

L'ecosistema delle evidenze scientifiche: produzione, sintesi e implementazione

Antonino Cartabellotta^{1*}

¹Medico, Fondazione GIMBE

25 anni dopo la nascita dell'Evidence-based Medicine (EBM)¹, nonostante i numerosi e rilevanti progressi², le critiche nei confronti del movimento non accennano a placarsi. L'EBM viene infatti "accusata" di concentrarsi sui benefici degli interventi sanitari sottostimando gli eventi avversi, di fornire solo risultati medi ignorando l'estrema variabilità del paziente individuale, di trascurare la relazione medico-paziente e il giudizio clinico, di essere influenzata da fenomeni corruttivi e conflitti di interesse³. In realtà, l'EBM oggi sta pagando il prezzo del suo successo in quanto viene spesso manipolata e sfruttata per obiettivi meno nobili con conseguente perdita della sua reputazione³.

Fortunatamente la comunità scientifica ha progressivamente spostato il dibattito dalle generiche e sterili critiche al movimento dell'EBM, alle reali problematiche che condizionano produzione, sintesi e trasferimento delle evidenze alla pratica professionale e all'organizzazione dei servizi sanitari^{4,5}. In particolare, la ricerca metodologica ha dimostrato che i processi di produzione, sintesi e utilizzo delle evidenze, oltre a presentare numerose criticità, sono scarsamente armonizzati, dimostrando che il vero problema non è la crisi dell'EBM sbandierata dai numerosi detrattori del movimento. Infatti, accanto alla inutile e costosa duplicazione sia di studi primari che secondari – revisioni sistematiche (RS) e linee guida (LG) – persistono ampie zone grigie (evidenze assenti, frammentate e/o contrastanti) che impediscono di raccomandare, o meno, un intervento sanitario. Inoltre, consistenti gap tra ricerca e pratica determinano al tempo stesso esiti di salute sub-ottimali e sprechi da sovra- e sotto-utilizzo di farmaci, dispositivi, test diagnostici e altri interventi sanitari.

In occasione della 8^a EBHC International Conference⁶ la Fondazione GIMBE ha proposto l'innovativo approccio dell'ecosistema delle evidenze scientifiche, che prende spunto dalla definizione di ecosistema naturale, ovvero una comunità di organismi viventi con le loro sinergie e competizioni insieme a componenti non viventi (aria, acqua, minerali, etc.) che caratterizzano l'ambiente dei vari ecosistemi presenti in natura.

Secondo la definizione proposta da GIMBE l'ecosistema delle evidenze è costituito da:

- **Organismi viventi**, ovvero gli innumerevoli stakeholders che popolano il mondo della sanità e della ricerca con le loro competizioni, collaborazioni e conflitti di in-



Figura 1. Stakeholders della sanità e della ricerca

teresse (figura 1).

- **Ambiente**, ovvero le determinanti sociali, culturali economiche e politiche che caratterizzano i vari contesti.
- **Componente non vivente**, ovvero le evidenze scientifiche condizionate da articolati processi di produzione, sintesi e integrazione nelle decisioni professionali, manageriali e di politica sanitaria, oltre che nelle scelte di cittadini e pazienti (figura 2).

La Fondazione GIMBE, previa analisi dei punti di forza e di debolezza che oggi caratterizzano la produzione (box 1), la sintesi (box 2) e l'implementazione (box 3) delle evidenze scientifiche, ha formulato dettagliate proposte per la comunità scientifica internazionale.

Citazione. Cartabellotta A. L'ecosistema delle evidenze scientifiche: produzione, sintesi e implementazione. Evidence 2017;9(9): e1000171.

Pubblicato 13 novembre 2017

Copyright. 2017 Cartabellotta. Questo è un articolo open-access, distribuito con licenza *Creative Commons Attribution*, che ne consente l'utilizzo, la distribuzione e la riproduzione su qualsiasi supporto esclusivamente per fini non commerciali, a condizione di riportare sempre autore e citazione originale.

Fonti di finanziamento. Nessuna.

Conflitti di interesse. AC è il Presidente della Fondazione GIMBE, organizzazione no-profit che svolge attività di formazione e ricerca sugli argomenti trattati nell'articolo.

Provenienza. Non commissionato, non sottoposto a peer-review.

* E-mail: nino.cartabellotta@gimbe.org

Box 1. Evidence generation

Punti di forza

- Raccomandazioni REWARD, finalizzate a ridurre gli sprechi ed aumentare il value della ricerca biomedica⁷
- James Lind Alliance che coinvolge attivamente i pazienti per definire le priorità di ricerca sulle aree grigie⁸
- EBR Network con il suo framework per evitare la pianificazione di nuovi studi primari senza revisioni sistematiche delle evidenze disponibili⁹
- Linee guida per il reporting finalizzate a uniformare i protocolli di trial clinici (SPIRIT¹⁰) e revisioni sistematiche (PRISMA-P¹¹)
- Statement dell'Academy of Medical Sciences che identifica le criticità e propone gli strumenti per aumentare riproducibilità e affidabilità della ricerca¹²
- Iniziative per favorire la registrazione di tutti i trial clinici e la pubblicazione di tutti i risultati: AllTrials¹³, statement dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS)¹⁴ e dell'International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)¹⁵, la International Clinical Trials Registry Platform dell'OMS¹⁶
- Lo statement dell'ICMJE sulla condivisione pubblica di tutti i dati dei trial clinici¹⁷
- EQUATOR network e il suo database di linee guida per il reporting della ricerca¹⁸

Punti di debolezza

- Scarsa aderenza dei finanziatori alle raccomandazioni REWARD¹⁹
- Evidenze limitate sulle strategie ottimali per coinvolgere i pazienti nella ricerca²⁰
- Processi di regolamentazione e gestione della ricerca estremamente frammentati e burocratizzati²¹
- Limitata riproducibilità della ricerca²²
- Troppi studi primari condotti senza revisioni sistematiche delle evidenze disponibili²³
- Mancato reporting dei risultati dei trial registrati (TrialsTracker)²⁴
- Modifica degli outcome nei trial clinici (COMPare)²⁵
- Linee guida per il reporting: numero troppo elevato, impatto non noto²⁶
- Interpretazione poco frequente dei risultati degli studi nel contesto delle evidenze già disponibili

Box 2. Evidence synthesis

REVISIONI SISTEMATICHE (RS)

Punti di forza

- Manuali metodologici della Cochrane Collaboration per standardizzare produzione e aggiornamento delle RS²⁷
- Utilizzo del metodo GRADE nelle revisioni Cochrane²⁸
- Linee guida PRISMA²⁹ e relative estensioni per il reporting delle RS³⁰

Punti di debolezza

- Proliferazione di revisioni sistematiche inutili, incomplete e metodologicamente inadeguate³¹
- Modesto incremento del numero delle RS Cochrane e dei protocolli³²
- Esiguo aumento negli ultimi anni dell'impact factor del Cochrane Database of Systematic Reviews³³
- Database of Abstracts of Reviews of Effects, banca dati revisioni sistematiche di elevata qualità, non più aggiornato da marzo 2015³⁴

LINEE GUIDA (LG)

Punti di forza

- Espansione e leadership del Guidelines International Network (G-I-N), che annovera oggi 100 organizzazioni impegnate nella produzione e implementazione di LG³⁵
- Standard internazionali per la produzione e valutazione delle LG: G-I-N³⁶, AGREE II³⁷, Institute of Medicine (IOM)³⁸
- Standard internazionale G-I-N per la governance dei conflitti di interesse³⁹
- Utilizzo sempre più diffuso del GRADE per la formulazione delle raccomandazioni delle LG⁴⁰
- Standard per il reporting delle LG (AGREE II⁴¹, RIGHT⁴²) e per il loro aggiornamento (CheckUp⁴³)

Punti di debolezza^{36,37,38}

- Proliferazione incontrollata di LG sulla stessa patologia/condizione
- LG di bassa qualità e/o non sottoposte ad aggiornamento continuo
- Influenze dei conflitti di interesse sulle raccomandazioni cliniche
- Mancata considerazione della multimorbilità nella maggior parte delle LG⁴⁴
- Limitata utilizzabilità delle LG
- Assenza di un database unico di LG che permetta di filtrarle secondo criteri di qualità

Box 3. Evidence translation

Punti di forza

Disponibilità di eccellenti framework che includono determinanti, metodi e strumenti per il trasferimento delle evidenze alla pratica professionale e alle organizzazioni sanitarie:

- Pipeline framework di Paul Glasziou e Brian Haynes⁴⁵, secondo il quale il professionista sanitario deve conoscere le evidenze, accettarle, valutarne l'applicabilità, essere capace di applicarle e integrarle nelle proprie decisioni; dal canto suo il paziente deve dividerle e garantire la compliance
- Knowledge translation action cycle di Sharon Strauss et coll.⁴⁶ che prevede definizione delle priorità locali, identificazione delle conoscenze e loro adattamento locale, definizione delle strategie di implementazione in relazione a ostacoli e fattori facilitanti, misurazione dell'impatto delle conoscenze su comportamenti professionali (processi) ed esiti, continuo "rinforzo" dell'uso delle conoscenze

Punti di debolezza⁴⁶

- Limitata applicabilità delle evidenze, fortemente condizionate dal contesto
- Scienza giovane, non ancora inclusa nei curricula accademici
- Comportamenti professionali influenzati più da abitudini consolidate e conflitti di interesse che dalle evidenze scientifiche
- Sistemi informativi frammentati e non collegati in maniera adeguata
- Analfabetismo scientifico di cittadini e pazienti sull'efficacia, appropriatezza e sicurezza degli interventi sanitari

Evidence generation. Per aumentare il *value* e ridurre gli sprechi della ricerca biomedica la Fondazione GIMBE ha suggerito la pubblicazione di ulteriori linee guida per il reporting dei protocolli, in particolare per gli studi osservazionali e di accuratezza diagnostica. L'attenzione è stata poi rivolta alla necessità di produrre evidenze sull'impatto delle linee guida per il reporting e di estendere lo statement OMS e le policy dell'ICMJE sulla registrazione dei trial clinici agli studi osservazionali. Ancora, l'invito ad esplorare strategie per ridurre l'estrema frammentazione degli aspetti regolatori della ricerca e mettere in pratica tutte le opportunità per aumentare la riproducibilità della ricerca biomedica. Infine, per raggiungere l'obiettivo "meno pubblicazioni, più evidenze di elevata qualità", è indispensabile cambiare le modalità per mi-

surare l'impatto della ricerca biomedica e i relativi meccanismi di finanziamento^{47,48}, aumentare l'efficienza della ricerca di base e raggiungere un ottimale equilibrio tra ricerca di base, traslazionale, clinica e organizzativa.

Evidence synthesis. Rispetto alla produzione di RS servono nuove policy internazionali per far convergere gli sforzi sulle Cochrane reviews, riducendo al tempo stesso la proliferazione di RS irrilevanti. GIMBE ha suggerito all'ICMJE di rendere obbligatorio per la pubblicazione delle RS il numero di registrazione PROSPERO⁴⁹, analogamente a quanto previsto per i trial clinici; in secondo luogo, l'ICMJE dovrebbe incoraggiare la produzione di Cochrane reviews consentendo agli autori di pubblicare una sintesi nelle riviste affiliate all'ICMJE; infine, è indispensabile un database unico per le RS di elevata qualità. Relativamente alla produzione di LG è stata enfatizzata la necessità di una governance internazionale per evitare la proliferazione di LG di bassa qualità; l'opportunità di migliorare la gestione dei conflitti di interesse utilizzando gli standard del G-I-N³⁹; la necessità di includere la multimorbilità⁴³ nelle raccomandazioni delle LG e di migliorare l'utilizzabilità delle LG in particolare integrando le raccomandazioni in sistemi informatizzati di supporto alle decisioni cliniche⁵⁰. Infine, l'esigenza di un database centralizzato di LG che permetta di filtrare la loro ricerca secondo criteri di qualità internazionali (AGREE II, G-I-N, Institute of Medicine).

Evidence translation. GIMBE ha rilevato innanzitutto che servono più evidenze di buona qualità su trasferimento delle evidenze, processo decisionale condiviso, compliance del paziente. Inoltre, è necessario definire standard internazionali per definire priorità a livello locale, sviluppare PDTA attraverso l'adattamento locale di LG e identificare ostacoli e fattori facilitanti finalizzati alla elaborazione di adeguate strategie multifattoriali di implementazione. Ri-



Figura 2. Produzione, sintesi e implementazione delle evidenze scientifiche

8th International Conference for Evidence-based Health Care Teachers and Developers

Nella magica atmosfera di Taormina la Fondazione GIMBE ha ospitato l'ottava edizione della International Conference for Evidence-based Health Care (EBHC) Teachers and Developers, che ha messo a confronto oltre 150 professionisti provenienti da 24 paesi di tutti i continenti sul rivoluzionario concetto di "ecosistema delle evidenze scientifiche" presentato in esclusiva in questo servizio. In particolare, **Nino Cartabellotta** (Fondazione GIMBE) ha posto l'enfasi sulla necessità di migliorare ed integrare produzione, sintesi e trasferimento delle evidenze alle pratiche professionali, all'organizzazione dei servizi sanitari e alle politiche sanitarie, tenendo conto del contesto (sociale, culturale, economico e politico) e di competizioni, collaborazioni e conflitti di interesse degli innumerevoli stakeholders che popolano il mondo della ricerca e della sanità. La conferenza è stata illuminata dalle relazioni di leader mondiali nell'ambito dell'EBHC. **John Ioannidis** (Stanford University, USA) ha spiegato perché oggi ci troviamo di fronte a un sistema "malato" che genera troppe pubblicazioni e poche evidenze scientifiche utili a migliorare la salute delle persone. **Paul Glasziou** (Bond University, Australia) ha illustrato la necessità aumentare il value e ridurre gli sprechi della ricerca biomedica, grazie alle raccomandazioni della campagna REWARD, già lanciata in Italia dalla Fondazione GIMBE. **Douglas Altman** (University of Oxford, UK) ha enfatizzato la necessità di un reporting completo e trasparente della ricerca e presentato l'EQUATOR Network, banca dati internazionale di linee guida per il reporting. **Howard Bauchner** (editor di JAMA) ha focalizzato ruolo e responsabilità delle riviste biomediche nel garantire qualità e trasparenza della ricerca pubblicata. **Walter Ricciardi** (Presidente Istituto Superiore di Sanità) si è soffermato sulle difficoltà di integrare le migliori evidenze nelle decisioni di politica sanitaria e sulla necessità di utilizzare nuove modalità per comunicare la scienza al mondo della politica. **David Tovey** (editor della Cochrane Library) ha riportato le innovazioni utilizzate dalla Cochrane Collaboration nella produzione delle revisioni sistematiche, una scienza in evoluzione continua. **Gordon Guyatt** (McMaster University, Canada) ha illustrato le innovazioni metodologiche più recenti del metodo GRADE, utilizzato da oltre 100 organizzazioni in tutto il mondo per produrre raccomandazioni cliniche. **Amir Qaseem** (American College of Physicians, USA) ha descritto l'impegno del Guidelines International Network (G-I-N) nel definire standard internazionali per la produzione di linee guida affidabili e trasparenti attraverso una metodologia rigorosa e un'adeguata governance dei conflitti di interesse. **Trisha Greenhalgh** (University of Oxford, UK) ha affrontato le complessità dell'applicazione delle evidenze al singolo paziente nel rispetto delle sue preferenze, valori e aspettative. **Angela Coulter** (University of Oxford, UK) ha approfondito le modalità per coinvolgere attivamente i pazienti nella produzione e utilizzo delle evidenze scientifiche. **Per Vandvik** (University of Oslo, Norvegia) ha analizzato pro e contro dei sistemi digitali per accedere e orientarsi nel complesso ecosistema delle evidenze.

Tutte le presentazioni sono disponibili a: www.ebhc.org

spetto alla valutazione dell'impatto del trasferimento delle evidenze, la misurazione delle performance deve sempre utilizzare affidabili indicatori di processo e di esito e, soprattutto, allinearli insieme ai relativi sistemi premianti attraverso i vari livelli: dal singolo professionista al team, all'organizzazione sanitaria, sino all'intero sistema sanitario regionale e quindi nazionale. Ovviamente, è indispensabile aumentare l'alfabetizzazione di cittadini e pazienti sull'efficacia, appropriatezza e sicurezza degli interventi sanitari, al fine di ridurre le loro aspettative per una medicina mitica e una sanità infallibile.

Infine, le dinamiche che regolano il complesso ecosistema delle evidenze devono passare dall'approccio unidirezionale (produzione → sintesi → trasferimento) a quello multidirezionale (figura 3), dove la sintesi delle evidenze, tramite RS, deve sempre informare la decisione di condurre nuovi studi primari, oltre che interpretarli alla luce delle conoscenze già disponibili. Ma ancor di più, il trasferimento delle evidenze deve sempre informare la loro produzione e sintesi, attraverso virtuosi programmi di ricerca e sviluppo. Infatti, in un momento

storico caratterizzato dalla crisi di sostenibilità di tutti i sistemi sanitari, è tempo di finanziare la ricerca comparativa indipendente in grado di fornire adeguate evidenze e di non rimborsare più con il denaro pubblico interventi sanitari di efficacia non documentata.

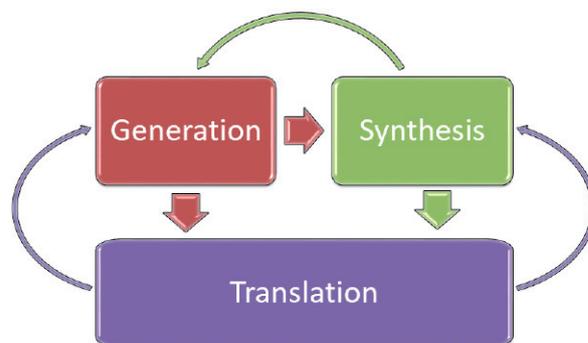


Figura 3. Ecosistema delle evidenze: l'approccio multidirezionale

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. Djulbegovic B, Guyatt GH. Progress in evidence-based medicine: a quarter century on. *Lancet* 2017;390:415-423.
3. Ioannidis JPA. Hijacked evidence-based medicine: stay the course and throw the pirates overboard. *J Clin Epidemiol* 2017;84:11-13.
4. Greenhalgh T, Howick J, Maskrey N; Evidence Based Medicine Renaissance Group. Evidence based medicine: a movement in crisis? *BMJ* 2014;348:g3725.
5. Heneghan C, Mahtani KR, Goldacre B, Godlee F, Macdonald H, Jarvies D. Evidence based medicine manifesto for better healthcare. *BMJ*. 2017 Jun 20;357:j2973.
6. 8th International Conference for EBHC Teachers and Developers. The ecosystem of evidence: connecting generation, synthesis and translation. Disponibile a: www.ebhc.org. Ultimo accesso: 13 novembre 2017
7. Cartabellotta A. Ridurre gli sprechi e premiare il rigore scientifico nella ricerca biomedica: la campagna Lancet-REWARD. *Evidence* 2016;8(5): e1000142.
8. James Lind Alliance (JLA) Priority Setting Partnership (PSP). Disponibile a: www.jla.nihr.ac.uk/priority-setting-partnerships. Ultimo accesso: 13 novembre 2017
9. Lund H, Brunnhuber K, Juhl C, Robinson K, Leenaars M, Dorch BF, et al. Evidence-Based Research: le revisioni sistematiche devono sempre informare i nuovi studi primari. *Evidence* 2017;9(3): e1000164.
10. Chan AW, Tetzlaff JM, Altman DG, Laupacis A, Gøtzsche PC, Krleža-Jerić K, et al. SPIRIT Statement 2013: checklist per il protocollo dei trial clinici. *Evidence* 2016;8(8): e1000148 (30 agosto 2016).
11. Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, Shekelle P, Stewart LA; PRISMA-P Group. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ* 2015;350:g7647.
12. Academy of Medical Sciences. Reproducibility and reliability of biomedical research: improving research practice. Symposium report, October 2015 Disponibile a: www.acmedsci.ac.uk/file-download/38190-56314fa158e14.pdf. Ultimo accesso: 13 novembre 2017.
13. Chalmers I, Glasziou G, Godlee F. Tutti i trial devono essere registrati e tutti i risultati pubblicati. *Evidence* 2013;5(1): e1000032.
14. Organizzazione Mondiale della Sanità. Rendere pubblici i risultati dei trial clinici: lo statement dell'Organizzazione Mondiale della Sanità. *Evidence* 2016;8(2): e1000134.
15. Laine C, Horton R, DeAngelis CD, Drazen JM, Frizelle FA, Godlee F, Haug C, Hébert PC, Kotzin S, Marusic A, Sahni P, Schroeder TV, Sox HC, Van der Weyden MB, Verheugt FW. Clinical trial registration—looking back and moving ahead. Disponibile a: www.icmje.org/news-and-editorials/clincial_trial_reg_jun2007.html. Ultimo accesso: 13 novembre 2017
16. World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). Disponibile a: www.who.int/ictrp. Ultimo accesso: 13 novembre 2017.
17. Taichman DB, Sahni P, Pinborg A, Peiperl L, Laine C, James A, Hong ST, Haileamlak A, Gollgoly L, Godlee F, Frizelle FA, Florenzano F, Drazen JM, Bauchner H, Baethge C, Backus J. Data Sharing Statements for Clinical Trials: A Requirement of the International Committee of Medical Journal Editors. Disponibile a: www.icmje.org/news-and-editorials/data_sharing_june_2017.pdf. Ultimo accesso 13 novembre 2017.
18. EQUATOR Network. Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research. Disponibile a: www.equator-network.org. Ultimo accesso: 13 novembre 2017.
19. Nasser M, Clarke M, Chalmers I, Brurberg KG, Nykvist H, Lund H, Glasziou P. What are funders doing to minimise waste in research? *Lancet* 2017;389:1006-1007.
20. Domecq JP, Prutsky G, Elraiyah T, Wang Z, Nabhan M, Shippee N, et al. Patient engagement in research: a systematic review. *BMC Health Serv Res* 2014;14:89.
21. Al-Shahi Salman R, Beller E, Kagan J, Hemminki E, Phillips RS, Savulescu J, Macleod M, Wisely J, Chalmers I. Increasing value and reducing waste in biomedical research regulation and management. *Lancet* 2014;383:176-85.
22. Ioannidis JP, Greenland S, Hlatky MA, Khoury MJ, Macleod MR, Moher D, Schulz KF, Tibshirani R. Increasing value and reducing waste in research design, conduct, and analysis. *Lancet* 2014;383:166-75.
23. Chalmers I, Bracken MB, Djulbegovic B, Garattini S, Grant J, Gülmezoglu AM, Howells DW, Ioannidis JP, Oliver S. How to increase value and reduce waste when research priorities are set. *Lancet* 2014;383:156-65.
24. Evidence-Based Medicine Data Lab, University of Oxford. TrialsTracker. Disponibile a: <https://trialstracker.ebmdatalab.net>. Ultimo accesso: 13 novembre 2017
25. Goldacre B, Drysdale H, Powell-Smith A, et al. The COMPare Trials Project. Disponibile a: www.COMPare-trials.org. Ultimo accesso: 13 novembre 2017.
26. Mannocci A, Saulle R, Colamesta V, D'Aguzzo S, Giraldi G, Maffongelli E, Meggiolaro A, Semyonov L, Unim B, La Torre G. What is the impact of reporting guidelines on Public Health journals in Europe? The case of STROBE, CONSORT and PRISMA. *J Public Health (Oxf)* 2015;37:737-40.
27. Cochrane Training. Guides and handbooks. Disponibile a: www.training.cochrane.org/handbooks. Ultimo accesso: 13 novembre 2017.
28. Cochrane Methods GRADEing group. Disponibile a: www.methods.cochrane.org/gradeing/welcome. Ultimo accesso: 13 novembre 2017.
29. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Linee guida per il reporting di revisioni sistematiche e meta-analisi: il PRISMA Statement. *Evidence* 2015;7(6): e1000114.
30. PRISMA Statement extensions. Disponibile a: www.prisma-statement.org/Extensions. Ultimo accesso: 13 novembre 2017.
31. Ioannidis JP. The mass production of redundant, misleading, and conflicted systematic reviews and meta-analyses. *Milbank Q* 2016;94:485-514.
32. Cochrane Database of Systematic Reviews. Number of Cochrane reviews and protocols by issue. Disponibile a: www.cochranelibrary.com/dotAsset/5ed035c1-ae96-4139-be3a-7ca0065269a2.pdf. Ultimo accesso: 13 novembre 2017
33. Cochrane Database of Systematic Reviews. Impact factor. Disponibile a: www.cochranelibrary.com/cochrane-database-

of-systematic-reviews. Ultimo accesso: 13 novembre 2017

34. CRD Databases. Changes to DARE and NHS EED. 11 May 2015. Disponibile a: www.crd.york.ac.uk/crdweb/newspage.asp. Ultimo accesso: 13 novembre 2017

35. Guidelines International Network (G-I-N). Disponibile a: www.g-i-n.net. Ultimo accesso: 13 novembre 2017

36. Qaseem A, Forland F, Macbeth F, Ollenschläger G, Phillips S, van der Wees P; Board of Trustees of the Guidelines International Network. Guidelines International Network: verso standard internazionali per la produzione di linee guida. *Evidence* 2012;4(6): e1000022.

37. Brouwers M, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, Fervers B, Graham ID, Grimshaw J, Hanna S, Littlejohns P, Makarski J, Zitzelsberger L for the AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in healthcare. *CMAJ* 2010;182:E839-42.

38. Institute of Medicine. Clinical Practice Guidelines We Can Trust. Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines (CPGs). Washington (DC): National Academies Press (US); 2011.

39. Schünemann HJ, Al-Ansary LA, Forland F, Kersten S, Komulainen J, Kopp IB, Macbeth F, Phillips SM, Robbins C, van der Wees P, Qaseem A; Board of Trustees of the Guidelines International Network. Disclosure e gestione dei conflitti di interesse nelle linee guida: i principi del Guidelines International Network. *Evidence* 2016;8(3): e1000136.

40. GRADE Working Group. Disponibile a: www.gradeworking-group.org. Ultimo accesso: 13 novembre 2017

41. Cartabellotta A, Laganà AS. AGREE Reporting Checklist: uno strumento per migliorare il reporting delle linee guida. *Evidence* 2016;8(7): e1000146.

42. Chen Y, Yang K, Marušić A, Qaseem A, Meerpohl JJ, Flottorp S, Akl EA, Schünemann HJ, Chan ES, Falck-Ytter Y, Ahmed F, Barber S, Chen C, Zhang M, Xu B, Tian J, Song F, Shang H, Tang K, Wang Q, Norris SL; RIGHT (Reporting Items for Practice Guidelines in Healthcare) Working Group. RIGHT statement: strumento per il reporting delle linee guida per la pratica clinica. *Evidence* 2017;9(2): e1000161.

43. Vernooij RW, Alonso-Coello P, Brouwers M, Martínez García L; CheckUp Panel. Reporting Items for Updated Clinical Guidelines: Checklist for the Reporting of Updated Guidelines (CheckUp). *PLoS Med* 2017;14:e1002207.

44. Cartabellotta A, Tedesco T, Pomponio G. Linee guida per la valutazione clinica e il trattamento dei pazienti con multimorbidità. *Evidence* 2016;8(10): e1000154.

45. Glasziou P, Haynes B. The paths from research to improved health outcomes. *ACP J Club* 2005;142(2):A8-10.

46. Graham I, Straus S, Tetroe J. Knowledge Translation in Health Care: Moving from Evidence to Practice. John Wiley & Sons, 2013.

47. Ioannidis JP, Khoury MJ. Assessing value in biomedical research: the PQRST of appraisal and reward. *JAMA* 2014;312:483-4.

48. Cruz Rivera S, Kyte DG, Aiyegbusi OL, Keeley TJ, Calvert MJ. Assessing the impact of healthcare research: A systematic review of methodological frameworks. *PLoS Med* 2017;14(8):e1002370.

49. PROSPERO. International prospective register of systematic reviews. Disponibile a: www.crd.york.ac.uk/prospero. Ultimo accesso: 13 novembre 2017.

50. Kilsdonk E, Peute LW, Jaspers MW. Factors influencing implementation success of guideline-based clinical decision support systems: A systematic review and gaps analysis. *Int J Med Inform.* 2017;98:56-64.