RECENTI
PROGRESSI
IN MEDICINA

Vol. 88, N. 7-8, Luglio-Agosto 1997

# Livelli di evidenza scientifica e forza delle raccomandazioni cliniche. Dai trials alle linee-guida

Antonino Cartabellotta, Giuseppe Montalto, Alberto Notarbartolo [1],
per il Gruppo Italiano per la Medicina Basata sulle Evidenze - GIMBE [2]

**Riassunto.** La medicina basata sulle evidenze costituisce un nuovo modello di pratica clinica che può migliorare l'efficacia e l'efficienza dell'assistenza sanitaria, grazie alla continua applicazione dei risultati della ricerca al paziente individuale. Tale processo, tuttavia, risulta spesso inadeguato perché i mezzi tradizionali di aggiornamento, a causa della disponibilità di tecnologie sempre più avanzate e della crescita esponenziale del volume/complessità dell'informazione biomedica, sono insufficienti per valutare l'efficacia di un intervento sanitario e guidare le decisioni cliniche. La consapevolezza dei limiti delle fonti tradizionali ha stimolato lo sviluppo di nuovi strumenti come le linee-guida, che hanno lo scopo di sintetizzare un ampio volume di conoscenze in un formato facilmente utilizzabile dal singolo medico per migliorare l'assistenza al paziente individuale. Le linee-guida traducono i risultati dei trials in raccomandazioni cliniche, combinando la forza e l'eterogeneità degli studi originali con la stima degli effetti del trattamento in relazione al minimo beneficio clinico, e possono consigliare di offrire l'intervento terapeutico se il rischio di base è sufficientemente elevato, oppure astenersi dal trattamento quando il rischio è molto basso. Gli Autori discutono della medicina basata sulle evidenze, delle prove di efficacia dei trattamenti, delle revisioni sistematiche e della metodologia utilizzata dagli esperti per graduare la forza delle raccomandazioni nella produzione delle linee-guida.

**Parole chiave.** Assistenza sanitaria, letteratura medica, linee guida, medicina basata sulle evidenze, revisioni sistematiche, studi clinici randomizzati.

**Summary.** *Levels of evidence and strenght of clinical recommendations from randomized controlled trials to practice guidelines.*

Evidence-based medicine is a new paradigm of clinical practice that promotes the collection, interpretation and integration of valid, important and applicable to patients research-derived evidence, and it can improve the efficiency and the effectiveness of health care. Nevertheless research often fails to get in clinical practice, also because the traditional tools used by physicians to solve clinical problems are less reliable as the volume/complexity of medical information and biomedical technology have grown exponentially. New tools are emerging to help physicians: the systematic reviews of randomized controlled trials and the clinical practice guidelines that summarize a great volume of medical knowledge to improve health care. Practice guidelines, with a systematic review or meta-analysis pertaining to a definite health problem, summarize the evidence of clinical trials in clinical recommendation. These combine the strenght and heterogeneity of the primary studies with magnitude and precision of the treatment effects as it relates to the minimal clinical benefit. The recommendation may suggest therapeutic intervention when the baseline risk is high or otherwise when the baseline risk is low. The Authors discuss principles of evidence-based medicine, measures of treatment effectiveness, systematic reviews and methods used by experts to graduate the strenght of clinical recommendations in producing practice guidelines.

**Key words.** Evidence-based medicine, health care, medical literature, practice guidelines, randomized controlled trials, systematic reviews.

---

[1] Istituto di Medicina Interna e Geriatria, Cattedra di Medicina Interna, Università, Palermo.
[2] I seguenti membri del GIMBE hanno contribuito alla realizzazione di questo articolo: Pietro Campagna, Giovanni Anastasi, Istituto di Medicina Interna e Geriatria, Cattedra di Medicina Interna, Università, Palermo.
*Pervenuto il 14 giugno 1996.*

## Introduzione

La disponibilità di tecnologie sempre più avanzate e la crescita esponenziale del volume/complessità dell'informazione biomedica hanno reso sempre meno affidabili i mezzi tradizionali utilizzati dal medico per la risoluzione dei problemi clinici, mezzi rappresentati dall'esperienza clinica non sistematica, dai principî della fisiopatologia e dal parere degli esperti. Infatti, accanto alla limitata diffusione di procedure efficaci sia diagnostiche che terapeutiche, si assiste al continuo utilizzo di interventi inefficaci o addirittura dannosi per il paziente [1].

All'inizio degli anni '80 i ricercatori della McMaster Medical School in Canada hanno sviluppato e progressivamente perfezionato una serie di strategie di approccio critico alla letteratura biomedica [2], che consentono di identificare ed applicare continuamente i progressi della ricerca clinica alla pratica quotidiana. Questo nuovo modello di "fare ed insegnare l'arte della medicina" ha acquisito una credibilità scientifica tale da assumere una propria identità. Infatti, la Evidence-Based Medicine [3] (EBM) rappresenta un nuovo approccio all'assistenza sanitaria dove le decisioni cliniche risultano dall'integrazione tra l'esperienza del medico e l'utilizzo esplicito delle migliori evidenze scientifiche disponibili — moderate dalle preferenze del paziente — relativamente all'accuratezza dei test diagnostici, alla potenza dei fattori prognostici, all'efficacia/sicurezza dei trattamenti preventivi, terapeutici e riabilitativi [4].

Tuttavia, esiste unanime consenso nel riconoscere che il trasferimento dei progressi della ricerca alla pratica clinica è inadeguato ed insufficiente a modificarla [5], e che sono necessari diversi anni per diffondere l'uso di procedure efficaci e/o per abbandonare quelle obsolete.

## L'efficacia di un trattamento

### I TRIALS CLINICI RANDOMIZZATI

Il disegno più elementare di un trial clinico randomizzato (RCT), universalmente accettato come gold-standard della sperimentazione terapeutica, prevede un'assegnazione casuale del paziente al trattamento da sperimentare oppure a quello di controllo. I due gruppi vengono quindi seguiti nel tempo per rilevare la comparsa degli eventi target, distinti in hard e soft o surrogati: ad esempio, in un RCT che confronta due farmaci anti-ipertensivi, la morte e lo stroke costituiscono eventi hard, mentre la riduzione della pressione arteriosa è un evento soft. È ovvio che l'entità dell'evento misurato fornisce una stima della credibilità della sperimentazione.

Nel riportare i risultati dei RCTs, gli autori dovrebbero fornire al clinico diverse informazioni: le misure di efficacia e dei rischi dell'intervento terapeutico, la qualità di vita dei pazienti — trattati e non trattati — le conseguenze economiche dei trattamenti alternativi, compreso il "do nothing". Tuttavia, generalmente vengono riportate solo le misure di efficacia, la cui interpretazione è influenzata dal metodo utilizzato perché i clinici si lasciano più facilmente condizionare da notevoli variazioni relative piuttosto che da piccole variazioni assolute [6].

In particolare, esistono quattro misure di efficacia per riportare i risultati di un RCT [7]: la riduzione del rischio relativo, gli odds ratio, la riduzione del rischio assoluto ed il numero necessario di trattamenti per prevenire un evento avverso.

### RIDUZIONE DEL RISCHIO RELATIVO (RRR)

È la probabilità di un evento, nel gruppo dei pazienti trattati, diviso per la probabilità dello stesso evento nel gruppo dei controlli, cioè la riduzione proporzionale della probabilità di eventi tra i due gruppi. Il limite principale di questa misura è che non fornisce alcuna stima del rischio basale del paziente in assenza di trattamento, per cui l'efficacia di un intervento terapeutico può essere sovrastimata se gli eventi nel gruppo di controllo sono molto rari, oppure sottostimata se invece sono molto frequenti.

### ODDS-RATIO (OR)

È una misura utilizzata generalmente negli studi caso-controllo che talvolta viene usata per stimare gli effetti di un trattamento. Analogamente alla RRR, rispetto alla quale possiede qualche vantaggio statistico, non consente di valutare l'entità del rischio di base.

### RIDUZIONE DEL RISCHIO ASSOLUTO (RRA)

È la differenza di probabilità di un evento tra il gruppo dei trattati e quello dei controlli. Rispetto alla RRR ed all'OR, fornisce la stima del rischio basale, ma ha lo svantaggio di essere espressa come frazione decimale, misura difficile da memorizzare e trasferire nella pratica clinica.

### NUMERO NECESSARIO DI TRATTAMENTI (NNT)

È il numero di pazienti che bisogna trattare per evitare un evento target e corrisponde all'inverso della RAA [8], rispetto alla quale è espresso in una misura concreta, trasferibile nella pratica clinica ed è facilmente calcolabile mediante un nomogramma ideato da Chatellier et al [9]. Tuttavia il NNT non dovrebbe essere utilizzato quando non è noto se la RRR ottenuta da un intervento è costante per ogni livello di rischio, oppure per periodi di tempo superiori a quelli valutati nel RCT originale.

## Dai trials alla pratica clinica

Quello che si credeva è che i rapporti tra ricerca e pratica fossero regolati da un semplice schema lineare: il prodotto della ricerca clinica, trasmesso passivamente al singolo medico mediante i comuni mezzi di informazione, veniva utilizzato nella pratica quotidiana. In realtà questo processo è ostacolato da diversi fattori [10]: 1) difficoltà nel reperire le informazioni clinicamente utili, a causa del volume e della disseminazione dell'informazione scientifica; 2) carenza di competenze metodologiche ed epidemiologiche per interpretare criticamente la letteratura biomedica, non previste né dalla formazione universitaria né dal training post-laurea; 3) problemi legati ai risultati dei RCTs, perché una sperimentazione clinica produce generalmente risultati "medi", spesso non applicabili al paziente individuale con specifiche caratteristiche cliniche.

Un tentativo informale di superare i problemi legati al reperimento ed all'interpretazione dei RCTs viene effettuato ricorrendo a strumenti editoriali che hanno il compito di sintetizzare le conoscenze disponibili relative ad un settore della medicina clinica: i trattati e le rassegne narrative (o tradizionali).

### Trattati

Costituiscono lo strumento di aggiornamento più familiare ai medici, ma sono poco utili sia per valutare l'efficacia di un intervento sanitario che per trasferire rapidamente i risultati della ricerca nella pratica clinica. Infatti: 1) sono già datati al momento della loro pubblicazione, perché i lavori originali a cui si riferiscono gli autori sono precedenti di almeno 2 anni, cui devono aggiungersi i tempi necessari per l'eventuale traduzione in una lingua diversa da quella originale; 2) la selezione delle evidenze scientifiche non è mai sistematica né segue criteri espliciti, per cui un Trattato riflette solo l'opinione/esperienza dell'autore e non rappresenta un mezzo obiettivo circa la provata efficacia di interventi diagnostico-terapeutici.

Tali carenze metodologiche contribuiscono sia a ritardare la diffusione di forme di assistenza efficaci, sia al perpetuare l'uso di procedure inefficaci o addirittura dannose [1]. A tal proposito una grave accusa è stata mossa da Ian Chalmers, direttore dell'UK Cochrane Centre, ai Curatori del prestigioso "Oxford Textbook of Medicine": «molti malati perderebbero la loro vita se assistiti da medici che fondano la propria pratica clinica su informazioni tratte da testi superati».

Una notevole eccezione nel panorama dei Trattati è rappresentata dallo Scientific American Medicine [11], che prevede aggiornamenti mensili per la versione cartacea, e trimestrali per quella su CD-ROM.

### Rassegne tradizionali

Grazie al diverso processo editoriale, esse sono più tempestive dei Trattati nel riportare i risultati della ricerca clinica; tuttavia, anche se pubblicate su prestigiose riviste internazionali, hanno le stesse carenze metodologiche relativamente alla selezione/interpretazione delle evidenze scientifiche [12].

La progressiva consapevolezza dei limiti di queste fonti tradizionali di aggiornamento nel garantire un rapido trasferimento dei risultati della ricerca alla pratica clinica, ha stimolato negli ultimi anni lo sviluppo di nuovi strumenti: le revisioni sistematiche e le linee-guida.

## Le revisioni sistematiche e la Cochrane Collaboration

Agli inizi degli anni '70 un epidemiologo inglese, Archibald Cochrane scriveva che: «è causa di grande preoccupazione constatare come la professione medica non abbia saputo organizzare un sistema in grado di rendere disponibili e costantemente aggiornate revisioni critiche sugli effetti dell'assistenza sanitaria». In altre parole Cochrane, suggeriva di rendere disponibili a tutti i pazienti solo gli interventi sanitari di documentata efficacia.

Spesso infatti il medico utilizza un intervento diagnostico-terapeutico solo perché gli è stato reso disponibile dal progresso tecnologico, indipendentemente dalla sua efficacia clinica. Infatti molti farmaci [13] e numerosi test diagnostici [14] vengono immessi sul mercato prima di essere sottoposti a rigorose valutazioni cliniche: la risonanza magnetica nucleare è stata ampiamente utilizzata prima che fossero disponibili dati relativi alla sua efficacia clinica e l'angioplastica è diventato un affare miliardario molto tempo prima che un RCT ne dimostrasse l'efficacia; addirittura l'ibopamina è stata ampiamente utilizzata come cardiocinetico senza che ci fossero prove convincenti di efficacia, sino a quando è stata ritirata dal commercio perché un'analisi *ad interim* nel corso di un RCT ha dimostrato che la mortalità nel gruppo dei pazienti trattati era superiore a quella dei controlli.

Solo occasionalmente i benefici di un intervento diagnostico-terapeutico sono così evidenti oppure i rischi/costi così limitati, mentre nella maggior parte dei casi sono indispensabili rigorose valutazioni per definirli. A tale scopo, negli ultimi anni, è stato precisato il ruolo delle revisioni sistematiche [15] che, attraverso la ricerca esaustiva degli studi clinici relativi ad un problema clinico, la analisi qualitativa e la cumulazione dei risultati con tecniche di metanalisi, possono stimare gli effetti reali di una procedura diagnostico-terapeutica. Inoltre, grazie alla delimitazione delle aree dove l'efficacia di un intervento non è ben definita — la cosiddetta zona grigia —, le revisioni sistematiche forniscono indicazioni utili per pianificare i futuri progetti di ricerca.

In tale direzione si concentra l'attività dei membri della "Cochrane Collaboration", un network internazionale nato nell'ottobre del 1992 con l'obiettivo di «preparare, aggiornare e disseminare revisioni sistematiche degli studi clinici controllati sugli effetti dell'assistenza sanitaria e, laddove non sono disponibili studi clinici controllati, revisioni sistematiche delle evidenze comunque esistenti [16]». Attraverso l'impegno e la competenza di numerosi gruppi di ricerca, la sfida culturale della Cochrane Collaboration si concretizza nella revisione sistematica di tutte le aree dell'assistenza sanitaria, i cui risultati vengono progressivamente diffusi attraverso il "Cochrane Database of Systematic Reviews", contenuto nella Cochrane Library, un CD-ROM aggiornato ogni tre mesi.

## Linee-guida

La crescente limitazione delle risorse economiche ha stimolato da diversi anni negli USA ed in diversi Paesi europei l'interesse per le linee-guida (LG), rese necessarie dall'esigenza comune di ridistribuire le risorse in maniera adeguata senza rinunziare alla qualità dell'assistenza. Ne sono esempi quelle prodotte dall'American College of Physicians, dalla Canadian Task Force on the Periodic Health Examination e le Consensus Conferences del National Institute of Health.

In Italia solo l'introduzione del sistema dei Diagnosis Related Groups (DRGs) che regola il finanziamento degli ospedali, ha stimolato un certo interesse per le linee-guida [10]. Il nuovo sistema di rimborso a prestazione non consente infatti l'uso inappropriato di procedure diagnostico-terapeutiche ed impone al medico, nell'assicurare al paziente una assistenza efficace, di garantire un'efficienza aziendale nell'ambito del management della sanità pubblica [18].

Le linee guida sono «raccomandazioni di comportamento clinico, prodotte attraverso un processo sistematico, coerenti con le conoscenze sul rapporto costo/beneficio degli interventi sanitari, per assistere sia i medici che i pazienti nella scelta delle modalità di assistenza più appropriate in specifiche circostanze cliniche [19]» e rappresentano un tentativo di concentrare un ampio volume di conoscenze scientifiche in un formato facilmente utilizzabile dal medico ed applicabile al paziente individuale.

Senza voler esaminare in dettaglio le diverse fasi di produzione di una LG, compito che esula dagli scopi di questo articolo, vogliamo sottolinearne alcuni aspetti fondamentali: 1) è necessario che venga rispettato un certo rigore metodologico che non deve essere inficiato dalla fretta di voler disporre in breve tempo del prodotto finito; 2) la ricerca delle evidenze scientifiche deve avvenire in maniera sistematica e riproducibile, esplicitando i metodi utilizzati per evitare che ricerche bibliografiche relative allo stesso argomento producano prodotti diversi; 3) le raccomandazioni cliniche che scaturiscono dall'analisi critica delle evidenze scientifiche devono riflettere il tipo/qualità degli studi originali.

Un metodo per graduare la forza delle raccomandazioni cliniche è quello utilizzato sin dal 1979 dalla Canadian Task Force on the Periodic Health Examination, che tuttavia non tiene conto di almeno quattro progressi metodologici [20]: 1) la sostanziale differenza tra significatività statistica e importanza clinica di un RCT; 2) l'approccio standardizzato per la conduzione delle revisioni della letteratura, che include sia procedure sistematiche che tecniche statistiche; 3) la consapevolezza che la forza delle raccomandazioni cliniche dipende da una serie di fattori, come la dimensione del campione, la stima accurata degli effetti dell'intervento, l'ampiezza dell'intervallo di confidenza, l'abilità a trarre raccomandazioni cliniche; 4) la necessità di utilizzare un intervento sanitario solo se esiste un profilo di rischio adeguato.

I membri dell'Evidence-Based Medicine Working Group, incorporando tali progressi, hanno sviluppato e progressivamente modificato i criteri per graduare, in relazione ai risultati dei RCTs, la forza delle raccomandazioni cliniche che risultano dall'integrazione di tre elementi [20]: 1) il grado di evidenza scientifica derivante da una revisione sistematica di RCTs; 2) la soglia in cui in benefici dell'intervento superano i rischi (effetti collaterali e costi); 3) la stima dell'impatto clinico degli effetti dell'intervento sul paziente individuale.

### Definizione del grado di evidenza

Le raccomandazioni cliniche derivanti da una revisione sistematica di RCTs vengono graduate in maniera differente a seconda se esiste omogeneità (grado A) oppure eterogeneità (grado B) tra i diversi trials. In particolare l'eterogeneità è considerata clinicamente significativa se tra due RCTs esiste una differenza nella riduzione del rischio relativo maggiore del 20%. Le raccomandazioni derivate invece dalla revisione sistematica di studi osservazionali (studi caso-controllo, studi di coorte), sono considerate più deboli (grado C), per la frequente presenza nel disegno di questi studi di bias di diversa natura (tabella 1 a pagina seguente).

### Definizione della soglia in cui i benefici dell'intervento superano i rischi

Il medico non può somministrare ogni trattamento efficace a tutti i pazienti che presentano almeno una indicazione, e la decisione di utilizzare un intervento terapeutico o preventivo deve essere guidata da un bilancio tra i suoi vantaggi (beneficio clinico per il paziente, vantaggio per la società), ed i suoi svantaggi (effetti collaterali, costi).

Tabella 1. - *Graduazione delle raccomandazioni cliniche (da: Guyatt* [20] modificato).

| Grado | Studi originali | Intervallo di Confidenza (IC) |
|---|---|---|
| A1 | RCTs omogenei | Limite superiore dell'IC inferiore alla soglia del NNT * |
| A2 | RCTs omogenei | IC si sovrappone alla soglia del NNT |
| B1 | RCTs eterogenei | Limite superiore dell'IC inferiore alla soglia del NNT |
| B2 | RCTs eterogenei | IC si sovrappone alla soglia del NNT |
| C1 | Studi osservazionali | Limite superiore dell'IC inferiore alla soglia del NNT |
| C2 | Studi osservazionali | IC si sovrappone alla soglia del NNT |

* NNT = Numero necessario di trattamento

Ad esempio, nella prevenzione della gastropatia da stress, gli $H_2$-antagonisti riducono il rischio relativo di emorragia gastrointestinale [21] di circa il 58%. Tuttavia è dimostrato [22] che, se il paziente non ha segni di coagulopatia e respira spontaneamente, ha un rischio emorragico basale molto basso, per cui bisognerebbe trattare 1250 soggetti per prevenire un episodio di sanguinamento. Se invece il paziente è sottoposto a ventilazione meccanica e/o ha una coagulopatia, è sufficiente trattare 45 pazienti per prevenire un evento emorragico. Pertanto la profilassi con $H_2$-antagonisti è indicata solo quando il rischio basale del paziente è sufficientemente elevato e il NNT è al di sotto del valore soglia; se invece tale rischio è molto basso ed il NNT è al di sopra del valore soglia, l'intervento terapeutico non è necessario. Il valore soglia del NNT viene calcolato valutando i costi sostenuti (costo effettivo della terapia, costo del trattamento di eventuali effetti collaterali) e quelli risparmiati (prevenzione di un evento target). In particolare per la prevenzione dell'ulcera da stress con $H_2$-antagonisti è ~150 pazienti [20].

### Stima dell'impatto clinico degli effetti del trattamento

L'entità della riduzione del rischio di un evento ottenuta mediante un intervento terapeutico è una stima puntiforme che rappresenta solo un valore medio; pertanto bisogna sempre considerare il valore dell'intervallo di confidenza che informa il clinico sul range in cui può cadere l'effetto del trattamento.

In particolare, in un paziente senza coagulopatia che respira spontaneamente (NNT = 1250) l'IC al 95% varia da 904 a 3401; pertanto, considerato che il suo limite inferiore è maggiore del valore soglia del NNT (150), il rischio e i costi dell'intervento terapeutico eccedono i benefici. Invece, nel paziente sottoposto a ventilazione meccanica e/o con coagulopatia (NNT = 45), l'IC al 95% è compreso tra 18 e 131 e — visto che il suo limite superiore è minore del valore soglia del NNT — i benefici del trattamento sono superiori al costo dell'intervento terapeutico. In definitiva le raccomandazioni cliniche scaturiscono combinando la forza e l'eterogeneità degli studi originali con la stima degli effetti del trattamento in relazione alla soglia del NNT (tabella 2): esse consigliano l'intervento terapeutico quando il rischio di base è sufficientemente elevato, e non quando invece è molto basso.

## Conclusioni

Nonostante lo sviluppo e la diffusione dei mezzi sopra descritti, è ancora lontano il tempo in cui essi potranno guidare il medico nella risoluzione di tutti i problemi incontrati nella pratica clinica, anche perché in molte aree della medicina clinica i RCTs non sono nemmeno programmabili per motivi etici e/o economici.

In ogni caso, diffondere la pratica e l'insegnamento della EBM per riconoscere ed utilizzare le evidenze disponibili, può facilitare l'erogazione di un'assistenza sanitaria efficace per il paziente ed efficiente per l'azienda [23].

Tabella 2. - *Graduazione della riduzione del rischio di un intervento terapeutico (da: Guyatt* [20] modificata).

| | Rischio basale | Rischio se trattati | RRR | RRA | NNT (IC) |
|---|---|---|---|---|---|
| Pazienti che ricevono ventilazione meccanica e/o con coagulopatia | 0.037 | 0.0155 | 58% | 0.0215 | 45 (18-131) |
| Pazienti che respirano spontaneamente e non hanno coagulopatia | 0.0014 | 0.0006 | 58% | 0.0008 | 1250 (904-3401) |

Esistono numerosi strumenti adatti allo scopo: una guida sull'utilizzo della letteratura biomedica [24]; le strategie per migliorare le ricerche Medline; il riassunto strutturato che consente di identificare rapidamente gli elementi chiave di un articolo; periodici come "ACP Journal Club" ed "Evidence-Based Medicine", dove il comitato editoriale si occupa di selezionare studi clinicamente rilevanti e di sintetizzarli in un riassunto strutturato e commentato da esperti; banche dati di revisioni sistematiche [17] e di linee-guida [25]. Infine, tra le risorse mediche presenti su Internet [27], l'On-line Journal of Current Clinical Trial, una rivista esclusivamente elettronica e le informazioni sull'EBM che provengono direttamente dalla Health Information Research Unit (HIRU) of McMaster University Faculty of Health Science, dal Centre for Evidence-Based Medicine, dalla Cochrane Collaboration. Tutti questi strumenti hanno lo scopo di utilizzare i progressi della metodologia clinica e dell'informazione scientifica nella pratica clinica quotidiana per gestire una medicina sempre più tecnologicamente avanzata che spesso sfugge di mano anche a clinici esperti.

Infine — nel perfezionare i metodi per trasferire nella pratica clinica i risultati dei RCTs — bisogna tenere presente che le raccomandazioni cliniche: a) devono scaturire sempre da una revisione sistematica di studi originali e devono essere basate sia sul loro disegno/eterogeneità, che sulla dimensione/precisione della stima degli effetti del trattamento; b) devono modificarsi in relazione al livello di rischio di base del paziente in assenza di trattamento, e pertanto deve sempre essere definita la soglia per l'utilizzo dell'intervento.

## Bibliografia


1. Antmann EM, Lau J, Kupelnick B, Mosteller F, Chalmers TC. A comparison of results of meta-analyses of randomized controlled trials and recommendations of clinical experts. JAMA 1992; 268: 240-8.
2. Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, McMaster University. How to read clinical journals (I-V). Can Med Assoc J 1981; 124: 555-8; 703-10; 869-72; 985-90; 1156-62.
3. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-Based Medicine: a new approach to teaching the practice of medicine. JAMA 1992; 268: 2420-5.
4. Sackett DL, Rosemberg WMC, Gray JAM, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. Br Med J 1996; 312: 71-2.
5. Haynes RB, Jones R. Implementing findings of research. Br Med J 1994; 308: 1488-92.
6. Forrow L, Taylor W, Arnold R. Absolutely relative: how research results are summarised can affect treatment decision. Am J Med 1992; 92: 121-4.
7. Laupacis A, Naylor Cd, Sackett DL. How should the results of clinical trials be presented to clinicians? [editorial]. ACP J Club. 1992 May-June: A12-14 (Ann Int Med 1992; 116, suppl 3).
8. Laupacis A, Sackett DL, Roberts RS. An assessment of clinically useful measures of the consequences of treatment. N Engl J Med 1988; 318: 1728-33.
9. Chatellier G, Zapletal E, Lemaitre D, et al. The number need to treat: a clinically useful nomogram in its proper context. Br Med J 1996; 312: 426-9.
10. Grilli R, Penna A, Liberati A. Migliorare la pratica clinica: come promuovere ed implementare linee guida. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore 1995.
11. Dale D & Federman DD, eds. Scientific American Medicine. New York: Scientific American Inc 1996.
12. Mulrow CD. The medical review article: state of science. Ann Int Med 1987; 106: 485-88.
13. Ray WA, Griffin MR, Avorn J. Evaluating drugs after their approval for clinical use. N Engl J Med 1993; 329: 2029-32.
14. Carrington Reid M, Lachs MS, Feinstein AR. Use of methodological standards in diagnostic test research. JAMA 1995; 274: 645-51.
15. Chalmers I, Altmann DG. Systematic reviews. London: Br Med J Publishing Group 1995.
16. Chalmers I. The Cochrane Collaboration: preparing, maintaning, and disseminating systematic reviews of the effects of health care. Ann N Y Acad Sci 1993; 703: 156-63.
17. Cochrane Collaboration. Cochrane Library. London: BMJ Publishing Group/Update Software 1996.
18. Cartabellotta A, Montalto G, Notarbartolo A. Effectiveness and efficiency of health services between old and new methods: Evidence-based medicine. Medic 1996; 4: 209-13.
19. Institute of Medicine. Guidelines for clinical practice: from development to use. Washington: National Academic Press 1992.
20. Guyatt GH, Sackett DL, Sinclair JC et al; for the Evidence Based Medicine Working Group. Users' guides to the medical literature. IX. A Method for grading health care recommendations. JAMA 1995; 274: 1800-4.
21. Cook DJ, Reeve BK, Guyatt GH, et al. Stress ulcer prophylaxis in the critically ill: resolving discordant meta-analysis. JAMA 1996; 275: 308-14.
22. Cook DJ, Fuller HD, Guyatt GH et al. Risk factors of gastrointestinal bleeding in critically ill patients. N Engl J Med 1994; 330: 377-81.
23. Cartabellotta A, Montalto G, Notarbartolo A. La medicina basata sulle evidenze: emerge un nuovo modello di pratica clinica. Ann It Med Int 1996; 11: 288-94.
24. Evidence-Based Medicine Working Group. Users' guides to the medical literature. JAMA 1993; 270: 2096-7.
25. American College of Physicians. Clinical Practice Guidelines. Philadelphia: American College of Physicians 1995.
26. Glowniak JW. Medical resources on Internet. Ann Int Med 1995; 123: 123-31.


*Estratti da:*
Dott. Antonino Cartabellotta
c/o GIMBE
Passaggio Leonardo da Vinci, 16
90145 Palermo
E-mail gimbe @ tin.it