

## La medicina basata sulle evidenze: criticità e prospettive

Antonino Cartabellotta

**Riassunto.** Nel corso di quindici anni, l'Evidence-based Health Care (EBHC) ha influenzato tutti gli ambiti dell'assistenza sanitaria: pratica professionale, formazione, politica sanitaria, informazione degli utenti, pianificazione della ricerca. L'analisi delle criticità e delle prospettive future – con particolare riferimento al contesto italiano – suggerisce che un ottimale trasferimento delle evidenze scientifiche alla salute pubblica richiede un'azione sinergica e collaborativa dei sistemi sanitari su tutti i settori: riconoscere che EBHC è il metodo ideale per integrare pratica professionale e formazione permanente, consolidare la clinical governance quale strategia di politica sanitaria per migliorare la qualità dell'assistenza, governare l'informazione ai cittadini sull'efficacia degli interventi sanitari, finanziare la ricerca indipendente, soprattutto nelle aree grigie rilevanti per la sanità pubblica.

**Parole chiave.** Clinical governance, formazione continua, informazione agli utenti, medicina basata sulle evidenze, ricerca clinica.

**Summary.** *Evidence-based Medicine: criticisms and future challenges.*

Evidence-based Health Care (EBHC) has been influencing almost all fields of health care in the last fifteen years: clinical practice, professional education, health policy, consumer information, planning of clinical research. Criticisms and future challenges of EBHC suggest that a better implementation of evidence should be supported by integrate and collaborative efforts of health care systems. Recognizing EBHC as a powerful approach for integrating clinical practice and continuing education; establishing clinical governance as health policy strategy to improve the quality of care; managing consumer health information; financing independent research, especially towards grey zones relevant for public health.

**Key words.** Clinical governance, clinical research, consumer information, Evidence-based Health Care, Evidence-based Medicine, professional education.

### Premessa

Nel corso di quindici anni<sup>1</sup> abbiamo assistito ad una vertiginosa espansione del fenomeno culturale Evidence-based Medicine (EBM) con relativa moltiplicazione degli acronimi: Evidence-based Nursing (EBN), Evidence-based Practice (EBP), Evidence-based Health Care (EBHC), Evidence-based... (tutte le professioni sanitarie, specialità e subspecialità mediche).

Inoltre, l'etichetta "evidence-based" continua ad essere impunemente incollata ad innumerevoli progetti, eventi formativi, iniziative editoriali, linee guida, percorsi assistenziali, strategie politiche ed economiche che – nel raffigurare un caleidoscopio di metodologie, esperienze, esigenze, contraddizioni ed interessi – lasciano il sospetto che l'etichetta rappresenti solo un "edulcolorante culturale" dal fascino innegabile.

## Pratica professionale

Secondo Sackett<sup>4</sup>, il medico che pratica l'EBM nell'assistere il paziente individuale, utilizza esplicitamente le evidenze scientifiche integrandole sia con la propria esperienza, sia con le preferenze/aspettative del paziente. Nel corso degli anni, tale definizione si è progressivamente evoluta<sup>5</sup>, riconoscendo che il contesto clinico-assistenziale è una determinante non trascurabile e che **solo l'esperienza può integrare in maniera equilibrata evidenze, preferenze e contesto.**

Nella sua attuazione pratica è possibile identificare nell'EBM tre componenti, che richiedono al medico attitudini, strumenti e competenze non ancora inserite stabilmente nei *curricula* formativi e professionali:

■ La componente “essenziale” richiede al medico di avvertire “bisogno d'informazione” – per soddisfare il divario di conoscenza emerso dall'incontro con il paziente – e di convertirlo in quesiti clinico-assistenziali ben definiti.

■ La componente “tecnica” gli consente di ritrovare con la massima efficienza le migliori evidenze disponibili in letteratura e di interpretarle criticamente nella loro validità interna ed applicabilità clinica.

■ Il “clinical judgment” determina il peso decisionale delle evidenze, tenendo conto sia delle preferenze-aspettative del paziente, sia del contesto sociale, organizzativo ed economico.

L'estensione dell'EBM alle altre professioni sanitarie (infermieri, ostetrici, fisioterapisti, farmacisti) – una volta superata la fase campanilistica degli acronimi dedicati – ha riconosciuto nel termine **Evidence-based Practice (EBP)** il concetto di pratica professionale basata sulle evidenze scientifiche, identificando nell'EBP *core-curriculum*<sup>6</sup> il set di conoscenze, attitudini e competenze necessarie.

### EVIDENCE-BASED PRACTICE NEL MONDO REALE: LIMITI STRUTTURALI E OSTACOLI

Nel corso degli anni, esperti e critici hanno identificato i numerosi limiti dell'EBP: **zone grigie<sup>7</sup>, scarsa applicabilità dei trial<sup>8</sup>** – soprattutto in medicina generale<sup>9</sup> – limitate evidenze per rispondere ai quesiti diagnostici<sup>10</sup> e ancor meno per i quesiti di eziologia e prognosi.

Oltre a questi indiscutibili limiti strutturali, esistono numerosi ostacoli, sia logistici (barriere linguistiche, limitata disponibilità di risorse bibliografiche e di tecnologie informatiche), sia pratici. Ad esempio, Ely e coll.<sup>11</sup> ne collezionano ben cinquantanove, di cui sei particolarmente rilevanti: mancanza

Il presente contributo, che rimanda ad autorevoli revisioni<sup>3,4</sup> per approfondimenti sull'EBM, circonda l'etichetta “evidence-based” a cinque aree, analizzando criticità e prospettive future, con particolare riferimento al nostro Paese.

1. Pratica professionale
2. Formazione
3. Politiche sanitarie
4. Informazione agli utenti
5. Pianificazione della ricerca

di tempo, difficoltà a convertire un bisogno d'informazione vago e generico in quesiti strutturati, complessità ad elaborare una strategia di ricerca ottimale, incapacità a selezionare idonee risorse bibliografiche, incertezza sulla sistematicità della ricerca, inadeguata sintesi di “multiple bits of evidence” in una formulazione utile per le decisioni cliniche.

È indubbio che la variabile interazione di limiti ed ostacoli contribuisce alle sconcertanti conclusioni di una recente revisione sistematica<sup>12</sup>: 1) i medici generalisti, durante l'attività assistenziale, formulano un numero di quesiti molto limitato: 0,07-1,84 per ciascun consulto. 2) Le principali fonti utilizzate per risolvere i quesiti sono rappresentate, ancora oggi, dai colleghi esperti e dalla consultazione di testi. 3) Nel periodo 1992-2005, l'utilizzo di risorse online si è mantenuto pressoché costante, nonostante la crescente disponibilità.

### EVIDENCE-BASED PRACTICE: UN PASSO INDIETRO?

Consapevoli della limitata praticabilità dell'EBM, gli stessi promotori hanno “aggiustato il tiro”, identificando due categorie di professionisti<sup>13</sup>: “EBM-practitioners” – capaci di praticare l'EBM step-by-step e di diffonderla nel loro setting professionale – ed “EBM-users” che, condividendo principi e metodi dell'EBM, sostituiscono le fasi di ricerca e valutazione critica della letteratura utilizzando le fonti secondarie (Cochrane Library, Clinical Evidence, Linee-guida). Lo stesso principio ha ispirato il manuale che ha raccolto le “Users' Guide to the Medical Literature”<sup>14</sup>, di cui esiste una versione pocket (per gli users) ed una integrale (destinata ai practitioner).

Nonostante il pragmatismo del messaggio ed alcune evidenze preliminari<sup>15</sup>, aleggia il timore fondato che il parere dell'esperto – già sacrificato dall'EBM<sup>16</sup> – venga sostituito dall'accettazione acritica di pur autorevoli fonti d'informazione secondaria. È giusto identificare l'EBP con l'utilizzo di tali fonti? Oppure il processo di manipolazione dell'informazione scientifica sta creando nuove gerarchie che rischiano di “sterilizzare” il giudizio professionale e produrre un devastante effetto boomerang sull'EBM stessa?

Da ultimo, ma non per importanza: attenzione ai problemi di pubblicazioni secondarie (carenza di dettagli metodologici<sup>17</sup>, publication bias<sup>18</sup>), Cochrane reviews<sup>19-22</sup> e Linee-guida<sup>23,24</sup>.

### Formazione professionale

Di fronte alla smisurata offerta di eventi formativi e all'integrazione di EBP-*curricula* nelle scuole di medicina più prestigiose<sup>25</sup>, è opportuno verificare quali prove di efficacia supportano l'investimento dell'EBP<sup>26</sup>.

Nonostante le difficoltà della ricerca educativa<sup>27</sup> e gli innumerevoli articoli pubblicati\*, l'analisi di tre recenti contributi fornisce una risposta soddisfacente.

1) Il modello concettuale di Strauss e coll.<sup>28</sup> sostiene che la metodologia didattica per insegnare l'EBP dovrebbe sempre tenere in considerazione tre elementi: il modello di apprendimento del professionista (doer, user, replicator), gli interventi educativi utilizzati (dose, formulazione e durata) e gli esiti misurati (conoscenze, competenze, attitudini, comportamenti professionali, esiti assistenziali).

2) La revisione sistematica di Shaneyfelt e coll.<sup>29</sup> include 115 articoli che utilizzano 104 strumenti per valutare l'efficacia dell'insegnamento dell'EBP (tabella 1).

EBP Domains	N° strumenti (%)
Conoscenze EBP	39 (37,5)
Competenze EBP	59 (56,7)
Formulazione di quesiti	13 (12,5)
Ricerca di evidenze	35 (33,7)
Valutazione critica di evidenze	40 (38,5)
Applicazione di evidenze	13 (12,5)
Attitudini EBP	27 (26,0)
Comportamenti EBP	39 (37,5)
Applicazione step-by-step EBP	34 (32,7)
Prescrizione di interventi evidence-based	3 (2,9)
Esiti assistenziali	2 (1,9)

È evidente che la maggior parte degli interventi educativi si è limitata a misurare conoscenze e competenze (con particolare enfasi su quelle tecniche), mentre la valutazione di esiti più difficili (modifica dei comportamenti professionali, esiti assistenziali) è ancora esigua.

Rispetto ai destinatari degli interventi formativi, gli strumenti sono stati valutati a diversi livelli della formazione professionale: università (41%), scuola di specializzazione (34%), formazione permanente, sia nei medici (29%), sia nelle professioni non mediche (12%).

3) Infine, la revisione sistematica di Coomarasamy e Khan<sup>30</sup> dimostra che nella formazione permanente, l'efficacia dell'EBP sui comportamenti professionali è maggiore quando l'insegnamento metodologico viene integrato nei round clinici, partendo da scenari reali. Questo risultato conferma, anche nel campo dell'EBP, la teoria dell'apprendimento nei soggetti adulti: infatti, le conoscenze acquisite nella ricerca di soluzioni a problemi reali sono meglio integrate nei processi cognitivi rispetto a quelle ottenute dallo studio non finalizzato.

In sintesi, le evidenze disponibili dalla ricerca educativa confermano che:

- quesiti clinico-assistenziali rappresentano lo stimolo principale alla ricerca di conoscenze; pertanto l'EBP, metodologia ideale per integrare pratica professionale e formazione permanente, dovrebbe essere precocemente introdotta nei *curricula* formativi quale strumento insostituibile di "lifelong and self-directed learning"<sup>31</sup>;

- per massimizzare l'apprendimento, il professionista – evitando l'approccio "usa e getta" dell'informazione – deve espandere e collegare le evidenze acquisite in una rete sempre più ricca (semantic network) che gli permette di "trasformare l'informazione in conoscenza"<sup>32</sup>;

- la pratica diffusa dell'EBP, strettamente legata all'acquisizione di conoscenze e competenze, è condizione necessaria ma non sufficiente per migliorare la qualità dell'assistenza sanitaria. Questa, infatti, è mediata da complesse "alchimie" professionali, organizzative, politiche e sociali<sup>33,34</sup> migliorabili con "pozioni" di varia natura: strategie multifattoriali<sup>35</sup> per modificare i comportamenti professionali, integrazione dell'EBP con gli altri strumenti della clinical governance<sup>36</sup>, inclusi i modelli organizzativi facilitanti, e gli interventi sugli utenti.

## Politiche sanitarie

L'EBM, presentata come metodologia per applicare i risultati della ricerca al paziente individuale, è stata presto estesa alla pianificazione della politica sanitaria: l'EBHC prevede, infatti, la descrizione esplicita delle prove di efficacia su cui programmare l'assistenza sanitaria<sup>37</sup>.

Senza entrare nel merito delle esperienze avviate in vari paesi (Regno Unito, Australia, Nuova Zelanda, Canada, Olanda) grazie a consistenti investimenti governativi, né delle criticità e prospettive dell'Evidence-based Policy, proverò ad analizzare brevemente la situazione italiana.



Nel nostro Paese numerosi eventi legislativi – dal Piano Sanitario Nazionale (PSN) 1998-2000 al PSN 2006-2008, attraverso il PSN 2003-2005, il DL 229/99 e la normativa sui Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) – hanno affidato all'EBHC (almeno sulla carta!) un ruolo importante nella programmazione della politica sanitaria. In realtà, nonostante le "buone intenzioni", l'applicazione dell'EBHC alla politica sanitaria nazionale è stata frammentaria e scarsamente finalizzata.

- La fase di attuazione dei LEA si è concentrata quasi esclusivamente sul versante organizzativo, in particolare attraverso la riduzione dei ricoveri inappropriati, inaridendo il concetto di appropriatezza professionale che riconosce nelle evidenze scientifiche il riferimento principe.

\*Ricerca MEDLINE (3/10/06): "Education"[MeSH] and "Evidence-Based Medicine"[MeSH]= 3.095 citazioni

- Il Piano Nazionale Linee-Guida, vessillo del PSN 1998-2000, è sopravvissuto grazie ad un finanziamento del progetto “Percorsi diagnostico-terapeutici dell’Istituto Superiore di Sanità”. Nel frattempo (DM 30 giugno 2004), l’Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali ha avviato il “Sistema Lineeguida”: sinergica interazione o inopportuna duplicazione?

- Le eccellenti iniziative editoriali dell’AIFA - Bollettino d’Informazione sui Farmaci, traduzione italiana di Clinical Evidence e del British National Formulary, Progetto EcCE (Educazione continua Clinical Evidence), piuttosto che rientrare in un disegno unitario di Evidence-based Policy, sembrano ispirate da alcuni dirigenti illuminati. Inoltre rimane da dimostrare l’efficacia (e la costo-efficacia) di coltivare l’ignoranza linguistica dei medici italiani perpetuando traduzioni di opere continuamente aggiornate.

- In alcune Regioni inizia a farsi largo la clinical governance – termine impropriamente tradotto in “governo clinico” - quale strategia di politica sanitaria che dovrebbe contestualizzare all’interno delle organizzazioni sanitarie gli strumenti metodologici dell’EBHC. Tuttavia, fatta eccezione per alcune iniziative realizzate dall’Area di Programma Governo Clinico della Regione Emilia-Romagna<sup>40,41</sup>, l’implementazione dei progetti di governo clinico si scontra con diversi ostacoli, strettamente legati all’assetto strutturale, organizzativo e professionale delle aziende sanitarie (box 1).

## Informazione agli utenti

Nel caotico mercato della salute, un’adeguata informazione scientifica degli utenti è in grado di migliorare la consapevolezza della domanda di prestazioni sanitarie. Volgendo lo sguardo oltre i confini nazionali, l’entità delle iniziative destinate alla “Evidence-based Patient Information<sup>42</sup>” fanno ragionevolmente temere che questo in Italia sia uno dei punti a maggiore criticità: **l’informazione degli utenti è sganciata da qualsiasi controllo scientifico** e l’efficacia dei media nell’influenzare le scelte dei cittadini – **oltre che da una Cochrane review<sup>43</sup>** – è documentata dall’incremento nella richiesta di prestazioni diagnostico-terapeutiche indotte dalla TV (“Elisir”). L’unica iniziativa degna di nota è Partecipasalute<sup>44</sup>, un progetto che ha l’obiettivo di costruire un’alleanza strategica tra associazioni di pazienti, cittadini e comunità medico-scientifica.

Considerato che l’industria farmaceutica, oltre ad intrattenere “relazioni pericolose” con le associazioni dei pazienti<sup>45</sup>, avrà la possibilità di una devastante<sup>46</sup> informazione sui farmaci diretta ai cittadini<sup>47</sup>, mi chiedo quali contromisure prevede il sistema sanitario per contrastare gli effetti di tali strategie di marketing.

Anche se un po’ anacronistico, torna sempre attuale l’“ennalogo” di Richard Smith<sup>48</sup>, che ritiene indispensabile, per qualunque sistema sanitario, diminuire le aspettative dei cittadini nei confronti di una medicina mitica (box 2).

### Box 1. Possibili ostacoli all’implementazione aziendale della clinical governance.

- Aspettative spesso divergenti tra professionisti ed amministratori sanitari.
- Tensioni tra le tecnostutture aziendali: qualità, formazione, accreditamento.
- Frequente dissociazione tra gli obiettivi di formazione ed i progetti di miglioramento della qualità.
- Assenza, nel SSN, di un approccio epidemiologico alla valutazione dei bisogni di salute.
- Peso limitato delle evidenze scientifiche nelle macrodecisioni aziendali, specie se esistono tensioni tra quantità e qualità delle prestazioni.
- Valutazione e finanziamento dei Dipartimenti e delle Unità Operative, troppo legati a criteri quantitativi (efficienza) piuttosto che qualitativi (appropriatezza, efficacia, sicurezza).
- Difficoltà a conciliare gli obiettivi del fornitore (Azienda Ospedaliera) con quelli del committente (Azienda USL).
- Contrasti tra interessi aziendali, dipartimentali e professionali.
- Assenza di strutture di coordinamento e supporto.

### Box 2. Diminuire le aspettative nei confronti di una medicina mitica.

1. La morte è inevitabile.
2. La maggior parte delle malattie gravi non può essere guarita.
3. Gli antibiotici non servono per curare l’influenza.
4. Le protesi artificiali ogni tanto si rompono.
5. Gli ospedali sono luoghi pericolosi.
6. Tutti i farmaci hanno effetti secondari.
7. La maggioranza dei trattamenti produce solo benefici marginali e molti non funzionano affatto.
8. Gli screening producono anche risultati falsi positivi e falsi negativi.
9. Oltre che acquistare indiscriminatamente tecnologie sanitarie, esistono altri modi per investire le risorse economiche.

## Pianificazione della ricerca



La scrupolosa ed ossessiva analisi dell'oggetto "evidence" ha permesso di identificare numerose problematiche che, minacciandone l'essenza stessa, fanno aleggiare lo spettro dell'Evidence-b(i)ased Medicine<sup>49</sup>: limitata qualità della ricerca<sup>50</sup>, bias di commissionamento<sup>51</sup>, bias di pubblicazione<sup>52</sup>, duplicazione della ricerca<sup>53</sup>, disease mongering<sup>54</sup>, aree grigie<sup>7</sup>, frodi scientifiche<sup>55</sup>, conflitti d'interesse<sup>56</sup>. Inoltre, la società rischia di perdere il controllo<sup>57</sup> dell'agenda della ricerca che continua ad essere dettata in larga parte dall'industria farmaceutica e tecnologica<sup>58</sup>.

Considerato che il primo criterio etico della ricerca è «la necessità di aumentare le conoscenze scientifiche, senza duplicare quanto già conosciuto<sup>59</sup>», i sistemi sanitari e la comunità scientifica hanno preso numerose **contromisure per migliorare metodologia, etica ed integrità della ricerca clinica**.

☺ Registrazione prospettica dei trial clinici<sup>60</sup> su banche dati a pubblico accesso, quale pre-requisito di pubblicazione su numerose riviste (da qualche mese<sup>61</sup> anche il database dell'Osservatorio Nazionale per la Sperimentazione Clinica dei Medicinali è accessibile online<sup>62</sup>).

☺ Editoriale congiunto sui conflitti d'interesse<sup>63</sup>, nel tentativo di rendere trasparenti i rapporti tra sponsor, ricercatori e editori.

☺ Statement per migliorare il reporting della ricerca – sia primaria (CONSORT, STARD, STROBE, TREND), sia secondaria (QUOROM, MOOSE) – oltre che per uniformare il linguaggio tra ricercatori, revisori, editori e lettori.

☺ Esclusione dai finanziamenti pubblici dei protocolli di ricerca non corredati da una revisione sistematica delle evidenze disponibili<sup>64</sup>.

☺ Sviluppo della ricerca indipendente: da segnalare la proposta alla Commissione Europea<sup>65</sup> e la lodevole iniziativa dell'AIFA<sup>66</sup>.

☺ Emergenza della research governance<sup>67,68</sup>, strategia di sistema in grado di garantire rilevanza, rigore metodologico, accettabilità etica e sicurezza della ricerca clinica, riducendo al minimo le influenze commerciali<sup>69</sup>.



## Conclusioni e prospettive

Anche se il futuro è difficile da prevedere, scrutando furtivamente nella sfera di cristallo s'intravede che un ottimale trasferimento delle evidenze scientifiche alla salute pubblica (leggi: adeguata implementazione dell'EBHC) richiede un'azione sinergica e collaborativa su tutti gli ambiti sopra descritti.

- **Legittimare l'EBP quale metodo ideale** per integrare pratica professionale e formazione permanente, sia attraverso una precoce introduzione dell'EBP core-curriculum a livello universitario, sia con la diffusione delle iniziative di formazione continua integrate con l'attività professionale.

- **Consolidare la clinical governance** quale strategia di politica sanitaria per migliorare la qualità dell'assistenza – sicurezza, efficacia, appropriatezza, partecipazione degli utenti, equità, efficienza – utilizzando gli strumenti metodologici (Linee-guida, percorsi assistenziali, audit clinico, gestione del rischio) non in maniera afinalistica e/o confinandoli esclusivamente all'ambito "professionale", ma integrandoli in tutti i processi (strutturali-organizzativi, finanziari, professionali) di gestione delle organizzazioni sanitarie.

- **Governare adeguatamente l'informazione ai cittadini** sull'efficacia degli interventi sanitari, sganciandola sia dalle pressioni dei media, sia dai conflitti professionali, spesso alimentati da strategie di marketing più o meno occulte.

- **Finanziare la ricerca indipendente** nelle aree grigie rilevanti per la sanità pubblica, possibilmente attraverso network collaborativi.

In quindici anni, l'EBP ha fornito ai sistemi sanitari "ricette" straordinarie per migliorare l'assistenza. Tuttavia, gli ingredienti non sempre sono disponibili sul mercato, oppure sono adulterati; i manager della ristorazione sono ossessionati dai costi della spesa e dalla necessità di aumentare i coperti (incuranti di una metamorfosi in fast-food dal basso profilo qualitativo); i cuochi sono autoreferenziali, resistenti al cambiamento e poco disposti al confronto e all'innovazione; i commensali troppo ingordi nel richiedere quantità crescenti di cibi spesso inutili e dannosi.

Speriamo che il pranzo di Natale non sia per tutti troppo indigesto!

## Bibliografia

1. Guyatt GH. Evidence-based medicine. ACP J Club 1991; 114: A-16.
2. Pagliaro L. Medicina basata sulle evidenze (Evidence-Based Medicine, EBM): l'uso della letteratura scientifica nella medicina clinica. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore 2006: 171-88.
3. Liberati A. Un decennio di EBM: un bilancio non proprio imparziale. In: Etica, conoscenza e sanità. Evidence-based medicine fra ragione e passione. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore 2005: 4-36.
4. 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.
5. Haynes RB, Devereaux PJ, Guyatt GH. Physicians' and patients' choices in evidence based practice. BMJ 2002; 324: 1350.
6. Dawes M, Summerskill W, Glasziou P, Cartabellotta A, et al. Second International Conference of Evidence-Based Health Care Teachers and Developers. Sicily statement on evidence-based practice. BMC Med Educ 2005; 5: 1.

7. Naylor CD. Grey zones of clinical practice: some limits to evidence based medicine. *Lancet* 1995; 345: 840-2.
8. Rothwell PM. Factors that can affect the external validity of randomised controlled trials. *PLoS Clin Trials* 2006; 1: e9.
9. Mickan S, Askew D. What sort of evidence do we need in primary care? *BMJ* 2006; 332: 619-20.
10. Strauss SE. Bridging the gaps in evidence based diagnosis. *BMJ* 2006; 333: 405-6.
11. Ely JW, Osheroff JA, Ebell MH, et al. Obstacles to answering doctors' questions about patient care with evidence: qualitative study. *BMJ* 2002; 324: 710.
12. Coumou HC, Meijman FJ. How do primary care physicians seek answers to clinical questions? A literature review. *J Med Libr Assoc* 2006; 94: 55-60.
13. Guyatt GH, Meade MO, Jaeschke RZ, et al. Practitioners of evidence based care. *BMJ* 2000; 320: 954-5.
14. Guyatt GH, Rennie D, Sande MA, et al. Users' Guide to the medical literature: A Manual for Evidence-Based Clinical Practice (Book with CD-ROM). AMA Press 2001
15. Alper BS, White DS, Ge B. Physicians answer more clinical questions and change clinical decisions more often with synthesized evidence: a randomized trial in primary care. *Ann Fam Med* 2005; 3: 507-13.
16. Sackett DL. The sins of expertness and a proposal for redemption. *BMJ* 2000; 320: 1283.
17. Devereaux PJ, Manns BJ, Ghali WA, et al. Reviewing the reviewers: the quality of reporting in three secondary journals. *CMAJ* 2001; 164: 1573-6.
18. Carter AO, Griffin GH, Carter TP. A survey identified publication bias in the secondary literature. *J Clin Epidemiol* 2006; 59: 241-5.
19. den Ende CH, Steultjens EM, Bouter LM, et al. Clinical heterogeneity was a common problem in Cochrane reviews of physiotherapy and occupational therapy. *J Clin Epidemiol* 2006; 59: 914-9.
20. Jones AP, Remington T, Williamson PR, et al. High prevalence but low impact of data extraction and reporting errors were found in Cochrane systematic reviews. *J Clin Epidemiol* 2005; 58: 741-2.
21. Olsen O, Middleton P, Ezzo J, et al. Quality of Cochrane reviews: assessment of sample from 1998. *BMJ* 2001; 323: 829-32.
22. Jadad AR, Moher M, Browman GP, et al. Systematic reviews and meta-analyses on treatment of asthma: critical evaluation. *BMJ* 2000; 320: 537-40.
23. Van Der Weyden MB. Clinical practice guidelines: time to move the debate from the how to the who. *MJA* 2002; 176: 304-305.
24. Clinical practice guidelines and conflict of interest. *CMAJ* 2005; 173: 1297-9.
25. Hatala R, Keitz SA, Wilson MC, et al. Beyond journal clubs. Moving toward an integrated evidence-based medicine curriculum. *J Gen Intern Med* 2006 ; 21: 538-41.
26. Petersen S. Time for evidence based medical education. *BMJ* 1999; 318: 1223-4.
27. Hatala R, Guyatt G. Evaluating the teaching of evidence-based medicine. *JAMA* 2002; 288: 1110-2.
28. Strauss SE, Green ML, Bell DS, et al. Evaluating the teaching of evidence based medicine: conceptual framework. *BMJ* 2004; 329: 1029-32.
29. Shaneyfelt T, Baum KD, Bell D, et al. Instruments for evaluating education in evidence-based practice: a systematic review. *JAMA* 2006; 296: 1116-27.
30. Coomarasamy A, Khan KS. What is the evidence that postgraduate teaching in evidence based medicine changes anything? A systematic review. *BMJ* 2004; 329: 1017.
31. Cartabellotta A. La formazione residenziale degli operatori sanitari: dalla prove di efficacia all'organizzazione degli eventi. In: *L'Educazione Continua in Medicina. Una guida per medici, operatori e dirigenti della sanità*. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore 2003
32. Jadad AR, Enkin MW. The new alchemy: transmuting information into knowledge in an electronic age. *CMAJ* 2000; 162: 1826-8
33. De Maeseneer JM, van Driel ML, Green LA, et al. The need for research in primary care. *Lancet* 2003; 362: 1314-9.
34. Glasziou P, Haynes B. The paths from research to improved health outcomes. *ACP J Club* 2005; 142: A8-10.
35. Grimshaw JM, Thomas RE, MacLennan G, et al. Effectiveness and efficiency of guideline dissemination and implementation strategies. *Health Technol Assess* 2004; 8: 1-72.
36. Degeling PJ, Maxwell S, Iedema R, et al. Making clinical governance work. *BMJ* 2004; 329: 679-81.
37. Muir Gray JA. Evidence-Based Health Care: how to make health policy and management decisions. London: Churchill Livingstone 2001.
38. Fielding JE, Briss PA. Promoting evidence-based public health policy: can we have better evidence and more action? *Health Aff (Millwood)* 2006; 25: 969-78.
39. Cookson R. Evidence-based Policy making in health care: what it is and what it isn't. *J Health Serv Res Policy* 2005; 10: 118-21.
40. Grilli R, Taroni F. Empirical assessment of the impact of drug-eluting stents on the rate of use of coronary revascularization procedures. *Int J Technol Assess Health Care* 2004; 20: 356-60.
41. Grilli R, Taroni F. Managing the introduction of expensive medical procedures: use of a registry. *J Health Serv Res Policy* 2006; 11: 89-93.
42. Coulter A. Evidence based patient information is important, so there needs to be a national strategy to ensure it. *BMJ* 1998; 317: 225-6.
43. Grilli R, Ramsay C, Minozzi S. Mass media interventions: effects on health services utilisation (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 3, 2006*. Chichester: John Wiley.
44. Partecipasalute. Disponibile a: <http://www.partecipasalute.it> (ultimo accesso 3 ottobre 2006)
45. Herxheimer A. Relationships between the pharmaceutical industry and patients' organisations. *BMJ* 2003; 326: 1208-10.
46. Gilbody S, Wilson P, Watt I. Benefits and harms of direct to consumer advertising: a systematic review. *Qual Saf Health Care* 2005; 14:246-50.
47. L'informazione sui medicinali al grande pubblico: l'Europa a una discutibile svolta? *Bollettino d'Informazione sui Farmaci*; Gen-Apr 2002: 1-3.
48. Smith R. The NHS: possibilities for the endgame. Think more about reducing expectations *BMJ* 1999; 318: 209-210.
49. Melander H, Ahlqvist-Rastad J, Meijer G, Beermann B. Evidence b(i)ased medicine. Selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: review of studies in new drug applications. *BMJ* 2003; 326: 1171-1173
50. Altman DG. Poor-quality medical research. What can journals do? *JAMA* 2002; 287: 2765-2767
51. Liberati A, Garattini S. The risk of bias from omitted research. *BMJ* 2000; 321: 845-6.
52. Dubben HH, Beck-Bornholdt HP. Systematic review of publication bias in studies on publication bias. *BMJ* 2005; 331: 433-4.

53. DeAngelis CD. Duplicate publication, multiple problems. *JAMA* 2004; 292: 1745-6.
54. Moynihan R, Heath I, Henry D. Selling sickness: the pharmaceutical industry and disease mongering. *BMJ* 2002; 324: 886-91
55. Nylenna M, Simonsen S. Scientific misconduct: a new approach to prevention. *Lancet* 2006; 367: 1882.
56. Bekelman JE, Li Y, Gross CP. Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research: a systematic review. *JAMA* 2003; 289: 454-65.
57. Delaney B. Is society losing control of the medical research agenda? *BMJ* 2006; 332: 1063-4.
58. Moses H 3rd, Dorsey ER, Matheson DH, et al. Financial anatomy of biomedical research. *JAMA* 2005; 294: 1333-42.
59. Emanuel EJ, Wendler D, Grady C. What makes clinical research ethical? *JAMA* 2000; 283: 2701-11
60. De Angelis CD, Drazen JM, Frizelle FA, et al. Is this clinical trial fully registered? A statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *N Engl J Med* 2005; 352: 2436-8
61. I dati degli studi clinici registrati nell'OsSC e l'apertura al pubblico. *Bollettino di Informazione sui Farmaci* 2006; n. 1: 4-8.
62. Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei Medicinali. Consultazione delle Sperimentazioni Cliniche. Disponibile a: [https://oss-sperclin.agenziafarmaco.it/cgi-bin/oss\\_index\\_pub?FILE=cerca\\_ct](https://oss-sperclin.agenziafarmaco.it/cgi-bin/oss_index_pub?FILE=cerca_ct) (ultimo accesso 3 ottobre 2006)
63. Davidoff F, DeAngelis CD, Drazen JM, et al. Sponsorship, authorship, and accountability. *N Engl J Med* 2001; 345: 825-6.
64. Chalmers I. Using systematic reviews and registers of ongoing trials for scientific and ethical trial design, monitoring, and reporting. In: Egger M, Smith GD, Altman D. *Systematic reviews in Health Care. Meta-analysis in context*. London: BMJ Publishing Group 2001
65. Remuzzi R, Schieppati A, Boissel GP, et al. Independent clinical research in Europe. *Lancet* 2004; 364: 1723-26
66. La ricerca indipendente sui farmaci finanziata dall'AIFA. *Bollettino di Informazione su Farmaci* 2005; n. 4: 147-151.
67. Walsh ML, McNeil JJ, Breem KJ. Improving the governance of health research. *Med J Aust* 2005; 182: 468-71.
68. Shaw S, Barrett G. Research governance: regulating risk and reducing harm? *J R Soc Med* 2006; 99: 14-9.
69. DeAngelis CD. The influence of money on medical science. *JAMA* 2006; 296: 996-8.