativnim citatima sudionika vezano za definiciju kliničkih smjernica (KS)

Tema	Primjeri citata
Definicija kliničkih smjernica	
1. KS su temeljene na dokazima	<ul style="list-style-type: none">• "Prvo, naše smjernice moraju biti zasnovane na EBM-u [evidence-based medicine, op. a.] ..."• "... s jedne strane [smjernice, op. a.] su temeljene na evidence-based medicini ..."• "To je sve evidence based što piše u kliničkim smjernicama Europske Unije."*
2. KS su skup krutih i formalnih propisa kojih se treba pridržavati*	<ul style="list-style-type: none">• "... vjerujemo da su smjernice uklesane u kamen."• "Smjernice su najčešće nekakav službeni dokument koji radi nekakva službena grupa koja je najčešće povezana s nekakvim stručnim društvima i Ministarstvom.• "... jer djeluju kao regulacija prometa."
3. Smjernice su klinički putevi*	<ul style="list-style-type: none">• "Moraš znati razlog zašto premještaš pacijenta iz manje bolnice u veću."
4. Smjernice su standardni operativni postupci*	<ul style="list-style-type: none">• "U našem poslu, koristimo mnoge kliničke smjernice; samo što ih ne zovemo tako, mi ih nazivamo standardni operativni postupci."
5. Preporuke (sastavni dio smjernica) su zasebni alati za donošenje kliničkih odluka od smjernica*	<ul style="list-style-type: none">• "Smjernice su najčešće nekakav službeni dokument koji radi nekakva službena grupa koja je najčešće povezana s nekakvim stručnim društvima i ministarstvom, dok su preporuke nešto što se temelji na nekoj dobroj kliničkoj praksi ... preporuke su nekakav smjer u klinici kojim treba ići, ali nije nužno da se tim smjerom treba ići."• "... smjernice su jedan malo jači, ..., putokaz, a preporuke su malo labilniji putokaz u kliničkome radu."

6. Administrativna pravila HZZO-

a su smjernice – uočena je pogrešna percepcija od strane kolega*

- "To su klauzule. ..., nema veze sa smjernicama, a to ljudi krivo percipiraju."

* - pogrešna percepcija kliničkih smjernica

Tablica 5. Zaključci rasprava u fokus grupama s reprezentativnim citatima sudionika vezano za svrhu/cilj kliničkih smjernica (KS)

Tema	Primjeri citata
Svrha/cilj kliničkih smjernica	
1. Dijagnostika, terapija, prevencija	<ul style="list-style-type: none">• "Dijagnostiku, terapiju, preventivu, ..."
2. Pomoć/alat u donošenju kliničkih odluka	<ul style="list-style-type: none">• "To znači da ona daje liječniku odluku, ..."• "... smjernica je potrebna kada imamo neki proces i kada u njemu postoji kritično mjesto za odlučivanje."
3. Standardizacija zdravstvene skrbi	<ul style="list-style-type: none">• "Kako bismo osigurali da svaki liječnik u obiteljskoj medicini radi na istoj razini, da patolozi čitaju nalaze na isti način, a reumatolozi liječe pacijente na isti način."
4. Smanjenje potencijalnih rizika koji proizlaze iz sukoba interesa pri izboru liječenja	<ul style="list-style-type: none">• "Smjernice nam omogućuju ujednačavanje sustava koji se sastoji od tisuće liječnika s različitim osobnim interesima."• "Vjerojatno ih farmaceutska industrija malo kupi."
5. Pomicanje dijela odgovornosti pri donošenju kliničkih odluka s liječnika na KS-e i pacijente	<ul style="list-style-type: none">• "Smjernice pomiču dio odgovornosti pri odlučivanju o skrbi za pacijenta od liječnika prema smjernicama."• "... kad bi imali smjernice, i nama bi bilo značajno lakše. Jer ako se ti točno držiš kuharice, onda si znatno manje odgovoran i pred pacijentom."

6. Postizanje određenog nivoa kontrole u zdravstvenom sustavu*

- Kontrola kvalitete skrbi, "Smjernice nastaju kako bi mogli kontrolirati kvalitetu rada ..."
- Unapređenje kontrole i optimizacija poslovnih procesa, "Svrha smjernica je uvesti red u zdravstveni sustav. Indirektno se to može napraviti integriranjem KS-a u informatički sustav, i takva integracija zahtjeva definirane poslovne procese."
- Unapređenje kontrole troškova, "Na kraju, cilj smjernica je postići ciljane uštede."
- Kontrola sustava naplaćivanja od pacijenata, (npr. troškovi nastali nepotrebnim korištenjem usluga Hitne pomoći), "... jednom kada implementiramo smjernice, imat ćemo kontrolu nad tim [naplata, op. a.], i problem bi se trebao riješiti."

* - pogrešna percepcija kliničkih smjernica za pojedine aspekte kontrole, npr. sustav naplaćivanja

Tablica 6. Zaključci rasprava u fokus grupama s reprezentativnim citatima sudionika vezano uz strukturni okvir razvoja kliničkih smjernica (KS), odnosno pitanje tko treba voditi izradu KS-a

Tema	Primjeri citata
Strukturni okvir razvoja kliničkih smjernica - Tko vodi izradu smjernica?	
1. Pristup odozgo prema dolje	<ul style="list-style-type: none"> • "[nacionalna, op. a.] agencija posvećena razvoju smjernica." • Objavljivanje natječaja neidentificiranog tijela/organizacije, "Raspiše se javni natječaj s milijun kuna za pisanje smjernica. Javit će se trendseteri, javit će se stručna društva ..."
2. Pristup odozdo prema gore	<ul style="list-style-type: none"> • Stručna društva, "To bi trebala biti liječnička društva." • Referentni centri (procijenjeno kao neizvediva opcija), "Premalo je referentnih centara da bi

pokrili sva područja skrbi. ... Ova ideja, da to bude samo na temelju referentnih centara, pazite referentni centar ima tri, pet, osam, stručnjaka, a što je sa svim drugim stručnjacima koji su u drugim ustanovama."

Tablica 7. Zaključci rasprava u fokus grupama s reprezentativnim citatima sudionika vezano za radne skupine kliničkih smjernica (KS)

Tema	Primjeri citata
Strukturni okvir razvoja kliničkih smjernica - sastav radnih skupina	
1. Stručna medicinska društva i medicinski stručnjaci	<ul style="list-style-type: none"> "Radne skupine se trebaju sastojati od stručnih društava i stručnjaka", pritom napominjući da su stručnjaci isključivo liječnici tj. "stručnjaci za određene bolesti".
2. Različiti timovi sastavljeni od različitih medicinskih stručnjaka i predstavnika osiguravajućeg društva	<ul style="list-style-type: none"> "Timovi su važni i tim koji razvija KS bi se trebao sastojati od, na primjer, dijagnostičara, radiologa, onkologa i eventualno predstavnika osiguravajuće kuće. Po meni bi bilo dobro da dolaze iz različitih središta."
3. Pacijenti	<ul style="list-style-type: none"> "Možda iz ovog razloga (napomena autora: u vezi s raspravom o pravima pacijenata u Hrvatskoj), pacijenti bi trebali također biti uključeni u razvoj smjernica, tako da oni također razumiju situaciju i preuzmu neku odgovornost."
4. Drugi profesionalci u zdravstvu kao dio radne skupine	<ul style="list-style-type: none"> (govori o stvaranju preporuka), "Ako to ima elemente da se tu uključe i neki resursi koji dolaze ... onda tu zaključuju i druge profesije."

Tablica 8. Zaključci rasprava u fokus grupama s reprezentativnim citatima sudionika vezano za pokretače razvoja kliničkih smjernica

Tema	Primjeri citata
Strukturni okvir razvoja kliničkih smjernica - kriteriji za određivanje prioriteta smjernica za razvoj	
1. Prevalencija bolesti	<ul style="list-style-type: none">• "Ako počnemo od pacijenata koji bi imali najviše koristi, završit ćemo s pisanjem smjernice za samo pet pacijenata."
2. Izvedivost izrade smjernice	<ul style="list-style-type: none">• "To trebaju biti male smjernice ..., smjernice koje ćemo si moći priuštiti."

Tablica 9. Zaključci rasprava u fokus grupama s reprezentativnim citatima sudionika vezano za potrebne resurse za razvoj kliničkih smjernica (KS)

Tema	Primjeri citata
Strukturni okvir razvoja kliničkih smjernica - resursi potrebni za razvoj smjernica	
1. Novac i vrijeme	<ul style="list-style-type: none"> • "To je isto kada želite dobiti doktora medicine, trebate u njega uložiti strašno puno novaca, truda i vremena." • "Smjernice su iznimno ozbiljan posao i bez novaca nema smjernica." • "Trebalo bi osigurati resurse, vrijeme i novac."
2. Politička podrška	<ul style="list-style-type: none"> • "... to je proces koji je politički uvjetovan, nažalost." • "Ja sam dosta gledao [uspješni, op. a.] projekt transplantacije u Hrvatskoj, pa ajmo probat kako su oni to napravili. Dakle u Ministarstvu je u nekom trenutku neki ministar zaključio da bi transplantaciju u Hrvatskoj trebalo razvijati. I osnovan je neki tim, koji je dobio zadatak unaprijediti transplantaciju u Hrvatskoj. Dakle, s neke visoke razine je napravljen tim koji je krenuo ... Ja mislim da mi nikad nismo krenuli u projekt izrade smjernica sto posto, meni se tako čini."
3. Stručnost	<ul style="list-style-type: none"> • "Ja mislim da bi njima trebala u stvari pomoć stručnjaka koji bi tu metodologiju njima protumačio i oni to na taj način radili."

Tablica 10. Zaključci rasprava u fokus grupama s reprezentativnim citatima sudionika vezano za trenutni metodološki razvoj hrvatskih kliničkih smjernica (KS)

Tema	Primjeri citata
Metodologija razvoja kliničkih smjernica - metodološki procesi	
<p>1. Metodologija je neodgovarajuća</p>	<ul style="list-style-type: none"> • "... smjernice, metodološki su različite, sadržajno, prepisivane, prevedene, loše prevedene. Dakle, nema deset smjernica koje su pisane istom metodologijom, istim jezikom, istim redoslijedom." • "Međutim, mali je broj smjernica, barem sada objavljenih kod nas, koje su slijedile prave one metodološke uzuse koje bi trebalo slijediti kod izrade tih smjernica. ... Želim ponoviti da je većina naših smjernica metodološki nedakvatna."
<p>2. Opis tipičnog procesa razvoja KS u Hrvatskoj otkriva da su smjernice većinom temeljene na mišljenju stručnjaka, a ne na dokazima</p>	<ul style="list-style-type: none"> • "Kada se smjernice razvijaju, okuplja se skupina ljudi koji su uključeni u rad određenog medicinskog područja ili koji na neki način rade s medicinskim stručnjacima na tom polju. Na primjer, kada smo razvijali smjernice za liječenje intraepitelih lezija cerviksa, ginekolozi, patolozi i citolozi bili su zastupljeni u ovoj skupini, ne samo iz Zagreba, nego i iz drugih centara. A onda smo se sastali i razgovarali, svaki sa strane svoje profesije, što učiniti u određenoj situaciji. Naravno, nismo davali preporuke iz ničega, jedan dio se temeljio na našem iskustvu, drugi dio se temeljio na inozemnom iskustvu koje smo pokupili na nekim sastancima, kongresima i tako dalje. I zapravo je trebalo dosta vremena prije nego što smo mi kao radna skupina objavili ove smjernice."
Metodologija razvoja kliničkih smjernica - znanje o metodološkim procesima	

<p>3. Opažen nedostatak metodološke ekspertize u radnim skupinama za izradu smjernice</p>	<ul style="list-style-type: none"> • "... ljudi koji rade te smjernice nisu dovoljno upućeni u metodologiju samog rada smjernica."
<p>4. Nedostatno znanje – opisi razvoja kliničkih smjernica ukazuju na nerazumijevanje tog procesa*</p>	<ul style="list-style-type: none"> • EBM i usklađivanje s resursima, "Smjernice najprije treba temeljiti na medicini baziranoj na dokazima, a zatim bismo trebali vidjeti kako se mogu uskladiti s našim resursima." • Sinteza dokaza, farmakoekonomska evaluacija, snaga dokaza i konsenzus, "Dakle, trebate imati jednu meta-analizu, jedan sustavni pregled, za svaki taj bilo dijagnostički, bilo terapijski postupak, onda bi trebalo imati ovu farmakoekonomiku koju ste spomenuli, i onda bi trebalo ići prema ovoj snazi dokaza i konsezzusu, dakle tim procesom nekoliko puta dok se ne dođe do konačnih smjernica."* • Kliničko znanje, resursi i sklonosti/vrijednosti, "E sad, to znači da kad radimo smjernicu, onda prvo vidimo koji je to proces koji nama po nečemu ne "diše" dobro, vidimo koje su kritične točke u njemu i onda prosuđujemo da li u kritičnoj točki imamo problem sa: što je znanje, što su neki resursi i temeljem kojih vrijednosti mi to imamo. I tada dobijamo priču da ona metodologija kojom smjernica nastaje je zapravo odrediti jedan od ovih elemenata koji je dominantan."*
<p>5. Pretjerana samouvjerenost vezana uz metodološka znanja</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Prosudba o metodološkoj kvaliteti, izrađena na temelju prepoznavanja nekoliko elemenata povezanih s temom od strane osobe koja učestvuje u razvoju KS-a temeljenih na mišljenju eksperta, "Nisam fizički mogla prisustvovati svim sastancima (odnosi se na sastanke radne skupine), ali ljudi koji su bili uključeni više od mene, u

smislu da su metodološki znali što rade — dobila sam dojam da su jako dobro obavili posao i da su znali S1, S2 i S3, dakle o vrstama smjernica, kada se izdaju određene smjernice, kolika je njihova težina, i tako dalje. Dakle, budući da nisam imala za zadatak da tako nešto radim, stekla sam dojam da su ti ljudi temeljito obavili svoju zadaću i znali o čemu govore."**

- Podcijenjena složenost razvojne metodologije, "Ako te netko pita da izradiš smjernicu, onda ćeš naći način, pa danas je sve dostupno."**

* Pogrešno shvaćanje procesa razvoja kliničkih smjernica

** Pretjerana samouvjerenost

Tablica 11. Zaključci rasprava u fokus grupama s reprezentativnim citatima sudionika vezano za ograničavajuće čimbenike implementacije kliničkih smjernica (KS) u Hrvatskoj

Tema	Primjeri citata
Ograničavajući čimbenici implementacije kliničkih smjernica	
1. Složenost procesa implementacije	<ul style="list-style-type: none"> • "Pitanje odnosno problem uvođenja smjernica je kompleksno jednako kao mir u svijetu. Sastoji se od puno elemenata, kompleksno je i ako mislimo riješiti jednu gromadu problema onda ćemo polomiti zube." • "Mislim da je to stvarno jedan dugotrajan proces, od identificiranja teme, preko provedbe i na kraju implementacije."
2. Poteškoće u organizacijskoj strukturi zdravstvenog sustava	<p>Neoptimalan protok informacija o KS-a,</p> <ul style="list-style-type: none"> • "..., u vezi edukacije, ne bih se baš složila da se provodi na adekvatan način na odjelima. Mladi kolege su često puta prepušteni sami sebi. Bez obzira što postoje neke smjernice, oni možda niti ne znaju da te smjernice postoje, nitko im nije rekao, nitko im nije skrenuo pažnju." <p>Nedostatak resursa/vremena/veliko opterećenje radnim obvezama,</p> <ul style="list-style-type: none"> • "Što se tiče dijagnostike, prema europskim smjernicama kod novootkrivenog bolesnika u dvije godine mora se napraviti dijagnostika šest puta da se vidi smjer u kojem ta bolest ide. Što znam, kod nas u klinici i u drugim klinikama, to nije moguće napraviti. Tri puta godišnje, četiri puta zapravo, pa dva puta u drugoj godini. Ili nemamo aparata, ili nema izvođača, tehničara ..." • "Da, ja sam bila govorila nešto o smjernicama za provođenje pretraga šest puta na godinu, da mi imamo 15 pacijenata u ambulanti, to bi se moglo. Nego mi imamo 40 pacijenata dnevno, a to onda ne možete."

Neoptimalan protok pacijenata između različitih razina zdravstvene zaštite, koji nije direktno vezan uz smjernice ali otežava implementaciju smjernica u praksi,

- "Ne kažem ja to samo za pacijente. Imate među kolegama osobe koje idu linijom manjeg otpora. Njima je najlakše poslat u veći centar."
- "To sad upućuje na jednu drugu stvar, a to je, ja to nisam dosad čuo na ovim raspravama, ali to je još jedna razina iznad kliničkih smjernica. To se na engleskom zove clinical pathways. Kako će, ne samo što ćeš prepisivat, nego kako će taj pacijent prolaziti kroz zdravstveni sustav i kako različite razine zdravstvenog sustava dobiti. Dakle, kad on treba biti poslan iz opće bolnice u kliničku bolnicu, a kad iz kliničke bolnice u referentni centar. To nije nužno stvar smjernica."

Nedostatak nadzora implementacije KS,

- "I kontrola. I napokon što znače mehanizmi kontrole? Dakle, otkriva se da se neki kolega apsolutno ne drži nikakvih smjernica, minimalnih standarda. I, nitko ništa."
- "Mislim, ja znam za financijski nadzor. A stručni ..."

Edukacija zdravstvenog osoblja,

3. Nužnost provođenja edukacije koja mora biti sveobuhvatna i adekvatna

- "... Ako radiš smjernicu za racionalnu primjenu antibiotika, moraš educirati i liječnike i bolničke farmaceute i farmaceute na PZZ i pacijente i provesti širu radnu akciju osvješćivanja."
- "Ali tu je edukacija izuzetno važna. Tu se mlade kolege treba educirati u tom smislu da postoje smjernice, da ih se treba držati, koje su smjernice u pojedinoj struci i svatko kada specijalizira ima svog nekog mentora koji ga kontrolira, koji ga prati itd. I taj mentor je zapravo taj koji treba nametati mladom kolegi potrebu korištenja

smjernica, i nakon toga će se ipak on na to naučiti. Ima ljudi koji se nikad neće naučiti ni na što."

Edukacija pacijenata,

- "Zapravo za svaku smjernicu koja se tiče kliničkog rada, imali smo potrebu napraviti i smjernicu za pacijente, jer smjernica može regulirati rad liječnika, njihovo ponašanje, njihov način odlučivanja, a vrlo često je potrebno i pacijenta s kojim rade informirati i identificirati njegovo ponašanje. Šta ti vrijedi odluka o rezervnim antibioticima ako svi pacijenti misle da antibiotik uspješno liječi gripu. Ili, imaš drugu krajnost, gdje u 56 hrvatskih bolnica imaš 56 različitih smjernica za higijensko pranje ruku."

4. Nedostatna motivacija
zdravstvenog osoblja

- "... U procesu rada, neke stvari promijene u svom dvorištu, ostanu na kraju dvojica-trojica kojima je u interesu da se smjernica provodi, dok su ostali svoje probleme riješili."
- "Ljudi se ne pridržavaju smjernica. Vjerojatno ih farmaceutska industrija malo kupi. Ne znam koliko toga ima, ali sigurno ima."

5. Nedostatna financijska podrška

- "Samo je to iznimno skup proces i u Hrvatskoj se nikad ne događa."
- "... govorimo o nekoj smjernici koju pripremi neka dobro educirana, dobro motivirana i dovoljno financijski opremljena skupina ..."

6. Nepostojanje podrške
političkih struktura i nadređenih
osoba

- "Isto tako kada se rade neke smjernice, onda je jako neobično da vlast, a u ovom slučaju to nije ni HZZO nego Ministarstvo zdravlja, nije napravilo ama baš ništa da te smjernice budu uklopljene u svakodnevni rad. Netko to treba napraviti, neću ja ko doktor to sad raditi, znači netko to treba napraviti odozgora."

7. Promatranje KS-a poput
rigidnih, obvezujućih pravila

- "Sad tu dolazi drugi problem (a prvi je edukacija), što ta odluka da istovremeno provodim striktna pravila i

smjernice, vremenom treba u edukaciji promijeniti način razmišljanja koji nije takav da se vojnički primjenjuju smjernice, nego upravo obrnuto, da se onima koji odlučuju, a to su doktori, naučiti da razmišljaju stohastički, odnosno u terminima vjerojatnosti. Mi moramo raditi na promjeni razmišljanja zdravstva, ... To znači da je krivo postavljena paradigma."

Tablica 12. Zaključci rasprava u fokus grupama s reprezentativnim citatima sudionika vezano za poboljšanje razvoja kliničkih smjernica (KS) u Hrvatskoj

Tema	Primjeri citata
Poboljšanje izrade/razvoja kliničkih smjernica	
1. Povećanje znanja o metodologiji KS-a za članove radnih skupina	<ul style="list-style-type: none"> • "Ljudi uključeni u razvoj smjernica su nedovoljno upoznati s metodologijom ovog postupka. Mislim da im je potrebna pomoć stručnjaka da im objasni ovu metodologiju kako bi je ispravno primijenili."
2. Povećanje motivacije uključenih kliničara, po mogućnosti financijsko	<ul style="list-style-type: none"> • "Sam proces razvoja KS-a je vrlo zahtjevan. Kad razgovaramo o kliničarima uključenim u to, oni nisu ... kako ću reći ...? Neću reći da ih treba platiti za to; to može zvučati grubo. Međutim, nisu dovoljno motivirani za takvu aktivnost."
3. Definiranje organizacije/voditelja koji vode izradu KS-a?	<ul style="list-style-type: none"> • "Ono što je jako važno reći je tko je glavni za pisanje ovih smjernica ..." • "Treba podržati i motivirati liječnička društva da vode razvoj KS-a u Hrvatskoj ... no razvoj smjernica ne bi trebao biti obveza za liječnička društva — to ne bi išlo." • "Ja predlažem agenciju za pisanje smjernica." • "Ja mislim da referentni centri kao takvi nisu baš pogodni, mislim da bi trebala stručna društva oformiti radne skupine za pojedinu problematiku ..."
4. Identificiranje svih KS-a koje se trenutno koriste	<ul style="list-style-type: none"> • "Prije nego što damo prioritet razvoju novih smjernica, treba identificirati smjernice koje se trenutno koriste u Hrvatskoj. To bi zahtijevalo pregled svih bolnica i razgovore sa stručnjacima u tim bolnicama kako bismo saznali koje međunarodne smjernice već koriste."
5. Dodjeljivanje resursa u kontekstu vremena i novca	<ul style="list-style-type: none"> • "Resursi - potrebno je osigurati vrijeme i novac."

Tablica 13. Zaključci rasprava u fokus grupama s reprezentativnim citatima sudionika vezano za podupiruće čimbenike implementacije kliničkih smjernica (KS) u Hrvatskoj

Tema	Primjeri citata
Podupirući čimbenici implementacije kliničkih smjernica	
1. Viđenje potencijalne koristi KS-a	<ul style="list-style-type: none"> • "Implementacija smjernica nije sama sebi svrhom. Uvodi se da bismo riješili kritično mjesto." • "... angažiranje drugih dionika da se poveća broj interesnih skupina koje su stvarno zainteresirane, povećava broj onih koji bi eventualno bili za primjenu."
3. Jednostavnost oblikovanja KS	<ul style="list-style-type: none"> • "Druga stvar, te informacije, sadržaj koji ima svaka smjernica, da se mogu pretočiti u bilo kakve upotrebljive podatke moraju biti strukturirane." • "... i onda ćemo to u konačnici staviti u jedan algoritam, nekakvu tablicu ili kakva je već forma."
4. Integriranje KS-a u zdravstveni informatički sustav	<ul style="list-style-type: none"> • "Pa HZZO je napravio jednu lijepu analizu poštivanja smjernica za grlobolju. ... I pokazalo se da su se stvarno ponekad davale neprimjerene stvari, a šifirale su se kao grlobolja. ... A to je omogućio informatički sustav." • "Smjernice ugrađene u informatički sustav ne funkcioniraju ako preduvjeti nisu zadovoljeni: važno je da se u svaku smjernicu ugradi sigurnost. Da se naglasi, tko je obavezan pridržavati se smjernica, koji je mehanizam uvođenja te smjernice, i kako se kontrolira provođenje te smjernice. Bez toga, to ne funkcionira."