## Rassegna

# Evidence-based Medicine. 1. Il trasferimento dei risultati della ricerca alla pratica clinica

Antonino Cartabellotta per il Gruppo Italiano per la Medicina Basata sulle Evidenze - GIMBE®

Riassunto. La Evidence-based Medicine, nata ufficialmente nel novembre del 1992, nel corso di questi cinque anni si è progressivamente diffusa a livello internazionale, dimostrando di potere influenzare virtualmente tutti gli aspetti dell'assistenza sanitaria: la pratica clinica, la formazione del medico, l'informazione dei pazienti e la politica sanitaria. Considerato che anche in Italia cresce l'interesse per «il nuovo modello di pratica clinica», inizia con questo numero una serie di rassegne sull'argomento, con l'obiettivo di fornire al medico strumenti e competenze per ricercare, valutare criticamente ed integrare nelle proprie decisioni i migliori risultati della letteratura. Per consentire una più lineare esposizione di aspetti strettamente tecnici, questo primo articolo vuole fornire una comune chiave di lettura sui numerosi ostacoli che esistono per applicare correttamente e tempestivamente i risultati della ricerca alla pratica clinica e sulle potenzialità che la Evidence-based Medicine, migliorando tale processo, può offrire all'evoluzione dell'arte medica e dei sistemi sanitari del terzo millennio.

Parole chiave: Medicina basata sulle evidenze, competenza clinica, educazione medica permanente.

Summary. Evidence-based Medicine. 1. Transferring the results of research into clinical practice.

Evidence-based Medicine, born officially in November 1992, during last five years is grown everywhere, showing his power to influence virtually all aspects of health care: clinical practice, medical education, patient information and health policy. Because of the raising interest also in Italy for the new paradigm of clinical practice, "Recenti Progressi in Medicina" launches a series of articles with the aim of giving to physicians tools and skills for searching, critically appraising and implementing in their own decisions the best results of clinical research. For a better explanation of practical aspects of Evidence-based Medicine, the first article discusses about several obstacles existing in transferring correctly and timely the results of research into clinical practice, and about the potential role of Evidence-based Medicine in the evolution of the medical art and the health systems of the third millennium.

Key words: Evidence-based Medicine, clinical competence, continuing medical education.

#### Introduzione

Durante l'ultimo decennio sono emersi alcuni fenomeni che stanno condizionando l'evoluzione culturale, economica ed organizzativa dei sistemi sanitari:

 la crescita esponenziale dell'informazione biomedica che ha reso sempre più difficile l'aggiornamento professionale del medico 1;

- l'evidenza che l'assistenza ricevuta dai pazien-

ti non riflette adeguatamente i risultati della ricerca, perché diversi fattori ostacolano il loro trasferimento nella pratica clinica<sup>2</sup>;

– la crisi economica dei sistemi sanitari, contemporanea alla crescita della domanda e dei costi dell'assistenza<sup>3</sup>;

– lo sviluppo delle tecnologie informatiche, culminato nella recente esplosione di Internet che apre una nuova era dell'informazione biomedica <sup>4</sup>.

Gruppo Italiano per la Medicina Basata sulle Evidenze - GIMBE $^{\otimes}$ , Palermo. Pervenuto il 10 gennaio 1998.



È possibile consultare questo articolo su Internet nella sezione "Notizie" del nostro sito Web all'indirizzo http://www.pensiero.it/

Questi eventi hanno rilevato i limiti di una pratica clinica guidata dall'esperienza e dai principì della fisiopatologia ed hanno favorito la crescita culturale della Evidence-based Medicine <sup>5</sup> (EBM) – medicina basata sulle evidenze <sup>6,7</sup> – che secondo la definizione di Sackett <sup>8</sup> consiste «nell'integrare l'esperienza del medico con le migliori evidenze scientifiche disponibili dalla letteratura <sup>9</sup>». In altre parole, il medico deve essere capace di: ricercare (utilizzando i moderni strumenti d'informazione biomedica), valutare criticamente (grazie a competenze di epidemiologia clinica) ed applicare al paziente individuale i migliori risultati della letteratura <sup>10</sup>.

In un momento di profonda crisi di credibilità della professione medica, aggravata dalla limitazione delle risorse economiche, la EBM ha rafforzato il sospetto che la pratica clinica è troppo condizionata sia dalle opinioni che dal mercato. Infatti, accanto alla certezza che nessun medico può stare al passo con la letteratura – e quindi nella definizione dello "stato dell'arte" diventa prioritario il ruolo delle opinioni (opinion-based medicine) – il progresso tecnologico ha accelerato l'introduzione di interventi diagnostici <sup>11</sup> e terapeutici <sup>12</sup>, prima che essi siano rigorosamente sperimentati in studi controllati (market-based medicine).

Inoltre, se la frammentazione delle opinioni e l'utilizzo incontrollato di tecnologie sanitarie rendono incerta ed estremamente variabile la pratica clinica <sup>13</sup>, la qualità dell'assistenza risente dell'insufficiente e disomogenea applicazione dei risultati della ricerca. Infatti gli studi di audit dimostrano che, oltre all'utilizzo inadeguato di interventi sanitari efficaci, si assiste al persistente impiego di procedure inefficaci o addirittura dannose per il paziente, impiego che contribuisce all'ingiustificato incremento della spesa sanitaria. Tutto ciò rende impossibile erogare un'assistenza «efficace per il paziente ed efficiente per la comunità <sup>14</sup>».

La EBM, migliorando la comunicazione tra ricerca e pratica clinica, si pone come soluzione scientifica e razionale per assicurare la qualità dell'assistenza in un regime di risorse limitate <sup>14</sup>.

Anche se non esistono evidenze dirette, studi preliminari condotti negli Stati Uniti <sup>15</sup> e nel Regno Unito <sup>16</sup> hanno dimostrato che, attraverso un utilizzo appropriato dell'informazione biomedica, è possibile ridurre la richiesta di test diagnostici e di interventi terapeutici, la durata della degenza ed il numero di riammissioni in ospedale.

La serie di articoli su: Evidence-based Medicine che inizia con questo numero vuole fornire al medico gli strumenti e le competenze per ricercare, valutare criticamente ed integrare nelle proprie decisioni i migliori risultati della letteratura. Non discuteremo dei presupposti socio-culturali che hanno sotteso lo sviluppo della EBM, né delle critiche/entusiasmi che ne hanno accompagnato la diffusione, per i quali rimandiamo ad altre trattazioni <sup>6-7</sup> (\*).

Al fine di consentire una più lineare esposizione degli aspetti strettamente tecnici, questa prima rassegna vuole fornire una comune chiave di lettura dei numerosi ostacoli che esistono per applicare correttamente e tempestivamente i risultati della ricerca alla pratica clinica e delle potenzialità che la EBM, migliorando questo processo, può offrire all'evoluzione dell'arte medica e dei sistemi sanitari del terzo millennio.

### Dalla ricerca all'informazione biomedica

LA PRODUZIONE DELLA RICERCA

L'informazione biomedica è il prodotto della ricerca, le cui priorità non vengono definite dalle necessità di salute pubblica. Infatti, il maggior supporto finanziario proviene dalle industrie farmaceutica e tecnologica, che hanno interessi ed obiettivi differenti rispetto a quelli delle istituzioni.

Di conseguenza, in molti settori della medicina non esiste ricerca di buona qualità <sup>17</sup>, ma numerose ed ampie zone grigie <sup>18</sup> che, per essere progressivamente chiarite, dovrebbero indirizzare i futuri progetti di ricerca <sup>19</sup>. Tuttavia, considerato che la EBM richiede di fondare le decisioni cliniche sulle "migliori evidenze disponibili" e non sulle "migliori evidenze possibili", la mancanza di «good quality evidence» non può costituire un ostacolo assoluto, anche perchè, in numerose aree della medicina, studi clinici controllati e randomizzati - Randomized Controlled Trials (RCTs) - potrebbero non essere mai disponibili per motivazioni etiche, metodologiche o economiche <sup>20</sup>.

Inoltre, la maggior parte della ricerca non ha alcun impatto sulla medicina clinica: infatti, oltre agli studi sperimentali ed a quelli condotti su animali, esistono numerose "comunicazioni tra ricercatori <sup>21</sup>", ossia studi che riportano solo risultati preliminari non trasferibili alla pratica clinica.

La ricerca che il medico può e deve integrare nelle proprie decisioni è costituita dai cosiddetti studi primari (tabella 1 a pagina seguente), che riportano il messaggio originale della ricerca non sottoposto ad alcuna "manipolazione editoriale". La EBM focalizza la propria attenzione su questo "core" di letteratura, che rappresenta lo stadio metodologico più avanzato per verificare se un'innovazione suggerita dalle scienze di base può essere trasferita alla pratica clinica.

#### LA PUBBLICAZIONE DELLA RICERCA

I risultati della ricerca proposti alle riviste biomediche, in seguito al processo formale di peer review (revisione tra pari), vengono pubblicati oppure rifiutati, e, di solito, rinviati ad un'altra rivista. A tal proposito, Lawrence Altman, giornalista medico del New York Times, sostiene che: «è difficile che qualunque lavoro, per quanto scadente, non riesca ad essere pubblicato, se gli autori insistono abbastanza».

<sup>(\*)</sup> Un commento sintetico del nuovo paradigma è presentato in apertura di questo stesso fascicolo, a firma di Luigi Pagliaro: Medicina basata sulle evidenze, pagine 109-113.

Tabella	1.	- Gli	studi	primari.
IUDCIIU		avv	coucur	pi viivai vi

Obiettivo	Disegno	
Individuare la responsabilità di un agente ambientale o farmacologico nel determinismo di malattia	Studi di coorte e studi caso-controllo	
Definire la performance dei test diagnostici	Studi cross-sectional	
Definire la storia naturale delle malattie ed individuare la potenza dei fattori prognostici	Studi longitudinali di coorte	
Valutare l'efficacia dei trattamenti preventivi, terapeutici e riabilitativi	Studi clinici randomizzati	
	Individuare la responsabilità di un agente ambientale o farmacologico nel determinismo di malattia  Definire la performance dei test diagnostici  Definire la storia naturale delle malattie ed individuare la potenza dei fattori prognostici  Valutare l'efficacia dei trattamenti preventivi,	

Anche se non esistono valide alternative <sup>22</sup>, il processo di revisione tra pari non è scevro da difetti, per cui se da un lato è possibile che studi condotti in maniera adeguata non sopravvivano alla peer review, dall'altro viene spesso pubblicata ricerca di scarsa qualità o che addirittura riporta risultati errati <sup>17</sup>.

Oltre che nelle riviste, i risultati della ricerca possono essere pubblicati in altre fonti - atti di congressi, technical reports, libri – dove il processo di peer review è meno rigoroso o addirittura inesistente.

#### L'ESPANSIONE DEL VOLUME DELLA LETTERATURA

La pubblicazione degli studi primari genera un numero variabile di articoli che contribuiscono all'espansione del volume della letteratura: infatti, se ogni anno vengono pubblicati circa due milioni di articoli, buona parte di questi non riporta messaggi originali della ricerca.

Ad esempio, una cospicua frazione di citazioni indicizzate nel MEDLINE è costituita da "reazioni" agli studi primari: editoriali, lettere all'editore, commenti. Questo volume della letteratura ha una utilità marginale nell'applicazione dei risultati della ricerca, perché rappresenta solo il frutto di opinioni personali ed è impossibile verificarlo criticamente. Gli editoriali, insieme ai trattati, alle revisioni tradizionali ed ai colleghi esperti, rappresentano le fonti terziarie di informazione biomedica,

dove l'influenza dell'opinione determina una distorsione, più o meno marcata, dei risultati originali della ricerca (tabella 2).

Una promettente frazione di letteratura non originale è rappresentata dagli studi secondari o integrativi – revisioni sistematiche, linee-guida, analisi economiche e analisi decisionali (tabella 2) – che "distillano" sotto diversi aspetti un volume considerevole di studi primari e costituiscono validi strumenti per la pratica della EBM.

#### L'ARCHIVIAZIONE DELLA LETTERATURA

Gli articoli pubblicati dalle riviste vengono archiviati in formato elettronico nelle banche dati che facilitano enormemente la ricerca dell'informazione biomedica, ma sono gravate da numerosi limiti.

– Le principali banche dati sono il MEDLINE e l'EMBASE che archiviano solo 6.000/20.000 delle riviste biomediche esistenti, con una forte prevalenza di quelle in lingua inglese ed una sovrapposizione di circa il 30% <sup>23</sup>.

 Esistono altre banche dati specialistiche, ognuna con differenti criteri di indicizzazione, riviste indicizzate, interfacce di ricerca, costi ed accessibilità.

- Per facilitare la ricerca bibliografica, ogni articolo archiviato nelle banche dati viene associato a numerose parole chiave e ad un tipo specifico di pubblicazione.

Tabella 2. - Anatomia dell'informazione biomedica.

Fonti primarie (studi primari)	Fonti secondarie (studi integrativi)	Fonti terziarie (opinion-based)
Eziologia	Revisioni sistematiche	Revisioni tradizionali
Diagnosi	Linee-guida	Trattati
Prognosi	Analisi economiche	Editoriali
Terapia	Analisi decisionali	Colleghi esperti
5	Distorsione dei risultati originali della ricerca	_

Tuttavia, l'architettura fisica del database e l'indicizzazione umana poco riproducibile, non consentono di ritrovare tutte le citazioni rilevanti (sensibilità della ricerca) escludendo tutte quelle irrilevanti (specificità della ricerca). Ad esempio, diversi studi hanno dimostrato che, anche in mani esperte, circa il 50% dei RCT sfugge alla ricerca bibliografica <sup>24</sup>.

Le citazioni possono essere ottenute per ordine alfabetico del primo autore o per data di pubblicazione, ma non esiste alcuna possibilità concreta di ordinarle in base alla loro rilevanza clinica.

Pertanto, nonostante gli enormi progressi della tecnologia informatica, la medicina manca ancora di una infrastruttura che colleghi in maniera efficiente la produzione della ricerca, la sua archiviazione e la ricerca delle informazioni da parte degli utenti 25.

#### Dall'informazione biomedica alla pratica clinica

#### CARATTERISTICHE DELL'INFORMAZIONE BIOMEDICA

Crescita esponenziale. Ogni anno vengono pubblicati oltre 2.000.000 di articoli in più di 20.000 riviste biomediche e vengono aggiunte nel MEDLI-NE da 350.000 a 400.000 citazioni. Il tempo di raddoppiamento del volume della letteratura viene stimato in circa 19 anni.

Obsolescenza. La spinta inarrestabile del progresso scientifico e tecnologico ed il ritardo nella disseminazione ed utilizzazione dei risultati della ricerca determinano una rapida obsolescenza dell'informazione biomedica, particolarmente in quei settori dove è maggiore il turnover delle conoscenze.

Frammentazione. In seguito alla crescita progressiva dell'interesse della comunità scientifica intorno ad un certo settore, la letteratura prodotta diventa sempre più difficile da organizzare. Infatti. nonostante l'esistenza di riviste specialistiche, articoli che riguardano lo stesso argomento sono pubblicati in riviste differenti.

## L'UTILIZZO DELL'INFORMAZIONE BIOMEDICA

Oltre agli scopi di ricerca, esistono due motivazioni principali che inducono il medico a consultare fonti di informazione: il bisogno di aggiornamento continuo – pro-active knowledge management 3 – e la necessità di risolvere problemi clinici – reactive knowledge management 3 - ovvero EBM.

Il medico, oltre a disporre di adeguati mezzi e competenze, deve essere capace di definire la modalità di gestione dell'informazione più appropriata per ogni circostanza clinica e di considerare gli ostacoli di seguito descritti.

#### I limiti della mente umana

Per trasmettere al paziente le conoscenze prodotte dalla ricerca, il medico si affida tradizionalmente alle sue capacità di apprendimento e memorizzazione 25.

Tuttavia, un settore come la biomedicina, caratterizzato dalla crescita esponenziale della letteratura, enfatizza la "capacità lillipuziana della mente umana di memorizzare e richiamare le conoscenze acquisite <sup>26</sup>". In particolare esistono numerose "cadute di tensione" che ostacolano la trasmissione lineare dell'informazione biomedica <sup>25</sup>:

la mente umana è in grado di apprendere una

quantità limitata di conoscenze:

- non tutte le conoscenze apprese vengono memorizzate;

 la maggior parte delle conoscenze memorizzate diventano obsolete in tempi più o meno brevi e non esiste alcun sistema che ne garantisca l'aggior-

anche se consideriamo sufficienti ed aggiornate le conoscenze del medico, è estremamente complesso integrarle con i dati unici ed irripetibili che ogni singolo paziente presenta.

Queste "cadute di tensione" rendono necessario introdurre nella pratica clinica quotidiana nuovi strumenti, che permettono di accedere all'informazione nel momento in cui il medico, consapevole dei propri limiti delle proprie conoscenze, vuole approfondirle per risolvere i problemi del paziente 25.

## I limiti delle fonti tradizionali d'informazione

Anche se il tempo rappresenta il limite principale, non sempre il medico si avvale di adeguate fonti d'informazione. Numerosi studi 27 hanno dimostrato che quelle più utilizzate sono il collega esperto, i trattati ed in misura minore le riviste biomediche, in cui sono preferite le revisioni tradizionali.

<u>Il collega esperto.</u> In un'indagine condotta da Stinson e coll. <sup>28</sup> il 70% dei medici trascorreva 1-5 ore la settimana in discussioni informali con colleghi, mentre quelli intervistati da Williamson e coll. <sup>29</sup>. proponevano l'istituzione di hot-lines telefo-

niche composte da comitati di esperti.

Tuttavia, anche se di accesso immediato ed economico, nessun collega può garantire l'obiettività e la completezza delle informazioni fornite: infatti il loro confronto con standard evidence-based, suggerisce che questo strumento non è adeguato per trasferire i risultati della ricerca alla pratica clinica 30,31

I trattati. Anche se il loro ruolo educazionale rimane indiscusso, i trattati non forniscono sufficienti garanzie di completezza e aggiornamento riguardo alle innovazioni diagnostico-terapeutiche, contribuendo a ritardare l'introduzione di interventi efficaci ed al mancato abbandono di procedure inefficaci o dannose. Ad esempio, anche se nel 1985 una revisione sistematica condotta su 33 RCTs aveva dimostrato l'efficacia della trombolisi nel ridurre la mortalità nell'infarto del miocardio 32, la seconda edizione del prestigioso Oxford Textbook of Medicine del 1987 sottolineava che i beneficî di questo trattamento non erano ancora ben definiti 33.

Analogamente, la lidocaina nel post-infarto è stata raccomandata dai trattati per molti anni dopo che gli RCT ne avevano dimostrato, oltre che l'inefficacia, anche un rischio maggiore nei pazienti <sup>30</sup>.

Esistono diverse motivazioni che rendono i trattati poco affidabili come strumenti di riferimento per la pratica clinica 34: a) la selezione delle evidenze scientifiche non è sistematica né esplicita, per cui i trattati costituiscono un mix inestricabile tra l'opinione/esperienza degli autori e gli studi originali, abitualmente riportati in numero insufficiente; b) sono già datati al momento della pubblicazione: infatti occorrono in media due anni per la stampa, gli autori si riferiscono a lavori ancora precedenti e bisogna considerare anche i tempi necessari per l'eventuale traduzione in lingua italiana; c) sono poco utili per la formulazione di ipotesi diagnostiche, perché organizzati per malattie e non per presentazioni cliniche; inoltre le informazioni riportate spesso mancano di dati quantitativi; d) gli indici analitici sono generalmente poco dettagliati, limitando la ricerca di specifici quesiti clinici.

Le riviste. I medici dichiarano di dedicare alla lettura delle riviste 1-3 ore alla settimana, ma spesso ricorrono ai periodici distribuiti gratuitamente. Queste pubblicazioni risentono spesso di interessi promozionali, raramente comprendono lavori originali, non prevedono revisioni critiche e gli indici analitici sono insufficienti o addirittura non esistono.

I migliori prodotti dalla ricerca clinica sono contenuti nelle riviste dotate del processo di peer-review, che pubblicano articoli selezionati da esperti, valutabili criticamente, con ampia bibliografia e periodicamente indicizzati nelle banche dati. Esistono tuttavia alcuni problemi che ostacolano un utilizzo efficiente delle riviste: il numero estremamente elevato <sup>1</sup>, la frammentazione degli argomenti <sup>35</sup> e la rarità di studi definitivi da trasferire alla pratica clinica <sup>21</sup>.

Le revisioni tradizionali (o narrative). Piuttosto che leggere articoli originali, i medici si affidano spesso alle revisioni tradizionali <sup>36</sup> che, sintetizzando in poche pagine i progressi relativi ad un determinato settore, rappresentano un tentativo di mediare i problemi posti dalla ricerca/interpretazione critica degli studi originali. Tuttavia, anche se pubblicate da prestigiose riviste <sup>37</sup>, le revisioni narrative hanno le stesse carenze metodologiche dei trattati relativamente alla selezione/interpretazione delle evidenze scientifiche: infatti, tale processo viene distorto da numerosi fattori, come la facile reperibilità, l'accessibilità linguistica, l'autocitazione e la sintonia con l'opinione dell'autore.

Questi limiti hanno contribuito allo sviluppo delle revisioni sistematiche (vedi *infra*), un nuovo strumento editoriale che ha aperto una nuova era nella scienza della sintesi delle conoscenze <sup>38</sup>.

I limiti per adattare i risultati dei trials al paziente individuale

Sackett ha recentemente precisato che «la EBM non si limita all'applicazione degli RCTs 9»; ma in realtà la EBM è prevalentemente evidence-based therapy: infatti i suoi promotori si concentrano principalmente sulla ricerca, valutazione e prescrizione di trattamenti di efficacia documentata da RCT, mentre è minore l'attenzione che la EBM dedica a problemi diagnostici o prognostici 39.

Gli RCTs rappresentano il disegno di studio più affidabile per acquisire evidenze sperimentali sull'efficacia di un intervento terapeutico, ma esistono – oltre alle già discusse aree grigie <sup>18</sup> – numerosi problemi per adattare i loro risultati al paziente in-

dividuale 40.

– Gli RCT generalmente vengono condotti su popolazioni selezionate ed omogenee, escludendo i pazienti "complessi" – quelli con comorbidità <sup>41</sup>, gli anziani <sup>42,43</sup>, le donne <sup>43</sup> – che possono alterare la validità interna dello studio.

- La competenza e la motivazione di chi partecipa ad un RCT – oltre che le condizioni organizzativo-assistenziali – sono "ideali" rispetto alla realtà media. La pratica clinica è fatta invece di "pazienti reali, assistiti da medici reali che operano in strutture sanitarie reali 44", per cui spesso è difficile riconoscere tra la popolazione selezionata di un RCT la variabile e complessa (comorbidità, polifarmacia) individualità del singolo paziente.

- I "risultati medi" di un RCT non possono pre-

vedere la risposta nel paziente individuale.

– Esistono alcune "distorsioni percettive" legate sia agli end-point misurati dagli RCT – spesso sur rogati invece che clinicamente significativi <sup>45</sup> – sia ai metodi utilizzati per riportare i risultati – quas sempre misure relative che hanno la capacità di en fatizzare l'efficacia dei trattamenti <sup>46</sup>.

Di questi aspetti discuteremo in un prossimo ar

ticolo dedicato alle decisioni terapeutiche.

L'UTILITÀ DELL'INFORMAZIONE BIOMEDICA: EMERGE IL CONCETTO DI "POEMS"

Il volume considerevole della letteratura biome dica costringe a definire quali informazioni son realmente utili nella pratica clinica, così da ottene re il massimo rendimento dal tempo che il medic può dedicare all'aggiornamento.

Secondo Shaughnessy e coll. <sup>47</sup> l'utilità dell'informazione biomedica è direttamente proporzional alla sua rilevanza e validità ed inversamente correlata all'impegno/risorse necessarie per il suo ritr

vamento.

Rilevanza. L'informazione biomedica rilevan viene definita POEMs – Patient- Oriented Evide ce that Matters – e deve soddisfare i tre punti cl seguono <sup>48</sup>.

1) Deve essere potenzialmente utile per la pro-

pria pratica clinica.

2) Deve essere un'informazione patient-oriented, cioè riguardare interventi sanitari su endpoints clinicamente significativi (eventi maggiori, mortalità, qualità di vita). La maggior parte dell'informazione biomedica è invece disease-oriented, cioè migliora la conoscenza delle malattie, ma non fornisce indicazioni di comportamento clinico.

3) Deve essere incorporabile nella pratica clini-

ca, modificandola.

Validità. Lo strumento migliore per verificare validità interna ed applicabilità clinica degli studi primari e di quelli integrativi, è la serie User's Guide to Biomedical Literature 49

Work. Include tre elementi: il tempo, le energie mentali ed i costi necessari per ritrovare l'informazione biomedica. Considerata la scarsa diffusione dei moderni strumenti, le fonti tradizionali cui il medico accede facilmente, rapidamente e gratuitamente – collega esperto, trattati, revisioni narrative – difficilmente sono fonte di POEMs e/o sono valide <sup>48</sup>.

## Strumenti e competenze per praticare la Évidence-based Medicine

Dall'inizio degli anni Ottanta, l'attenzione di Sackett e coll. si è progressivamente spostata da "come leggere la letteratura biomedica <sup>50</sup>" a "come utilizzare la letteratura biomedica per risolvere i problemi clinici <sup>51</sup>", sino al "battesimo ufficiale" della EBM. Pertanto, i suoi promotori assegnano un ruolo prioritario all'interpretazione critica della letteratura, ponendo minore enfasi sui problemi che ostacolano la ricerca dell'informazione biomedica, mentre gli esperti di "information retrieval" fanno esattamente l'opposto. Altri infine promuovono strumenti utili per la pratica della EBM – linee-guida, revisioni sistematiche, pubblicazioni secondarie – ma che non possono identificarsi con essa.

Anche se l'approccio critico alla letteratura costituisce la competenza "core" per praticare la EBM, è ovvio che se il medico non è in grado di formulare adeguatamente quesiti clinici, e/o se non sa utilizzare le banche dati biomediche, l'approccio critico rimane fine a se stesso, perchè viene applicato su un substrato – l'articolo – che non è pertinente al problema del paziente e/o non è valido!

Abbiamo ripreso il modello in quattro stadi proposto da Sackett 52, integrandolo negli aspetti meno evidenti, relativi alla ricerca delle informazioni (figura 1).

# La formulazione del Quesito Clinico

Durante l'incontro con il paziente, il medico si confronta con numerosi problemi clinici: il rischio di malattia associato con l'esposizione ad un determinato agente: ambientale o farmacologico; la scelta e l'interpretazione dei test diagnostici, l'efficacia di un trattamento, il decorso di una malattia, il rapporto costo-beneficio di un intervento sanitario.

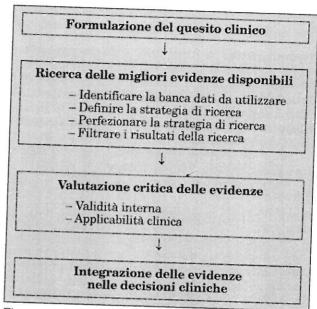


Figura 1. Evidence-based Medicine: il metodo.

Anche se tali quesiti insorgono con frequenza ampiamente variabile 27, la reazione a questo "bisogno di informazione" non è sempre adeguata: infatti gli stessi medici che affermano di utilizzare la letteratura biomedica per risolvere i problemi clinici, quando osservano direttamente questi problemi, formulano quesiti solo in maniera sporadica 53.

Nella pratica della EBM il medico deve essere capace di formulare adeguati quesiti clinici che, oltre ad essere rilevanti per il paziente, devono essere posti in maniera da orientare la ricerca di risposte pertinenti dalla letteratura biomedica. Il metodo migliore è strutturarli in termini di una semplice relazione tra la malattia/condizione del paziente, l'esposizione ad un trattamento, un test diagnostico, un fattore di rischio ed uno o più eventi rilevanti 54 (tabella 3 a pagina seguente). Ad esempio, un quesito di natura preventiva può essere così formulato: in un paziente con osteoartrosi in trattamento cronico con FANS (la malattia/condizione), la somministrazione di misoprostolo (l'intervento) è in grado di prevenire le complicanze gastrointestinali severe (l'evento)?

Esistono due fattori che ostacolano questo processo: innanzi tutto la capacità a porsi quesiti clinici, strettamente legata al bisogno di nuove informazioni, viene acquisita ed affinata dalla discussione di casi clinici, abitudine poco diffusa sia a livello formativo che professionale 55. Inoltre la maggior parte delle nostre strutture assistenziali non utilizza la cartella clinica orientata per problemi che, grazie alla definizione dei problemi clinici attivi (quelli che richiedono provvedimenti diagnostico-terapeutici), alla redazione del piano iniziale (frutto della generazione precoce delle ipotesi diagnostiche) ed alla motivazione esplicita di tutte le decisioni cliniche, rappresenta lo strumento ideale - oltre che per registrare le informazioni del paziente 56 – per formulare adeguati quesiti clinici.

	. liniage alouni esempl.
1: ' i with from	ienti nella pratica cunica. dicum comp
Tabella 3. I quesiti clinici più frequ	uenti nella pratica clinica: alcuni esempi.

Tabella 3. I quesiti clinici più frequer Tipo di quesito		Malattia/Condizione	Intervento/Esposizione	Evento
		Malattia/Condizione		Insufficienza renale
Eziologia		Artrite reumatoide Neurite ottica	FANS Tempo	Insorgenza di sclerosi multipla
Prognosi Diagnosi	Storia Esame fisico Indagini di laboratorio	Appendicite acuta BPCO	Caratteri del dolore Ascoltazione del torace Amilasi, lipasi TAC	Accuratezza diagnostica Accuratezza diagnostica Accuratezza diagnostica Accuratezza diagnostica
	Indagini strumentali	vs emorragico Epatite cronica HCV	α-interferon	Cirrosi epatica, mortalita
Terapia	Terapia Prevenzione	correlata Artrosi in trattamento con FANS	Misoprostolo	Lesioni gastrointestinali severe

# LA RICERCA DELLE EVIDENZE

Il medico che vuole trovare una risposta affidabile al proprio quesito deve (figura 1):

– decidere quale fonte d'informazione utilizzare,

generalmente una banca dati;

definire e perfezionare la strategia di ricerca;

– filtrare i risultati della ricerca.

Anche se discuteremo nel prossimo articolo di mezzi e strategie per ritrovare l'informazione biomedica clinicamente rilevante, vogliamo sottolineare che l'apparente complessità di questo step è conseguente a tre fattori strettamente correlati: la scarsa familiarità del medico con l'informatica, la mancata disponibilità nelle nostre strutture assistenziali dei moderni strumenti d'informazione e il costante progresso dell'industria informatica che determina una rapida obsolescenza di hardware e software.

# I NUOVI STRUMENTI EDITORIALI

La diffusione della EBM ha favorito lo sviluppo di nuovi strumenti editoriali che possono migliorare la comunicazione tra ricerca e pratica clinica.

Le pubblicazioni secondarie. ACP Journal Club è un supplemento bimestrale degli Annals of Internal Medicine che dal 1991 seleziona dalla letteratura biomedica articoli che, oltre a soddisfare rigidi criteri metodologici, rappresentano importanti progressi della medicina clinica 57; ogni articolo viene presentato come abstract strutturato ed accompagnato da un commento critico. Evidence-Based Medicine è una pubblicazione analoga lanciata nel 1995 58 che estende la "sorveglianza" della letteratura biomedica ad altri settori della medicina clinica (chirurgia, ostetricia e ginecologia, pediatria, psichiatria, medicina di base, salute pubblica).

Tutti gli abstract strutturati di ACP Journal Club e di Evidence-Based Medicine sono raccolti in Best Evidence <sup>59</sup> una pubblicazione elettronica che costituisce un'eccellente banca dati per la medicina clinica.

Tra la fine del 1997 e l'inizio del 1998 nuove pubblicazioni secondarie di settore compariranno nel panorama editoriale internazionale: Evidence-ba sed Cardiovascular Medicine, Evidence-basec Mental Health, Evidence-based Nursing, Evidence based Health Policy and Management.

<u>Le revisioni sistematiche e la Cochrane Collabe</u> ration. Senza voler entrare nei dettagli, ampiament discussi in recenti contributi 60,61, è indubbio che le re visioni sistematiche costituiscono un nuovo strumei to editoriale utile per la pratica clinica, la formazior permanente e le decisioni di politica sanitaria <sup>62</sup>.

A differenza di una revisione tradizionale, ur revisione sistematica è una vera ricerca scientifi con un protocollo che definisce un preciso obietti e descrive le fonti e i metodi utilizzati per ricerca selezionare e sintetizzare quantitativamente

studi primari.

La scienza delle revisioni sistematiche viene ( gi sostenuta dalla Cochrane Collaboration, un'or; nizzazione internazionale nata per «preparare, giornare e disseminare revisioni sistematiche de studi clinici controllati sugli effetti dell'assiste sanitaria e, laddove non sono disponibili studi cl ci controllati, revisioni sistematiche delle evide comunque esistenti 63».

Le linee-guida. Definite come «raccomandaz di comportamento clinico, prodotte attraverso processo sistematico, coerenti con le conoscenze rapporto costo/beneficio degli interventi sanitari assistere medici e pazienti nella scelta delle mod: di assistenza più appropriate in specifiche circos ze cliniche <sup>64</sup>», rappresentano un tentativo di cor trare un ampio volume di conoscenze scientifici un formato facilmente utilizzabile dal medico 44

Le varie istituzioni che si occupano della loro produzione – agenzie governative, società scientifiche, organizzazioni di technology assessment – garantiscono un adeguato livello metodologico per graduare la forza delle raccomandazioni cliniche in relazione al disegno degli studi clinici originali <sup>65</sup>, utilizzando spesso espliciti criteri evidence-based. Tuttavia, oltre ai problemi legati alla trasferibilità clinica delle linee-guida, la loro semplice diffusione non è sufficiente a modificare la pratica clinica ed il loro impatto sull'efficacia/efficienza dell'assistenza sanitaria è molto variabile <sup>66,67</sup>. Questo suggerisce che la ricerca in questo settore deve essere principalmente focalizzata sulle strategie di implementazione delle linee-guida <sup>68</sup>.

L'INTERPRETAZIONE CRITICA E L'APPLICAZIONE DELLE EVIDENZE AL PAZIENTE INDIVIDUALE

Questi aspetti, che costituiscono il "core" delle competenze per praticare la EBM, verranno presi in esame in articoli successivi.

## Dalla ricerca alla pratica clinica: gap e possibili soluzioni

Nell'articolato percorso che dalla produzione della ricerca conduce all'integrazione dei suoi risultati nelle decisioni cliniche, è possibile identificare numerosi gap (figura 2) e prospettare alcune possibili soluzioni.

Publication gap. Non tutta la ricerca prodotta viene pubblicata; in particolare, esiste uno scarso interesse di autori e editori a pubblicare studi con risultati negativi <sup>69</sup>. Soluzioni: la creazione di registri di RCT <sup>70</sup> ed iniziative quali la Medical Editors Trials Amnesty <sup>71</sup> – alla quale hanno aderito oltre 100 riviste internazionali – possono progressivamente colmare questo gap.

Intanto, chi si occupa della produzione di revisioni sistematiche, dovrebbe includervi anche gli

studi non pubblicati 72.

Retrievability gap. Consegue ai limiti delle banche dati biomediche. Soluzioni: alcune surrogate (strategie di ricerca che migliorano l'output della ricerca bibliografica <sup>73</sup>, revisioni sistematiche della Cochrane Collaboration che prevedono una ricerca manuale delle riviste, registri di RCT, etc), ma nessuna soluzione definitiva. Infatti è al momento utopistico pensare ad una banca dati che archivi tutta la produzione scientifica esistente e consenta di ritrovare le informazioni in base alla loro rilevanza clinica.

Relevance gap. Del volume complessivo della letteratura, una cospicua frazione non riguarda la medicina clinica. Soluzioni: uso dei filtri nelle ricerche bibliografiche; pubblicazioni secondarie e revisioni sistematiche.

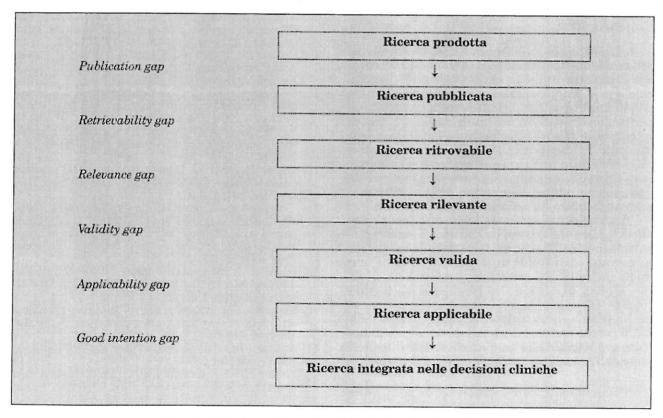


Figura 2. Dalla ricerca alla pratica clinica (da Muir Gray<sup>3</sup>, modificata).

Validity gap. Non tutta la ricerca rilevante è valida: questo richiede infatti che lo studio sia condotto rispettando una metodologia standardizzata. Soluzioni: sviluppare l'approccio critico, pubblicazioni

secondarie e revisioni sistematiche.

Applicability gap. La validità interna di uno studio si riferisce alla correttezza dei metodi, mentre la validità esterna o applicabilità clinica concerne la generalizzabilità dei suoi risultati: infatti molti studi metodologicamente corretti non sono applicabili alla pratica clinica. Soluzioni: sviluppare l'arte di applicare i risultati della ricerca al paziente indi-

viduale 74, RCTs di effectiveness\*.

Good intention gap. È l'inadeguatezza della buona volontà, che invalida la EBM se il medico non integra i risultati della ricerca nelle proprie decisioni. Ad esempio, in uno studio di Haynes e coll. 75, gli articoli ritrovati mediante ricerche MEDLINE modificavano le decisioni cliniche nel 1% dei casi! Soluzioni: considerato che la pratica clinica è difficilmente modificabile 76 perché regolata dalle esperienze formative universitarie e dei primi anni post-laurea, è necessario integrare la EBM nei programmi di formazione universitaria e specialistica 77. Questa è l'unica possibilità concreta per creare una nuova generazione di medici capaci di mettere in dubbio le proprie conoscenze in relazione ai risultati della ricerca che si rendono progressivamente disponibili 77 e per i quali la EBM non rappresenti un «nuovo modello di pratica clinica», ma si identifichi semplicemente con l'esercizio della "buona medicina".

# Conclusioni

A Horwitz, che definisce la EBM «literature-based medicine  $^{78}$ », Sackett replica che «la EBM nasce con il paziente e finisce con il paziente 52»: infatti, anche se è fondamentalmente basata sull'utilizzo della letteratura, non è sufficiente leggere articoli per praticare la EBM, ma bisogna essere capaci di integrare la pratica clinica con la formazione permanente. In altre parole il medico, oltre ad accedere alla letteratura quando l'assistenza al paziente genera un gap di conoscenze, deve essere capace e disponibile ad integrare i risultati della ricerca nelle proprie decisioni, modificando la pratica clinica 79.

Tuttavia, i più accesi conservatori della professione medica etichettano la EBM come «la dilagante tendenza del momento, sostenuta da un gruppo di giovani competenti in scienze numeriche, che vuole sminuire la performance professionale di clinici esperti, utilizzando un gergo epidemiologico e finezze statistiche 80». Ma è possibile – come sostiene Liberati 7 – che costoro siano «infastiditi dalla EBM perchè costituisce un sistema di regole troppo intrusivo rispetto alla tanto rassicurante libertà offerta dall'autonomia professionale del medico»?

Se è sempre vero che il medico deve agire secondo scienza e coscienza, noi crediamo che nell'era della rivoluzione elettronica dei mezzi d'aggiornamento, la EBM rappresenta solo una proposta concreta e razionale per utilizzare la scienza correntemente disponibile.

# Bibliografia

1. Mulrow CD. Rationale for systematic reviews. BMJ

2. Deykin D, Haines A. Promoting the use of research findings. In: Peckham M & Smith R. Scientific basis of health service. London: BMJ Publishing Group

3. Muir Gray JA. Evidence-based Healthcare. How to make health policy and management decisions. Lon-

don: Churchill Livingstone 1997.

4. Kassirer JP. The next transformation in the delivery of health care. N Engl J Med 1995; 332: 52-4

Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based Medicine: a new approach to teaching the practice of medicine. JAMA 1992; 268: 2420

Cartabellotta A, Montalto G, Notarbartolo A, per i Gruppo Italiano per la Medicina Basata sulle Evi denze - GIMBE. La medicina basata sulle evidenze emerge un nuovo modello di pratica clinica. Ann ! Med Int 1996; 11: 288-94.

7. Liberati A. La medicina delle prove di efficacia: ut lità e limiti della evidence-based medicine.Roma:

Pensiero Scientifico Editore 1997: 3-17.

8. Cohen L. McMaster's pioneer in evidence-based m dicine now spreading his message in England. C Med Assoc J 1996; 154: 388-90.

9. Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JAM, Hayr RB, Richardson WS. Evidence-based medicine: wh it is and what it isn't. BMJ 1996; 312: 71-2.

10. Haynes RB, Hayward RS, Lomas J. Bridges betwe health care research evidence and clinical practic Am Med Inf Assoc 1995; 2: 342-50.

11. Carrington Reid M, Lachs MS, Feinstein AR. Us methodological standards in diagnostic test res ch. JAMA 1995; 274: 645-51

12. Ray WA, Griffin MR, Avorn J. Evaluating drugs ε their approval for clinical use. N Engl J Med 1

13. Logan RL, Scott PJ. Uncertainty in clinical prac implication for quality and costs of health care.

cet 1996; 347: 595-8.

Cartabellotta A, per il Gruppo Italiano per la I cina Basata sulle Evidenze - GIMBE. La med basata sulle evidenze: la risposta culturale al r sistema di finanziamento degli ospedali. Epid Prev 1996; 20: 301-3.

15. Marshall J. The impact of hospital library on cl decision making: the Rochester Study. Bull M

brary Assoc 1992; 80: 169-78.

16. Klein M et al. Effects of online literature sea on lenght of stay and patient care costs. Aca 1994; 69: 489-95.

17. Altmann DG. The scandal of poor medical res BMJ 1994; 308: 283-4.

18. Naylor CD. Grey zones of clinical practice; some to evidence-based medicine. Lancet 1995; 345:

19. Knottnerus JA, JD Geert. Medicine based ev a prerequisite for Evidence-based Medicin-1997; 315: 1417-9.

<sup>\*</sup>Gli Anglosassoni utilizzano due termini per descrivere l'efficacia: efficacy è l'efficacia ottenuta in condizioni ideali, come ad esempio in un RCT, effectiveness è l'efficacia in condizioni reali, come nella pratica clinica.

- Cartabellotta A, per il Gruppo Italiano per la Medicina Basata sulle Evidenze GIMBE. Verso un'assistenza sanitaria basata sulle evidenze scientifiche: strumenti, competenze, ostacoli. Rec Prog Med 1997; 88: 435-8.
- Haynes RB. Loose connections between peer-reviewed clinical journals and clinical practice. Ann Intern Med 1990; 113: 724-8
- Kassirer JP, Campion EW. Peer review. Crude and understudied, but indispensable. JAMA 1994; 272: 96-7
- Rovers JP, Janosik JE, Souney PF. Crossover comparison of drug information online database vendors: Dialog and MEDLARS. Ann Pharmacoth 1993; 27: 634-9.
- Dickersin K, Scherer R, Lefebre C. Identifying relevant studies for systematic review. BMJ 1994; 309: 1286-91.
- 25. Weed LL. New connection between medical knowledge and patient care. BMJ 1997; 315: 231-5.
- 26. Haynes RB, McKibbon KA, Fitzgerald D, et al. How to keep up with the medical literature. How to store and retrieve articles worth keeping. Ann Intern Med 1986; 105: 978-84.
- Smith R. What clinical information do doctor need? BMJ 1996; 313: 1062-8.
- Stinson ER, Mueller DA. Survey of health professionals' information habits and needs. JAMA 1980; 243: 140-3.
- 29. Williamson JW, German PS, Weiss R, Skinner EA, Bowes F. Health science information management and continuing education of physicians: a survey of US primary care practitioners and their opinion leaders. Ann Intern Med 1989; 110: 151-60.
- Antman EM, Lau J, Kupelnick B, Mosteller F, Chalmers TC. A comparison of results of metaanalyses of randomized control trials and recommendations of experts. JAMA 1992; 268: 240-8.
- 31. Stross JK, Harlan WR. The dissemination of new medical information. JAMA 1979; 241: 2662-4.
- 32. Yusuf S, Collinis R, Peto R et al. Intravenous and intracoronary fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: overview of results on mortality, reinfarction and side effects from 33 randomized trials. Eur Heart J 1985; 6: 556-85.
- Pentecost BL. Myocardial infarction. In: Weatherall DJ, Ledingham JGG, Warrel DA, eds. Oxford Textbook of Medicine, 2nd ed. Oxford: Oxford University Press 1987.
- 34. Cappello M, Vizzini G, Puleo A, Pagliaro L. L'integrazione della conoscenza per la soluzione di problemi clinici. MEDIC 1994; 2: 191-200.
- Hersh WR. Information retrieval. A health care perspective. New York: Springer 1996.
- Curley SP, Connelly DP, Rich EC. Physicians' use of medical knowledge resources: preliminary theoretical framework and findings. Med Decis Making 1990; 10: 231-41.
- 37. Mulrow CD. The medical review article: state of science. Ann Intern Med 1987; 106: 485-88.
- Mulrow CD, Cook DJ, Davidoff F. Systematic reviews: critical links in the great chain of evidence. Ann Intern Med 1997; 126: 389-91.
- 39. Pagliaro L, Cappello M, Malizia G, Puleo A, Vizzini G. La medicina delle prove di efficacia nell'assistenza al paziente individuale. In: Liberati A. La medicina delle prove di efficacia: utilità e limiti della Evidence-based Medicine. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore 1997: 33-56. Cfr. anche: Pagliaro L. La medi-

- cina basata sull'evidenza. Rec Prog Med 1998; 89: 109-113.
- 40. Rothwell PM. Can overall results of clinical trials be applied to all patients? Lancet 1995; 345: 1616-9
- 41. Schellevis FG, Velden J vd, Lisdonk E vd, van Eijk J ThM, van Weel C. Comorbidity of chronic diseases in general practice. J Clin Epidemiol 1993; 46: 469-73.
- 42. Bugeja G, Kumar A, Banerjee AK. Exclusion of elderly people from clinical research: a descriptive study of published reports. BMJ 1997; 315: 1059.
- Gurwitz JH, Col NF, Avorn J. The exclusion of the elderly and women from clinical trials in acute myocardial infarction. JAMA 1992; 268: 1417-22.
- 44. Grilli R, Penna A, Liberati A. Migliorare la pratica clinica: come promuovere ed implementare linee-guida. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore 1995.
- Fleming TR, DeMets DL. Surrogate end points in clinical trials: are we being mislead? Ann Intern Med 1996; 125: 605-13.
- 46. Cartabellotta A, Notarbartolo A, per il Gruppo Italiano per la Medicina Basata sulle Evidenze GIM-BE. Come misurare l'efficacia degli interventi preventivi. Epidemiol Prev 1997; 21: 174-9.
- Shaughnessy AF, Slawson DC, Bennet JH. Becoming an information master: a guidebook in the medical information jungle. J Fam Pract 1994; 39: 489-99.
- Slawson DC, Shaughnessy AF. Obtaining useful information from expert based resources. BMJ 1997; 314: 947-9.
- Oxman AD, Sackett DL, Guyatt GH, for the Evidence-Based Medicine Working Group. Users' guides to the medical literature. I. How to get started. JAMA 1993; 270: 2093-5.
- 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.
- 51 Haynes RB, McKibbon KA, Fitzgerald D, et al. How to keep up with the medical literature. Using the literature to solve clinical problems Ann Intern Med 1986; 105: 636-40.
- Sackett DL, et al. Evidence-based Medicine. How to practice and teach EBM. London: Churchill Livingstone 1996.
- 53. Covell DG, Uman GC, Manning PR. Information needs in office practice: are they being met? Ann Intern Med 1985; 103: 596-9.
- 54. Richardson WS, Wilson MC, Nishikawa J, Hayward RSA. The well-built clinical question: a key to evidence-based decisions. [Editorial] ACP J Club 1995; Nov/Dec: A-12. Ann Intern Med: 123, suppl 3.
- Cappello M, Vizzini G, Puleo A, Pagliaro L. L'integrazione della conoscenza per la soluzione di problemi clinici. MEDIC 1994; 2: 191-200.
- 56. Cartabellotta A, Montalto G, Notarbartolo A, per il Gruppo Italiano per la Medicina Basata sulle Evidenze - GIMBE. Efficacia ed efficienza dell'assistenza sanitaria tra vecchie e nuove metodologie: la medicina basata sulle evidenze. MEDIC 1996; 4: 209-13.
- 57. Haynes RB. ACP Journal Club modus operandi. [Editorial] ACP J Club 1991; Nov-Dec: A14. Ann Intern Med. vol 115, suppl 3).
- 58. Davidoff F, Haynes B, Sackett D, Smith R.. Evidence based Medicine. BMJ 1995; 310: 1085-6.
- 59. Sackett DL....So little time, and... Evidence-based Medicine [EBM Notebook]. 1997; 2:39.

60. Mulrow CD, Cook DJ, Davidoff F. Systematic Reviews: critical links in the great chain of evidence. Ann Intern Med 1997; 126: 389-91.

61. Egger M, Smith GD. Meta-analysis: potential and

promise. BMJ 1997; 315: 1371-4. 62. Cartabellotta A, Minella C, Bevilacqua L, per il Gruppo Italiano per la Medicina Basata sulle Evidenze - GIMBE. Le revisioni sistematiche: un nuovo strumento per la pratica clinica, la formazione permanente e le decisioni di politica sanitaria. Recenti Prog Med 1998; 89: (in corso di stampa).

63. Chalmers I. The Cochrane Collaboration: preparing, maintaning, and disseminating systematic reviews of the effects of health care. Ann NY Acad Sci 1993;

64. Institute of Medicine. Guidelines for clinical practice: From Development to Use. Washington: National

65. Cartabellotta A, Montalto G, Notarbartolo A, per il Academic Press 1992. Gruppo Italiano per la Medicina Basata sulle Evidenze - GIMBE. Livelli di evidenza scientifica e forza delle raccomandazioni cliniche: dai trials alle linee-guida. Rec Prog Med 1997; 88: 342-7.

66. Worral G, Chaulk P, Freake D. The effects of clinical practice guidelines on patients outcomes in primary care: a systematic reviews. Can Med Assoc J 1997;

67. Grimshaw JM, Russel IT. Effects of clinical guidelines on medical practice: a systematic reviews of rigorous evaluation. Lancet 1993; 342; 1317-22.

68. Hayward RSA. Clinical practice guidelines on trial.

Can Med Assoc J 1997; 156: 1725-7.

69. Easterbrook PJ, Berlin JA, Gopalan R, Mattews DR. Publication bias in medical research. Lancet 1991;

70. Dickersin K. Why register clinical trials?--Revisited. Control Clin Trials 1992; 13: 170-7.

71. Horton R. Medical Editors Trial Amnesty. Lancet

72. Cook DJ, Guyatt GH, Ryan G, Clifton J, Buckingham L, Willan A, McIlroy W, Oxman AD. Should unpublished data be included in meta-analyses? Current convictions and controversies. JAMA 1993;

73. Haynes RB, Wilczynski NL, McKibbon KA, Walker CJ, Sinclair JC. Developing optimal search strategies for detecting clinically sound studies in MEDLI-

NE. J Am Med Inform Assoc 1994; 1: 44758.

74. Kenny NP. Does good science make good medicine? Incorporating evidence into practice is complicaded by fact that clinical practice is as much art as science. Can Med Assoc J 1997; 157: 336.

75. Haynes RB, Johnson ME, McKibbon KA, Walker CJ. A randomized controlled trial of a program to for enhance clinical use of MEDLINE. Online J Curr

Clin Trials 1993; document No. 56. 76. Davis DA, Thomson MA, Oxman AD, Haynes RB. Changing physicians performance: a systematic review of the effect of continuing medical education strategies. JAMA 1995; 274: 700-5.
77. Association of Professors of Medicine. Evidence-ba-

sed Medicine: a powerful educational tool for clerkship education. Am J Med 1997; 102: 427-32.

78. Shuchman M. Evidence-based Medicine debated.

Lancet 1996; 347: 1396. 79. Haynes RB, Sackett DL, Gray JM, Cook DJ, Guyatt GH. Transferring evidence from research into practice: 1. The role of clinical care research evidence in clinical decisions [Editorial]. ACP J Club 1996; 125

Greenhalgh T. How to read a paper. London: BMJ

Publishing Group, 1997: 3.

Indirizzo per la corrispondenza: Dott. Antonino Cartabellotta Passaggio Leonardo da Vinci, 16 - 90145 Palermo Telefax: 091-407153 e-mail: gimbe@gimbe.org Internet: http://www.gimbe.org