

Guideline'lar – gerekli mi, klinik yaklaşımlarda etkinler mi?

Dr. N. Ahmet Erözenci

Tıp Enstitüsü, klinik guideline'ı, "spesifik klinik durumlarda doktora ve hastaya tedaviye karar vermede yol gösterecek, belli bir sistematığe dayanarak geliştirilmiş cümle," olarak tanımlamıştır (1). Bu sayede umulan, klinik kararlarda gereksiz farklılıkların olmayacağı, hastanın tedavi kararına katılımının artacağı, sağlık hizmetlerinde etkinliğin artacağı ve hepsinden önemlisi gerek sunulan sağlık hizmetinde kalitenin, gerekse hastanın yaşam kalitesinin artacağıdır (2-4). Doktor açısından bakıldığında ise guidelerin yararı daha geniş bir yelpazeyi kapsamaktadır. Guideline'lar doktora, "değişik tanı ve tedavi yaklaşımlarının yararlarını ve sınırları çok geniş hasta gruplarına, deneyime ve olgunlaşmış verilere dayanarak sunacak," ve bu sayede doktor, "her hasta için ayrı ayrı en doğru kararı," verebilecektir (5). Bir açıdan bakıldığında, guideline'ların, alanında uzman olarak bilinen kişiler ve/veya kurumlar tarafından hazırlanması, tıp alanında inanılmaz bir hızla değişimlerin ve gelişmelerin yaşandığı günümüzde, günceli takip etmekte zorlanan doktora, uzmanlık alanındaki en güncel ve en doğru –değişik bir değişle riski en az- yaklaşımı hazır olarak sunan belgeler olduğu söylenebilir.

Onkoloji alanında guideline'lar değişik dernekler, organizasyonlar, gruplar tarafından hazırlanmaktadır ve uzun dönem yararları, eksiklikleri ve klinisyene kazandırdıkları sürekli olarak değerlendirilmelidir. Önemli olan, ne kadar uzman ve alanında yetkin kişiler tarafından hazırlanmış olursa olsun, klinisyenin guideline'da belirtilenleri demirbaş olarak görmemesi ve eleştirel açıdan bakmasıdır (6). Guideline'larda vurgulanan her noktanın uygulanmasıyla hastaya daha iyi sağlık hizmet sunulacağı varsayımı, sadece aşırı bir iyimserliktir. Zaten bu eleştirel yaklaşım ve guideline'ları pratik klinik yaşamında uygulama durumunda olan doktorlarda gelen geri bildirimlerle her birinin doğrulanması ve güncellenmesi gerçekleşebilir; bir başka deyişle en doğru, en güncel ve en klinik kullanımı en uygun olan guideline geliştirilebilir.

GUIDELINE'LARIN GÜVENİLİRLİĞİ

Tıp Enstitüsüne güvenilirliliği, "aynı veriler ve yöntemlerle çalışan iki ayrı grubun, benzer guideline geliştirmesi," olarak tanımlamıştır (1). Bu, her ne kadar teoride iyi bir tanım gibi görünse de, uygulamada o kadar kolay değildir. Örneğin, prostat kanseriyle ilgili bir guideline geliştirilme toplantısında halledilmesi gereken sorunlar şu şekilde sıralanabilir:

Tarama

Yapılmalı mı, yapılmamalı mı?

Hangi yaşta başlanmalı (Irk, ailesel özellik...)
TRUS ve biyopsi dahil olmalı mı? (Etik tartışma)
Biyopsi endikasyonları (Gri alanda endikasyonu belirleyecek PSA ne olmalı? Yaşa özgü PSA? Hangi serbest PSA oranı? PSA yıllık değişim hızı?)

Organa sınırlı hastalıkta tedavi

Watchful waiting? (Düşük gleason skorunda? Tüm hastalara? Hangi yaş grubuna?
Radikal prostatektomi?
Radyoterapi?
Radikal prostatektomi sonrası biyokimyasal nükste tedavi?
Radyoterapi sonrası ardıl hormonoterapi
Radyoterapi sonrası salvaj radikal prostatektomi?
Radikal prostatektomi sonrası lenf pozitifliğinde erken veya geç hormonal tedavi veya lokal radyoterapi?

Metastatik hastalık

Monoterapi?

Aralıklı hormonal tedavi? (Tedavi kesilmeden önce ne kadar süreyle? Hangi PSA değerinde tedavi kesilecek? Hangi PSA değerinde yeniden başlanacak?)
Bifosfanatların kullanımı?
Hormona refrakter olma tanımı?
Hormonarefrakter prostat kanserinde tedavi?

Üroonkoloji alanında en sık görülen kanser hakkındaki bu soru listesine uzatmak mümkündür. Hormonal kaynaklı olan diğer kanserde, meme kanserinde sekiz organizasyon guideline'larında taramaya başlama yaşını 40 olarak belirtmişken, diğer 5 organizasyon bunu kabul etmemektedirler (7). O zaman bu farklılığın nedenlerini araştırmak gerekir.

Farklılık, guideline'ları geliştiren değişik grupların hedeflerinin farklı olmasından kaynaklanmaktadır. Tarama açısından ele alındığında, bu farklılıklar ekonomik boyut, yaşam kalitesi, taramaya alınan bir kişinin yaşayacağı girişimler vs olarak sıralanabilir.

Dolayısıyla guideline'ı kullanan doktor, bunu hazırlayanların hedefinin ne olduğunu bilme ve hastasını ona göre yönlendirme durumundadır. Guideline'lar da, hazırlayanların alanlarındaki deneyimlerine olduğu kadar, değişik yayınlara dayanarak hazırlandığına göre, yapılan çalışmalardaki bitim noktalarının bilinmesi gerekir. Prostat kanseri alanındaki çalışmaların bitim noktalarına bakıldığında, değişik hasta gruplarında değişik bitim noktalarına göre sonuca varıldığı görülmektedir:

Guideline oluşturma konusunda en geniş çalışmaların yapıldığı alanlardan biri olan meme kanserinde üç ayrı kuurmun (National Cancer Institute, NCCN ve St. Galen) çalışmaları tümüyle farklı sonuçlar vermiştir (8). Östrojen reseptörü negatif, <5 mm tümörü olan kadınlarda St. Galen guideline'ı kemoterapi önerirken, NCCN kemoterapinin kesinlikle yapılmamasını önermekte, NCI ise kemoterapi opsiyonunun da tedavi seçenekleri arasında olmasını önermektedir. Aynı farklılık, östrojen reseptör pozitif, 1-2 cm boyutlarındaki tümörler için de geçerlidir. Ontario grubunun guideline'larında ise 1 cm'den ufak olan olumsuz prognostik etmenlere sahip tümörlerin tedavisinde net bir öneride bulunmak için elde edilen verilerin ve yapılan çalışmaların yetersiz olduğu belirtilmiştir (9). Dolayısıyla bu durum için herkesin hemfikir olduğu bir guideline geliştirilebilmesi güçtür. Diğer bir çok tümörde de benzer fikir ayrılıklarının ve bilinmezlerin olduğu düşünülürse, değişik kurumlar tarafından önerilen guideline'ların ne kadar gerçekçi olduklarını da sorgulamak gerekir.

Biyokimyasal nükse kadar geçen zaman
Yeni metastaz gelişimine kadar geçen zaman
PSA'nın düşüş oranı
PSA'nın ne kadar süreyle belirlenen en düşük değerde kaldığı
PSA'nın yükselmesine kadar geçen süre
Klinik açıdan önemsiz kanser yüzdesi
Radikal prostatektomi sonrasında lenf nodu pozitif geldiğinde tedavinin zamanlamasına göre biyokimyasal nükse kadar geçen süre
Biyokimyasal nüksden yeni metastaz gelişimine kadar geçen süre
Kansere özgü sağkalım süresi
Genel sağkalım süresi

Yani prostat kanseriyle ilgili guideline geliştiren grubun hangi çalışmalara dayanarak sonuca vardığını bilmeyen bir klinisyen, hastasına guideline'larda önerilenleri uyguladığında, bir anlamda bilmediği bir bitim noktasına ulaşmak üzere yola çıkmış gibidir. Her ne kadar yukarıda belirtilen tüm bitim noktaları bilimsel açıdan anlamlı iseler de, hastanın asıl isteğinin bir takım rakamlardaki azalma değil, hastalığın kurtulmak olduğunun unutulmaması gerekir. Dolayısıyla, ikinci

paragrafta belirtilen "her hasta için ayrı ayrı en doğru yaklaşımı" guideline'lara" dayanarak yapmakta olan hekim, önerdiği tedaviden elde edeceği sonucu da bilmeli ve bunu hasta ve yakınlarıyla net olarak konuşmalıdır. Aksi takdirde guideline'lar, bilhassa günceli takip etmekte güçlük çeken ve güvendiği kurumun önerilerine göre tedaviyi düzenleyen hekim için hasta ile olan iletişimde çoğu zaman sorunların ortaya çıkmasına meyillidir.

Guideline oluşturma konusunda en geniş çalışmaların yapıldığı alanlardan biri olan meme kanserinde üç ayrı kuurmun (National Cancer Institute, NCCN ve St. Galen) çalışmaları tümüyle farklı sonuçlar vermiştir (8). Östrojen reseptörü negatif, <5 mm tümörü olan kadınlarda St. Galen guideline'ı kemoterapi önerirken, NCCN kemoterapinin kesinlikle yapılmamasını önermekte, NCI ise kemoterapi opsiyonunun da tedavi seçenekleri arasında olmasını önermektedir. Aynı farklılık, östrojen reseptör pozitif, 1-2 cm boyutlarındaki tümörler için de geçerlidir. Ontario grubunun guideline'larında ise 1 cm'den ufak olan olumsuz prognostik etmenlere sahip tümörlerin tedavisinde net bir öneride bulunmak için elde edilen verilerin ve yapılan çalışmaların yetersiz olduğu belirtilmiştir (9). Dolayısıyla bu durum için her-

kesin hemfikir olduğu bir guideline geliştirilebilmesi güçtür. Diğer bir çok tümörde de benzer fikir ayrılıklarının ve bilinmezlerin olduğu düşünülürse, değişik kurumlar tarafından önerilen guideline'ların ne kadar gerçekçi olduklarını da sorgulamak gerekir.

Yukarıda da belirtildiği gibi, sorgulama, guideline'ların daha mükemmel ve uygulanabilir olmasını sağlayacaktır. Sorgulamayı yapan hekimin de bir guideline'ın uygulanabilirliğini tartışırken dikkat etmesi gereken bazı öğeler vardır:

Güncellik: Shekelle ve arkadaşlarının çalışmasıyla güncellik kazanmış bir kavramdır. Bu çalışmada araştırmacılar kesinleşmiş olarak kabul edilen 17 guideline'ı, bunları hazırlayan gruplara göndermişler ve yeni bilgilerin ışığında değiştirilmesi gereken yönler olup olmadığını sormuşlardır. Sonuçta yedi guideline'da majör, altısında ise küçük değişiklikler yapılması gerektiği ortaya çıkmıştır (10). Yazarlar buna dayanarak guideline'ların 3 senede bir yeniden gözden geçirilmesi gerektiğini savlamışlardır. Dolayısıyla hastaya yaklaşımını guideline'lara göre belirleyen bir klinisyen, muhakkak kullandığı guideline'ın yazılma zamanını bilmelidir.

Guideline'ı hazırlayan grubun yapısı: Guideline'ların oluşturulmasındaki amaç, hastaya sunulan sağlık hizmetinin en doğru ve üst düzeyde olmasıdır. Bu hedef dışında, bir uzmanlık dalını veya spesifik bir ilacı öne çıkartan guideline'lar, etik olmadıkları gibi, geçerli olarak da kabul edilmemeleri gerekir (11). Bu noktada guideline'ı hazırlayan grubun yapısı çok önemlidir. Tek bir uzmanlık dalındaki kişilerin oluşturduğu hazırladığı guideline'ların, multidisipliner grupların hazırladıklarından çok farklı olduğu gösterilmiştir (12). Buna ilaveten, multidisipliner gruplar içinde dahi, bir uzmanlık alanının diğerlerinden daha ağır basması, bir kişinin şu veya bu nedenle sözünün daha geçer olduğunun varsayılması, guideline'ın uygulanmasında son basamak olan ama hastayla bire bir temasta olduğu için görüşlerinin alınması gereken periferde çalışan doktor, hemşire gibi sağlık görevlilerinin görüşlerinin alınmaması, guideline'ın gerçekçi olmamasına neden olabilir (13). Ve nihayet, grup içinde, ilaç sanayiiyle yakın ilişkilerde olan doktorların varlığının, guideline'da önerilenlerin ne olacağını belirlemede etken olabileceğinin bilinmesi gerekir. Bu alanda yapılan sınırlı çalışmalardan birinde, Kanada'da, guideline hazırlayan doktorların %81'inin ilaç sanayiiyle yakın ilişki içinde oldukları ve hazırladıkları guideline'ların %59'unda, ilişki-

de oldukları şirketin ilacının önerildiği ortaya çıkmıştır (14).

Guideline geliştirilmesi: Guideline'ları geliştiren gruplar, guideline'ın çerçevesinin çizilmesi, o konudaki verilerin toplanması ve değerlendirilmesi, meta analizlerin yapılması, verilerin kabul edilebilirliklerinin belirlenmesi ve sonucun artı ve eksilerinin saptanması gibi grift bir iş yapmak durumundadırlar. Bunun içinde iki yol vardır: fikir birliğinden çıkan sonuçlar (consensus derivation -CD) ve verilere dayalı sonuçlar (evidence based derivation -EBD) (15).

EBD yöntemi ASCO, NCI gibi alanında ileri gelen kuruluşlar tarafından kullanılmaktadır. Buradaki en büyük zorluk, çok sayıda yayından güvenilir olanları belirlemede ve bunların yorumlanmasındadır. Doğal olarak bu yöntemde verileri değerlendiren kişinin önyargılı olmaması gerekir. Bu güçlüğü aşmak için Strength of Recommendation Scale yöntemi geliştirilmiştir (16).

CD yönteminde ise, önyargıları önlemek için guideline hazırlanmasına katkıda bulunacak herkese veriler gönderilerek bir nevi anket yapılır ve doğruluk ve uygulanabilirlik açısından herkesin görüşünün alınmasına çalışılır. Bu yöntemin artı yönü hemen herkesin guideline oluşturulmasına katkıda bulunması, eksi yönü ise ankete katılanların, kendilerine gönderilen verilerin nasıl seçildiğini ve değerlendirildiğini bilmemesindedir.

Uygulayacak olan hekim, guideline'ın nasıl hazırlandığını mutlaka bilmelidir. İdeal olan her iki yöntemin birleştirilmesiyle oluşturulacak olan bir guideline'dır. Ancak belirtmek gerekir ki, verilerin güvenilir ve çok olduğu alanlarda hangi yöntemle geliştirilirse geliştirilsin, guideline'lar arasında belirgin farklılık yoktur (17).

Guideline'ın spesifik olması: Yapılan çalışmalarda, önerilenler spesifik ve net olduğunda hekimlerin %67'sinin, genel olduğunda ise %36'sının guideline'a uyduğu gösterilmiştir (18). Doğal olarak burada guideline'ı kullanan grubun yapısı da önemlidir. Pratisyenlere yönelik guideline'lara uyabilme yüzdesiyle, belli bir uzmanlık alanına yönelik, dolayısıyla daha deneyimli hekimlerin takip edeceği guideline'lara uyabilme yüzdeleri farklıdır.

Guideline'ların verilen sağlık hizmetine ve hastanın yaşam kalitesine katkıları: Tıp Enstitüsü kaliteyi, "eldeki bilgi düzeyiyle sağlıklı personelinin bireylere istenilen sağlık düzeyine ulaşılabilecek hizmet verme derecesi," olarak tanımlamıştır (19). Bu noktada topluma verilen sağlık

Onkoloji alanında yapılan klinik çalışmalara bakıldığında çoğunun sonuçlarının hastalığa özgü sağkalım süresi ve genel sağkalım süresi olarak irdelendiği görülür. Öte yandan, kaliteyi ölçmede, ağrı skorunun azalması, yaşam kalitesinin yükselmesi gibi parametreler vardır. İşte bu iki grup parametrenin (guideline'larla sağlanan sağlık hizmetine yönelik parametrelerin ve kaliteye yönelik parametrelerin) birlikte değerlendirilmesi; yani herhangi bir tedaviyi gören hasta grubuyla, guideline'larda önerilen tedaviyi gören hasta grubunun sonuçlarının gerek sağkalım, gerekse kalite yönünden değerlendirilmesi, en doğru sonucu verecektir.

hizmetindeki kaliteyi guideline'ların yetersiz kullanımı, aşırı kullanımı ve yanlış kullanımı belirler. Ancak unutulmaması gereken bir nokta guideline'ların kaliteyi belirlemedikleridir. Guideline'lar genel olarak davranış ve yaklaşım yöntemleri öneren saptamalardır; hekim bunlara uyarken, bireysel hasta için o anki verilere veya klinik tabloya göre tedavide değişiklikler yapabilir. Buradaki çelişki, guideline'lar ile kaliteli ve doğru sağlık hizmeti vermeye çalışılırken, guideline'ların kaliteyi tanımlamamalarından kaynaklanmaktadır. Bu durumda kaliteyi saptamak ve bunu guideline'larla birleştirmek için başka yöntem ve yaklaşımlara gerek olduğu ortaya çıkar.

Donabedian'ın önerdiği ve genelde kabul gören yaklaşıma göre kalitenin ölçümü üç aşamanın birlikte değerlendirilmesiyle yapılabilir: yapı, işlem ve sonuç (20).

Yapı, hastanın sağlık hizmetine ulaşabilecek olanaklarının olmasıdır (sağlık sigortası olması, ekonomik durumunun iyi olması, hastanedeki olanakların iyi olması). İşlem, hasta ile hekim arasındaki iletişim ve etkileşimdir. Sonuç ise, hastanın sağlık durumunda o anda olan ve ileride olabilecek değişikliklerdir.

Onkoloji alanında yapılan klinik çalışmalara bakıldığında çoğunun sonuçlarının hastalığa özgü sağkalım süresi ve genel sağkalım süresi olarak irdelendiği görülür. Öte yandan, kaliteyi ölçmede, ağrı skorunun azalması, yaşam kalitesinin yükselmesi gibi parametreler vardır. İşte bu iki grup parametrenin (guideline'larla sağlanan sağlık hizmetine yönelik parametrelerin ve kaliteye yönelik parametrelerin) birlikte değerlendirilmesi; yani herhangi bir tedaviyi gören hasta grubuyla, guideline'larda önerilen tedaviyi gören hasta grubunun sonuçlarının gerek sağkalım, gerekse kalite yönünden değerlendirilmesi, en doğru sonucu verecektir.

Teoride bu ideal gibi gözükse de, pratikte uygulaması çok zordur. Öncelikle, klinik çalışmalarda sağkalım süresinin bitim noktası olarak alınması, yaşam kalitesinin saptanmasında yardımcı olmaz. Örneğin prostat kanserini ele alırsak, hastaların ortalama yaşam süresi çok uzun olduğu için, çalışmanın bitim noktası olan sağkalım parametresine ulaşıldığında, verilen sağlık hizmetleri değişmiş olacağı için verilen sağlık hizmetinin kalitesini artıracak önerilerde bulunmak güç olacaktır. İkinci olarak istatistiksel olarak anlamlı bir sonuca ulaşması istenen herhangi bir çalışma için çok sayıda hasta sayısına gereksinim vardır. (Örneğin katatere bağlı enfeksiyonlarda %2 farklılık sağlayacak bir çalışma için, çalışmanın her koluna en az 1900'ar hastanın alınması gerekir). Son olarak da hasta grubunda homojenliğin net olarak sağlanması çok güçtür.

Bu verilerin ışığında, guideline'lara kaynak olan çalışmalar yorumlanması güç olan çalışmalardır ve bunlara dayanarak kaliteyi belirleyen bir guideline geliştirmek daha güçtür. Bu nokta, kaliteyi guideline'lara entegre etmek için yukarıda belirtilen yetersiz, aşırı ve yanlış kullanım kavramlarını nesnel bir şekilde değerlendirecek bir yöntem olması gerekir ki, bu sayede "en kaliteli sağlık hizmetini veren guideline" oluşturulabilsin. Aşağıda belirtilecek olanların daha net anlaşılması için söz konusu üç kavramın tanımları şu şekildedir:

Yetersizlik, belli bir tedaviyi olması gereken hastanın o tedaviyi olmamasıdır.

Yanlışlık, hastanın yanlış tedaviyi görmesidir.

Aşırılık, hastanın gerek yokken tedavi görmesidir.

Kaliteyi belirleme işlemi ise "şayet – öyleyse" eşitliği denilen bir denklemle yapılır (18):

$$\text{Kalite ölçümü} = \frac{\text{belli bir tedaviyi gören hasta sayısı}}{\text{Bu tedavinin endike olduğu hasta sayısı} - \text{bu tedaviyi görmeyen hasta sayısı}}$$

Tedaviyi gören hasta sayısının hastane kayıtlarında doğru olarak bulunduğu varsayılabilir. Önemli olan tedavinin endike olduğu ve herhangi bir nedenle (komorbidite, hastanın istememesi vs) tedavi görmeyen hasta sayılarının kesin olarak bilinmesidir. Tedaviyi görmeyen hastalarda bu tedavi kontrendike demek değildir; sadece tedavi görmeyenlerin sayısının ve nedenlerinin bilinmesi, grup homojenliğini sağlar ve sonucun kalite açısından yorumlanmasını kolaylaştırır.

Belirtilenleri klinik bir senaryoya, örneğin metastatik prostat kanserinde LH-RH agonistinin kalite ölçümünün yapıldığı bir çalışmaya uygularsak aşağıdaki öğelerin bilinmesi gerekir:

- prostat kanseri tanısı
- metastatik hasta sayısı
- metastazların adedi
- gleason skoru
- tanı konduğu zamanki PSA değeri
- hastaların yaşı
- önceden LH-RH agonisti kullanan hasta sayısı

Ancak bu verilerin kesin olarak bilinmesiyle belli sayıda metastazı olan, tanı konduğu zaman PSA değeri belli sınırlar içinde olan, belli gleason skoru olan, belli yaş grubundaki hastalarda LH-RH agonistinin etkinliği kalite ölçümü yapılmış olarak saptanabilir. Böyle bir çalışmanın denklemi de aşağıdaki gibidir:

$$\text{Kalite ölçümü} = \frac{\text{LH-RH agonist tedavisi gören hasta sayısı}}{\text{(belirtilen sayıda metastazı olan, belirtilen aralıkta PSA değeri, belirtilen gleason skoru olan, belli yaş grubundaki hasta sayısı} - \text{daha önceden LH-RH tedavisi almış hasta sayısı} - \text{LH-RH tedavisini reddeden hasta sayısı})}$$

Bu şekilde, belli metastaz adedi, belli PSA değeri, belli gleason skoru, belli yaş grubu için bir ideal çalışma yapılabilir

dahi, bunun sonuçlarının doğrulanması ve tekrarlanabilir olması gerekir. Ancak bu koşullar gerçekleştikten sonra ideal bir guideline geliştirilebilir ve yine ideal olan sağlık hizmetlerinde fikir birliği sağlanmış maksimum kaliteye ulaşılabilir.

SONUÇ

Guideline'lar, farklı bir tanımla, hekimin hayatını kolaylaştırmaya yönelik, deneyimli kişiler ve/veya kuruluşlar tarafından gerçekleştirilen, tedavide günceli yakalamaya çalışan göstergelerdir, ancak henüz ideal bir guideline yoktur. Guideline'ları uygulayan hekim, belirtilenlerin asla %100 olmadığını bilmeli, gerektiğinde yazılanların dışına çıkarak hastanın o anki durumuna göre karar vermesi gerektiğini bilmelidir. Hele Türkiye gerçeği açısından ele alındığında, global tıp gerçeklerinden kaçmadan, ancak kendimize özgü koşullara uygun guideline geliştirilmesi gerektiğine inanıyorum. Bu da sadece çalıştığı merkez nerede olursa olsun, hekimin ilgilendiği alanı temsil eden kurumla iletişiminin üst düzeyde olmasıyla gerçekleşebilir. Bu sayede değişik dergilerdeki verilerle (EBD) kendi deneyimlerimize dayanan (CD) guidelinelar geliştirilebilir.

KAYNAKÇA

1. Fild MJ, Lohr KN (ed): Clinical practice guidelines: Direction for a new program – Institute of Medicine, Committee on Clinical Practice Guidelines. National Academy Press, 8, 1990.
2. Wpckf SH, Grol R, Hutchinson A et al.: Clinical guidelines: potential benefits, limitation and harms of guidelines. BMJ 318:257, 1999.
3. O'Brien JA, Jacobs LM, Pierce D.: Clinical practice guidelines and the cost of care: A growing alliance. Int J Tech Assess Healthcare 16: 1077, 2000.
4. Harr DS, Balas A, Mitchell J: Developing quality indicators as educational tools to measure the implementation of clinical practice guidelines. Am J Med Qual 11:179,1996.
5. Succommittee of WHO/ISH Mild hypertension liason committee: Summary of 1993 WHO/ISH guidelines for the management of hypertension. BMJ 307: 1541, 1993.
6. Smith TJ, Hillner BE: Ensuring quality cancer care by the use of clinical practice guidelines and critical pathways. J Clin Oncol 19:2886, 2001.
7. Fletcher SW, Elmore JG: Mammographic scanning for breast cancer. N Eng J Med 348: 1672, 2003.
8. Baum M, Ravdin PM: Decision making in early breast cancer: Guidelines and decision tools. Eur J Cancer 38:745, 2002.
9. Ontario Cancer Care Program: Evidence based care. www.cancercare.on.ca
10. Shekelle PG, Ortiz E, Rhodes S et al: Validity of the agency for healthcare research and quality clinical practice guidelines: How quickly do guidelines become outdated? JAMA 286:1461, 2001.

11. Eddy DM: Clinical decision making : From theory to practice – Resolving conflicts in practice policies. JAMA 264: 389,1990.
12. Herin J, Etchason JA, Kahan JP et al: Effect of panel composition on physician ratings of appropriateness of abdominal aortic aneurysm surgery: Elucidating difference between multispecialty panel results and specialty society recommendations. Health policy: 42: 67,1997.
13. Pagliari C, Gimshaw J: Impact of group structure and process on multidisciplinary evidence based guideline development: an observational study. J Eval Clin Pract 8:145, 2002.
14. Choudry NK, Stelfox HT, Detsky AS: Relationship between authors of clinical practice guidelines and the pharmaceutical industry. JAMA 287: 612, 2002.
15. Woolf SH: Practice guidelines, a new reality in medicine. II: methods of guideline development. Arch Intern Med 152: 946, 1992.
16. Haris RP, Helfand M, Woolf SH et al: Current methods of the US preventive services task force: a review of the process. Am J Prev Med 20:21, 2001.
17. Cross H, Winiarek M, Marshburn J et al.: Quality and methods of developing practice guidelines. BMC Health Serv Res 2: 1, 2002.
18. Grol R, Dalhuijsen J, Thomas S et al: Attributes of clinical guidelines that influence use of guidelines in general practice: Observational study BMJ 317: 358, 1998.
19. Lohr K (ed): Medicare: A strategy for quality assurance. National Academy Press, 1, 1990
20. Donabedian A: The definition of quality and approaches to its assessment. Health Administrations Press, Health Administration, 84, 1980.