

DALLA EVIDENZA ALLA PRATICA: UN PERCORSO DIFFICILE MA NON IMPOSSIBILE

G. Quintaliani¹, E. Lenci², G. Ferrara¹, G. Gentile¹

¹ S.C. Nefrologia e Dialisi, Ospedale S.M. Misericordia, Perugia

² Fondazione Salvatore Maugeri, Veruno (NO)

From evidence to practice: a difficult but not impossible itinerary

In recent years, evidence-based medicine (EBM) has acquired its own dignity and cultural identity, and increasing importance. EBM helps doctors understand that the uncertainties of medicine must be analyzed quantitatively in order to rationalize and systematize the information gathered from clinical observation; on the other hand, it provides them with suitable instruments to estimate the performance of diagnostic tests and the efficacy of drugs. One of the main merits of EBM has been the progressive spread of randomized controlled trials as the gold standard for evaluating the effectiveness of treatments. EBM's primary objectives can be summarized by the following points:

- 1) *To transform the physicians' need for information into questions that may be answered (ie, formulate the questions);*
- 2) *To find in an as efficient way as possible the best evidence to answer these questions;*
- 3) *To critically evaluate the evidence obtained (ie, assign a weight to it) in order to determine its validity (ie, its approximation to the truth) and its usefulness (ie, its concrete clinical applicability);*
- 4) *To introduce into clinical practice the conclusions drawn from the results;*
- 5) *To estimate individual physicians' performance (ie, one's own conduct and efficiency).*

EBM's advantages are not only that physicians have acquired a method to search for the right evidence and to apply diagnostic and therapeutic procedures, but, more importantly, that it has provided them with the only tool for true quality improvement, namely the critical appraisal of their own work. Unfortunately, the latter is too often based on a different type of EBM: Eminence-Based Medicine. (G Ital Nefrol 2007; 24: (Suppl. S38) S49-54)

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Evidence-based medicine, EBM, Effectiveness of treatments, Clinical practice

PAROLE CHIAVE:

Medicina basata sulle evidenze, EBM, Efficacia terapeutica, Pratica clinica

✉ Indirizzo degli Autori:

Dr. Giuseppe Quintaliani
Dirigente Medico
S.C. Nefrologia e Dialisi
Ospedale S.M. Misericordia
San'Andrea delle Fratte
06100 Perugia
e-mail: quintaliani@yahoo.it

LA STORIA

La EBM (*Evidence Based Medicine*), che nel corso di questi anni ha acquisito una propria dignità ed identità culturale oltre ad una sempre maggior importanza, viene presentata ufficialmente nel 1992 su *JAMA* (1), anche se in realtà il primo accenno viene fatto su "*ACP Journal*" nel 1991 (2). Nel 1972 Archibald Cochrane, un epidemiologo inglese, scrisse il libro intitolato "*Effectiveness and efficiency in Medicine. Random reflections on health service*" (3), che ha lasciato una traccia profonda nella storia della medicina. Egli scriveva: "è causa di grande preoccupazione constatare come la professione medica non abbia saputo organizzare un sistema in grado di rendere disponibili e

costantemente aggiornate delle revisioni critiche sugli effetti dell'assistenza sanitaria". In altre parole Cochrane, consapevole della limitatezza delle risorse economiche (già nel 1972!!!!), suggeriva di rendere disponibili per tutti i pazienti solo gli interventi sanitari di documentata efficacia. Nel 1981 i ricercatori della "*McMaster Medical School*" in Canada pubblicavano "*How to read clinical journals*" (4), una rassegna sulle strategie di approccio critico alla letteratura biomedica. Questa serie di articoli, tradotta in sette lingue, è una delle raccolte più ristampate nella storia della letteratura biomedica. Nel 1986 l'attenzione si sposta progressivamente da "come leggere la letteratura biomedica" a "come utilizzare la letteratura biomedica per risolvere i problemi clinici" (5).

Nel 1993 viene fondata la "Cochrane Collaboration", un network Internazionale finalizzato a "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".

Nel 1995 Sackett (6) chiarisce cosa si intende per EBM e i suoi modelli di applicazione. Il punto centrale è che la EBM è uno strumento, un nuovo modo di affrontare la clinica e di risolvere i problemi connessi alla diagnosi ed alla terapia ponendo al centro di tutto il processo e il paziente con i suoi bisogni e le sue peculiarità.

USO DELL'EBM

L'EBM viene incontro al medico consentendogli da una parte di comprendere che le incertezze della medicina devono essere analizzate quantitativamente per razionalizzare e sistematizzare le informazioni scaturite dall'osservazione clinica; dall'altro gli fornisce strumenti idonei per valutare la performance di test diagnostici, spesso non adeguatamente testati (7), e l'efficacia dei farmaci, spesso dubbia o addirittura non documentata (8).

La logica e le strategie dell'epidemiologia clinica sono descritte da Sackett, che definisce l'EBM come "l'uso giudizioso, coscienzioso ed esplicito della migliore evidenza disponibile nel prendere decisioni relative alla cura di singoli pazienti" (9) ed inoltre aggiunge che "occorre integrare l'esperienza clinica individuale con la ricerca sistematica della migliore evidenza clinica esterna disponibile".

L'EBM ha avuto la sua più precipua affermazione con la progressiva diffusione degli studi clinici controllati (*Randomized Controlled Trials*, RCTs) come standard di riferimento per valutare l'efficacia di un trattamento. Dagli anni '70, quando le revisioni sistematiche erano una rarità (10), sino alla realtà odierna, dove è virtualmente accettato che nessuna procedura diagnostica o terapeutica possa essere utilizzata nella pratica clinica senza una dimostrazione di efficacia in un RCT, (11) tali revisioni (12) si sono progressivamente affermate come necessarie per sintetizzare i risultati di RCT differenti. Ciò perché in alcune situazioni questi ultimi non sono conclusivi, o sono discordanti, circa l'efficacia di un trattamento.

GLI OBIETTIVI FONDAMENTALI DELL'EVIDENCE-BASED MEDICINE

Gli obiettivi possono essere paragonati ad una vera e propria strategia sia di ricerca dell'evidenza che della implementazione e valutazione dei risultati e possono essere riassunti dai seguenti punti (9):

Search	Most Recent Queries	Time	Result
#11	Search diet dialysis	16:43:36	2136
#3	Search #1 AND #2	16:31:52	419
#7	Search #1 AND #2 Limits: published in the last 2 years, Randomized Controlled Trial	16:24:53	2
#6	Search #1 AND #2 Limits: published in the last 2 years, Review	16:24:28	6
#5	Search #1 AND #2 Limits: published in the last 2 years, Meta-Analysis, Practice Guideline, Review	16:24:07	6
#4	Search #1 AND #2 Limits: Meta-Analysis, Practice Guideline, Review	16:22:33	77
#1	Search "Renal Dialysis" [MeSH]	16:19:16	65807
#2	Search "diet therapy" [Subheading]	16:18:58	25930

Fig. 1 - Una strategia di ricerca in PubMed sulla nutrizione in dialisi.

1) Trasformare il bisogno di informazioni del medico in quesiti che possano avere una risposta (cioè, formulare le domande). È questo uno dei punti più importanti, in quanto la trasformazione in quesito strutturato di un quesito clinico richiede una certa esperienza e familiarità con gli operatori booleani e con la logica dell'insiemistica. È necessario quindi che il medico si eserciti nella formulazione di quesiti, derivanti dalla esigenza clinica, che possano essere trasformati in strategie di ricerca (13), affrontabili con i nuovi sistemi informatici di "data retrieval".

2) Reperire, con il massimo di efficienza, le migliori evidenze con cui rispondere a tali domande - sia che provengano dall'esame obiettivo, dagli esami di laboratorio, dalla letteratura medica, o da altre fonti. Nella pratica della EBM il medico deve essere capace, in risposta ai quesiti originati dall'incontro con il paziente, di ritrovare nella letteratura biomedica le migliori evidenze disponibili (Fig. 1).

In realtà, nella pratica clinica quotidiana, l'accesso alle fonti di informazione biomedica e la loro valutazione critica sono ostacolati da diversi fattori (14):

- limitate disponibilità di tempo per l'aggiornamento;
- volume dell'informazione: oltre due milioni di articoli sono pubblicati annualmente in più di 20000 riviste (15), con un ritmo di espansione annuo del 6-7%;
- disseminazione dell'informazione: gli articoli che riguardano un determinato problema sono pubblicati in riviste ed in annate diverse (16);
- difficoltà a reperire le informazioni clinicamente utili: molti studi infatti non riguardano la medicina clinica, ma sono messaggi tra ricercatori (17);
- qualità dell'informazione: la regola del "publish or perish" fa sì che una corretta metodologia sia limitata solo a pochi studi, per cui buona parte della produzione scientifica, anche su riviste autorevoli, risulta poco affidabile per decisioni cliniche (18);
- i mezzi utilizzati per la ricerca bibliografica non

sono infallibili: ad esempio numerosi studi clinici controllati non sono reperibili con la MEDLINE nemmeno dagli esperti (19);

- la formazione universitaria non fornisce competenze specifiche per la ricerca e l'approccio critico alla letteratura biomedica (20).

È ben conosciuta da chiunque si sia avvicinato alla ricerca biomedica sia la perdita di tempo e di motivazione in cui si può incorrere, sia la difficoltà a raggiungere i livelli base necessari per trovare, apprezzare criticamente e sintetizzare le informazioni, passaggio obbligato per integrare i risultati degli studi nella pratica. A volte le conclusioni dei singoli articoli sono conflittuali tra loro o confondenti. Soprattutto, la letteratura medica è poco maneggevole, disorganizzata e piena di errori. La maggior parte delle ricerche pubblicate nei giornali di medicina è realizzata troppo superficialmente o è poco rilevante per l'impiego nella pratica clinica. In un recente studio più del 95% degli articoli delle riviste mediche non raggiungeva gli standard minimi di qualità e rilevanza clinica. Un'adeguata ricerca su un problema rilevante è spesso analizzata o presentata in maniera troppo ostica per essere applicata nella pratica clinica. Per tale motivo, avviene spesso che le migliori ricerche vengano ignorate. Evidenze utili e tempestive derivanti dalla letteratura biomedica possono essere componenti importanti del processo decisionale clinico.

Fortunatamente sono emersi diversi e potenti metodi in grado di favorire l'interpretazione e l'applicazione dei risultati della ricerca. A questo proposito è particolarmente promettente l'uso delle revisioni sistematiche. Tali revisioni sono brevi riassunti dei migliori risultati disponibili, indirizzano su definiti quesiti clinici ed usano metodi espliciti e rigorosi per identificare, apprezzare criticamente e sintetizzare importanti studi. Le componenti essenziali di una revisione sistematica sono la Popolazione dei pazienti/soggetti, gli Interventi (confrontando una o più alternative), il Comparatore (placebo, ecc.), gli Outcome (quantitativi o qualitativi) e lo Study design (PICOS). Le revisioni, quindi, cercano di aggregare ed esaminare tutti gli studi disponibili di alta qualità in relazione con il quesito clinico. Alcuni quesiti assistenziali possono avere lo scopo di esplorare l'efficacia (può funzionare in condizioni ideali?), l'effectiveness (può funzionare in condizioni di routine?) o l'efficienza (il bilancio tra risorse impiegate e risultati ottenuti rappresenta un buon investimento?) di un determinato intervento (ad esempio, terapeutico). La realizzazione di una revisione sistematica ha alla sua base numerose importanti motivazioni: considerare studi che danno risultati contrastanti, evitare l'abbandono prematuro di tecnologie potenzialmente promettenti, riorientare il modo con cui la ricerca è stata condotta in un determinato settore e rendere maggiormente informate le decisioni di politica sanitaria. Nonostante dal-

l'esterno possa sembrare facile produrre una revisione sistematica di alta qualità, esso è estremamente arduo ed impegnativo. Comprendere quanto sia difficile questo compito dovrebbe essere rassicurante per chi si è sentito a volte frustrato dall'apparente incapacità di essere informato ed aggiornato. I concetti e le tecniche coinvolte sono sottili e complessi (21).

Le revisioni sistematiche possono aiutare i medici a stare al passo con i tempi riassumendo le evidenze scientifiche ed aiutando a spiegare le differenze tra i vari studi sulle stesse questioni. Il numero di revisioni pubblicate annualmente è aumentato nell'ultima decade di almeno 500 volte. Non è raro reperire oggi più di una recensione sullo stesso quesito terapeutico, o perlomeno simile.

Perciò le revisioni possono aiutare ad essere costantemente aggiornate. Le revisioni possono definire il confine tra il noto e l'ignoto, evitare la scarsa conoscenza di ciò che è stato provato, o ancora, creare conclusioni più precise, potenti e convincenti (22). Ne è un esempio la recente revisione sugli effetti benefici della restrizione dietetica di proteine nella progressione delle malattie renali, diabetiche e non diabetiche. Inoltre le revisioni aiutano ad indicare quali risultati possono essere applicati a determinati sottogruppi di pazienti. Tuttavia, le revisioni possono aiutare, ma mai rimpiazzare il ragionamento clinico.

Le evidenze possono portare ad una cattiva pratica clinica se applicate in maniera acritica, visti gli errori presenti nella letteratura biomedica (23).

Grazie alla collaborazione della *Cochrane* (24) e di altre fonti ad esempio "*Bandolier* (25), *ACP Journal*", ecc., le revisioni sistematiche di buona qualità sono disponibili ormai per molte aree specialistiche della medicina; esse sono disponibili in una libreria della *Cochrane* su CD Rom (26) e su Internet (27). La libreria *Cochrane* è il primo prodotto di questa collaborazione fatto su larga scala ed a carattere multidisciplinare. È aggiornata ogni trimestre ed è in continua espansione.

Negli ultimi anni sono state pubblicate numerose serie di articoli per insegnare a consultare, valutare criticamente ed interpretare la letteratura medica, ma anche volti ad insegnare il suo impiego per la risoluzione dei problemi clinici (28). Si è proceduto all'articolazione dell'*abstract* strutturato come strumento editoriale per identificare e valutare più rapidamente gli elementi di un articolo originale, di una *review*, di una Linea Guida (29-31).

A tale scopo, alcune organizzazioni sanitarie che si occupano di EBM (tra cui il prestigioso *Centre for Evidence-Based Medicine di Oxford*) (32), hanno stilato una piramide dell'evidenza che ci permette di sapere quale affidabilità hanno gli articoli che selezioniamo per la nostra ricerca (33-35). Vengono presi in consi-

derazione i livelli di evidenza per la terapia, la prognosi, la diagnosi differenziale e l'analisi economica.

Infatti, le revisioni tradizionali - o narrative - non costituiscono uno strumento obiettivo per provare l'efficacia di interventi diagnostico-terapeutici, sia perché riflettono solo l'opinione/esperienza di chi le redige, sia perché la selezione delle evidenze scientifiche non è mai sistematica né segue criteri espliciti. Tali carenze metodologiche contribuiscono sia a ritardare la diffusione di forme di assistenza efficaci, sia a perpetuare l'uso di procedure inefficaci o addirittura dannose (36).

Sono comparse pubblicazioni secondarie (non contengono articoli originali, ma "filtrano" secondo criteri *evidence-based* un considerevole volume di letteratura, offrendo un agevole e qualificato strumento di "sorveglianza"), come *ACP Journal Club* (37, 38) ed *Evidence-Based Medicine*, dove il comitato editoriale si occupa di selezionare articoli di rilevanza clinica che rispondono a standard metodologici predefiniti e di sintetizzarli in un *abstract* strutturato e commentato da esperti.

L'EBM ha avuto un'ulteriore diffusione con il progressivo interesse per le Linee Guida, intese come "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" (Piano Nazionale Linee Guida) (39).

3) Valutare criticamente le evidenze reperite (cioè assegnare loro un peso) per determinarne la validità (cioè la loro approssimazione alla verità) e l'utilità (cioè la loro concreta applicabilità clinica). A questa fase appartiene la conoscenza della statistica e della probabilità. È oltre lo scopo di questo articolo soffermarsi sui concetti di probabilità in medicina, ma è indubbio che l'approccio probabilistico alla diagnosi deve essere conosciuto in profondità. Concetti come sensibilità, specificità, *likelihood ratio*, probabilità a priori e posteriori devono entrare a far parte pienamente del bagaglio culturale del medico. A titolo di esempio riportiamo le conclusioni di un lavoro sulla creatinina e *clearance* della creatinina (40).

4) Trasferire nella pratica clinica le conclusioni tratte dai risultati.

I fattori che ostacolano i cambiamenti nella pratica clinica e la scelta e l'applicazione delle strategie di implementazione ed applicazione dei risultati della ricerca, sono numerosi e di vario tipo: culturale, relativi alle abitudini/convinzioni personali del medico, ma anche di tipo organizzativo, sociale, economico o medico legale (41). Questa fase comporta la scelta e l'applicazione di strategie volte a favorire il cambiamento dei comportamenti clinici secondo i risultati della ricerca (42). Tale scelta non può e non deve basarsi sull'improvvisazione o sulle opinioni, ma necessariamente sulle evidenze pro-

dotte dalla ricerca scientifica in questo campo. Anche in questo caso possiamo avvalerci dell'EBM prendendo in considerazione gli studi pubblicati dalla *Cochrane* (43) sull'implementazione degli strumenti più efficaci (44). In merito all'educazione medica continua gli interventi più efficaci si sono rivelati: la visita di un esperto a clinici medici nel loro ambiente di lavoro, finalizzata a fornire informazioni utili al cambiamento (45); la diffusione delle raccomandazioni tramite un esperto che opera nello stesso ambiente di lavoro ed a cui vengono riconosciuti prestigio ed autorevolezza e quindi la capacità di influenzare i comportamenti; gli interventi consistenti nell'uso di sistemi di richiamo per "ricordare" al professionista i comportamenti clinici specifici più appropriati per i singoli casi.

Al contrario, le conferenze tradizionali hanno dimostrato un impatto trascurabile nel modificare la pratica clinica.

Per quanto concerne la diffusione ed implementazione delle Linee Guida, sono state selezionate 9 revisioni sistematiche riguardanti gli studi relativi a tali aspetti.

I risultati documentano anzitutto che Linee Guida elaborate ed implementate in maniera adeguata sono in grado di produrre cambiamenti significativi. Infatti, una revisione sistematica di studi, in maggioranza controllati, volti ad analizzare l'effetto della diffusione ed implementazione di Linee Guida sul tasso di adesione dei medici e sull'efficacia dei loro interventi, ha dimostrato che nella maggioranza degli studi si aveva un significativo incremento nel tasso di adesione alle Linee Guida ed anche un miglioramento significativo degli "outcomes" clinici (46).

Le Linee Guida che hanno maggiori probabilità di essere efficaci sono quelle elaborate considerando anche la realtà locale in cui dovranno essere applicate e quelle espresse in raccomandazioni semplici (47).

Relativamente alle modalità di implementazione, gli interventi dimostratisi più efficaci sono quelli attivi (48), tra cui quelli con utilizzo di richiami specifici mediati dai pazienti e quelli compositi (cioè costituiti da più strategie di intervento), mentre la sola diffusione di materiale cartaceo non ha alcun effetto o comunque solo effetti di scarsa entità sui comportamenti decisionali.

In sintesi, per migliorare le attività di prevenzione le strategie complesse (49) sono risultate più efficaci delle strategie singole e, tra queste ultime, i sistemi di richiamo informativo (*reminders*) e di monitoraggio dell'attività del medico con ritorno dell'informazione (*audit e feed-back*) sono quelli associati a risultati positivi.

5) Valutare le proprie prestazioni (cioè il proprio comportamento e la propria efficienza).

Pur essendo il punto finale è un momento fondamentale della pratica clinica. È molto simile al processo "PDCA di Deming" ed in comune con esso ha la finalità di controllare quanto si è ottenuto, se quello che si è ottenuto è

congruente a quanto ci si era prefisso e se eventualmente è necessario cambiare per migliorare. È necessario quindi possedere nozioni di autovalutazione e di analisi dei processi con misurazione di *outcome* ed *output*. Alcune Società Scientifiche hanno iniziato ad implementare meccanismi di misura basati sull'autovalutazione (la SIN ha iniziato il processo di accreditamento di eccellenza), che dovrebbero aiutare i sanitari a misurarsi con procedure in grado di fornire spinte al miglioramento. Un altro strumento è l'*audit* clinico, che si definisce come: "esame attento dei dati raccolti nella pratica clinica routinaria, allo scopo di identificare aspetti possibili di miglioramento in termini di efficienza ed efficacia" (glossario regione Toscana 1/2/2000, N. 30).

CONCLUSIONI

Citando Sackett, si può definire quali sono i limiti dell'EBM? Esistono delle limitazioni che sono specifiche nella pratica dell'EBM (50). Prima di tutto, la necessità di sviluppare nuove abilità di ricerca e di valutazione critica può essere scoraggiante, sebbene (come già evidenziato precedentemente) l'assistenza basata sull'evidenza possa ancora essere applicata se solo il medico è stato informato e diretto verso risorse pre-valutate. Inoltre, i medici impegnati hanno poco tempo per imparare ed applicare queste nuove abilità, e le risorse necessarie per accedere istantaneamente all'evidenza sono spesso tristemente inadeguate in ambito clinico. Infine, la dimostrazione che l'EBM "funziona" richiede tempo. Deve essere chiaro comunque che non è né un libro di ricette (51) né uno strumento per ottenere dei risultati economicamente efficaci. È vero invece che un medico poco informato e preparato è forse una delle cause di incremento della spesa sanitaria, soprattutto per ciò che riguarda le prescrizioni diagnostiche e terapeutiche.

I vantaggi dell'EBM sono invece rappresentati dal fatto che i medici apprendono un metodo, sia per la ricerca dell'evidenza, sia per l'applicazione di procedure diagnostiche o terapeutiche ma, soprattutto, per ottenere l'unico strumento per il vero miglioramento della qualità, ovvero la valutazione critica del proprio operato, che troppo spesso si fonda invece, purtroppo,

su un altro tipo di EBM la "Eminence Based Medicine", cioè l'autoreferenzialità.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

RIASSUNTO

La EBM (Evidence Based Medicine) nel corso di questi anni ha acquisito una propria dignità ed identità culturale, nonché una sempre maggiore importanza.

L'EBM viene incontro al medico consentendogli da una parte di comprendere che le incertezze della medicina devono essere analizzate quantitativamente per razionalizzare e sistematizzare le informazioni scaturite dall'osservazione clinica; dall'altro gli fornisce strumenti idonei per valutare la performance di test diagnostici, e l'efficacia dei farmaci.

L'EBM ha avuto la sua più precipua affermazione con la progressiva diffusione degli studi clinici controllati (Randomized Controlled Trials, RCTs) come standard di riferimento per valutare l'efficacia di un trattamento.

Gli obiettivi fondamentali dell'EBM possono essere riassunti dai seguenti punti:

1) Trasformare il bisogno di informazioni del medico in quesiti che possano avere una risposta (cioè, formulare le domande).

2) Reperire, con il massimo di efficienza, le migliori evidenze con cui rispondere a tali domande.

3) assegnare loro un peso) per determinarne la validità (cioè la loro approssimazione alla verità) e l'utilità (cioè la loro concreta applicabilità clinica).

4) Trasferire nella pratica clinica le conclusioni tratte dai risultati.

5) Valutare le proprie prestazioni (cioè il proprio comportamento e la propria efficienza).

I vantaggi dell'EBM sono rappresentati dal fatto che i medici apprendono un metodo, sia per la ricerca dell'evidenza, sia per l'applicazione di procedure diagnostiche o terapeutiche ma, soprattutto, per ottenere l'unico strumento per il vero miglioramento della qualità, ovvero la valutazione critica del proprio operato, che troppo spesso si fonda invece, purtroppo, su un altro tipo di EBM: la Eminence Based Medicine, cioè l'autoreferenzialità.

BIBLIOGRAFIA

1. Evidence-based Medicine Working Group. Evidence-based medicine: a new approach to teaching the practice of medicine. JAMA 1992; 268: 2420-5.
2. Guyatt GH. Evidence-Based Medicine. ACP J Club 1991; March/April: A-16.
3. Cochrane A. Effectiveness and efficiency. Random reflections on health service. London: Nuffield Provincial Hospital Trust, 1972.
4. Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, McMaster University. How to read clinical journals (I-IV). Can

- Med Assoc J 1981; 124: 555-8; 703-10; 869-72; 985-90; 1156-62.
5. Haynes RB, McKibbon KA, Fitzgerald D, et al. How to keep up with the medical literature (I-VI). *Ann Intern Med* 1986; 105: 149-53; 309-12; 474-8; 636-40; 810-24; 978-84.
 6. Davidoff F, Haynes B, Sackett D, Smith R. Evidence based medicine. *BMJ* 1995; 310: 1085-6.
 7. Carrington Reid M, Lachs MS, Feinstein AR. Use of methodological standards in diagnostic test research. *JAMA* 1995; 274: 645-51.
 8. Ray WA, Griffin MR, Avorn J. Evaluating drugs after their approval for clinical use. *N Engl J Med* 1993; 329: 2029-32.
 9. Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JAM, Haynes RB, Richardson WS. Evidence-based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996; 312: 71-2.
 10. Fletcher RH, Fletcher SW. Clinical research in general medical journals. *N Engl J Med* 1979; 301: 180-3.
 11. Sackett DL. Applying overviews and meta-analyses at the bedside. *J Clin Epidemiol* 1995; 48: 61-6.
 12. Cook DJ, Mulrow CD, Haynes RB. Systematic Reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med* 1997; 126: 364-71.
 13. Search Strategies to Identify Reviews and Meta-analyses in MEDLINE and CINAHL Centre for Reviews and Dissemination, University of York <http://www.york.ac.uk/inst/crd/crdreview.htm>
 14. Cartabello A, Montalto G, Notarbartolo A, per il Gruppo Italiano per la Medicina Basata sulle Evidenze (GIMBE). La medicina basata sulle evidenze: emerge un nuovo modello di pratica clinica. *Ann Ital Med Int* 1996; 11: 288-94.
 15. Slawson DC, Shaughnessy AF. Obtaining useful information from expert based sources. *BMJ* 1997; 314: 947-9.
 16. Mulrow CD. Rationale for systematic reviews. *BMJ* 1994; 309: 597-9.
 17. Cappello M, Vizzini G, Puleo A, Pagliaro L. L'integrazione della conoscenza per la soluzione di problemi clinici. *MEDIC* 1994; 2: 191-200.
 18. Haynes RB. Loose connections between peer-reviewed clinical journals and clinical practice. *Ann Intern Med* 1990; 113: 724-8.
 19. Altman DG. The scandal of poor medical research. *BMJ* 1994; 308: 283-4.
 20. Dickersin K, Scherer R. Identifying relevant studies for systematic review. *BMJ* 1994; 309: 1286-91.
 21. www.gimbe.org
 22. Oxman AD, Guyatt GH. Guidelines for reading literature reviews. *Can Med Assoc J* 1988; 138: 697-703.
 23. Martinson BC, Anderson MS, de Vries R. Scientists behaving badly. *Nature* 2005; 435: 737-8.
 24. Chalmers I. The Cochrane Collaboration: preparing, maintaining, and disseminating systematic reviews of the effects of health care. *Ann N Y Acad Sci* 1993; 703: 156-63.
 25. <http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/index.html>
 26. Cochrane Collaboration. Cochrane Library. London: BMJ Publishing Group. Quarterly Update Software on CD-ROM.
 27. Hersh W. Evidence-based-medicine and the Internet. (Editorial) *ACP J Club* 1996; A 12-4; *Ann Intern Med* 125: Suppl. 1.
 28. Evidence Based Medicine Working Group. Users' guides to the medical literature. *JAMA* 1993; 270: 2096-7.
 29. Ad hoc working group for critical appraisal of the medical literature. A proposal for more informative abstract of clinical articles. *Ann Intern Med* 1987; 106: 598-604.
 30. Mulrow CD, Thacker SB, Pugh JA. A proposal for more informative abstract of review articles. *Ann Intern Med* 1988; 108: 613-5.
 31. Hayward RSA, et al. More informative abstract of articles describing clinical practice guidelines. *Ann Intern Med* 1993; 118: 731-7.
 32. http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp
 33. <http://www.eboncall.org/>
 34. http://www.dartmouth.edu/~biomed/resources.html/guides/ebm_resources.shtml
 35. http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp
 36. Antmann EM, Lau J, Kupelnick B, Mosteller F, Chalmers TC. A comparison of results of meta-analyses of randomized control trials and recommendations of clinical experts. *JAMA* 1992; 268: 240-8.
 37. Guyatt GH. Evidence-Based Medicine. *ACP Journal Club* 1991; March/April: A-16.
 38. Haynes RB. The origin and aspirations of ACP Journal Club. (Editorial) *ACP J Club* 1991; Jan/Feb: A-18. (*Ann Intern Med* 114: Suppl. 1).
 39. <http://www.pnl.g.it/>
 40. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int* 1985; 28: 830-8.
 41. Patoia L. Effective Health Care. Getting evidence into practice. 1999; 5: 1-16.
 42. Shaw B, Cheater F, Baker R, et al. Tailored interventions to overcome identified barriers to change: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 20 (3) CD005470.
 43. The Cochrane Effective Practice and Organisation of Care (EPoC) group <http://www.epoc.uottawa.ca/aboutus.htm>
 44. O'Brien MA, Freemantle N, Oxman AD, Wolf F, Davis DA, Herrin J. Continuing education meetings and workshops: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (2): CD003030.
 45. O'Brien MA, Oxman AD, Davis DA, Haynes RB, Freemantle N, Harvey EL. Educational outreach visits: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD000409.
 46. Effective Health Care Implementing clinical guidelines: can guidelines be used to improve clinical practice? University of Leeds, 1994.
 47. Davis DA, Taylor-Vaisey A. Translating guidelines into practice. A systematic review of theoretic concepts, practical experience and research evidence in the adoption of clinical practice guidelines. *CMAJ* 1997; 157: 408-16.
 48. Kawamoto K, Houlihan CA, Balas EA, Lobach DF. Improving clinical practice using clinical decision support systems: a systematic review of trials to identify features critical to success. *BMJ* 2005; 330: 765.
 49. Oxman AD, Thomson MA, Davis DA, et al. No magic bullets: a systematic review of 102 trials of interventions to improve professional practice. *CMAJ* 1995; 153: 1423-31.
 50. Davidoff F, Haynes B, Sackett D, Smith R. Evidence-Based Medicine. *BMJ* 1995; 310: 1085-6.
 51. Coltorti M. L'incongrua formazione del medico incide fortemente sulla spesa per la salute. Inadequateness of medical formation as a cause of health cost rising. *MEDIC* 1995; 3: 159-63.