

2 METODI

2.1 CONSIDERAZIONI GENERALI DI METODOLOGIA

La definizione dello scopo di queste linee guida come tentativo di equilibrio fra gli obiettivi fondamentali citati nell'introduzione ha determinato scelte metodologiche che portassero a linee guida caratterizzate da:

- multidisciplinarietà e multiprofessionalità;
- applicabilità nella realtà italiana;
- fondamento sull'evidenza;
- apertura alle acquisizioni più recenti;
- propositività;
- dinamicità.

Tali scelte metodologiche, operate in sede di definizione delle procedure operative standard per la prima stesura di SPREAD (1997; pubblicazione 1999) si sono peraltro rivelate in linea con i criteri di qualità proposti altrove,¹ e fondati proprio sulla multiprofessionalità e il coinvolgimento degli utenti, l'esplicitazione della strategia scelta per identificare l'evidenza primaria e la classificazione delle raccomandazioni in base alla qualità dell'evidenza.

Una sostanziale revisione della metodologia specifica di attribuzione dei livelli di evidenza e, conseguentemente, della forza delle raccomandazioni, è stata applicata dalla revisione 2003.

2.2 METODOLOGIA UTILIZZATA

Le linee guida di pratica clinica esplicitano il percorso di ricerca di informazioni, in raccomandazioni operative accompagnate dal grado di 'forza', che a sua volta deriva dal livello di evidenza su cui si basano. Le raccomandazioni così come presentate agli utenti finali – i medici utilizzatori – devono essere convincenti, rendendo esplicito il legame tra l'evidenza riassunta e la raccomandazione proposta. Gli estensori, pertanto, devono impiegare un processo di formazione quanto più trasparente possibile, rendendo chiaro all'utente finale che la raccomandazione non nasce da una soggettiva interpretazione del materiale disponibile, ma da una accurata valutazione quanto più possibile oggettiva e condivisa con gli utilizzatori stessi. Si identificano dunque due momenti fondamentali di garanzia di trasparenza e obiettività:

- la struttura del gruppo degli esperti che esprime il consenso sulle raccomandazioni,
- la procedura di formazione delle raccomandazioni.

2.2.1 Il gruppo di lavoro

Il gruppo di lavoro che ha sviluppato queste linee guida – la SPREAD Collaboration – rappresenta il modo concreto per ottenere il requisito di multidisciplinarietà indicato all'inizio. La multidisciplinarietà è stata ricercata coinvolgendo rappresentanti di tutte quelle professionalità e funzioni che, in diversi momenti, possono essere coinvolte nell'applicazione – come soggetto attivo o passivo – delle linee guida. Questo comporta diversi vantaggi pratici, oltre che teorici:

- la rappresentanza multidisciplinare evita che vengano considerati solo certi aspetti del percorso diagnostico-terapeutico, mentre altri vengono trascurati;
- la rappresentanza multiprofessionale permette di tradurre in procedure realmente applicabili nella realtà locale le raccomandazioni che, di per sé, rischiano di essere un'estrapolazione astratta;
- la molteplicità di contributi alla identificazione delle fonti e alla loro valutazione evita parzialità e incompletezze;
- la partecipazione diretta di diverse figure alla elaborazione del materiale, con la conoscenza "dall'interno" delle ragioni che giustificano le raccomandazioni espresse, facilitano il consenso e l'applicazione da parte dei destinatari.

Da ciò è derivata la struttura organizzativa in:

- gruppi di lavoro specialistici, interdisciplinari, sostanzialmente monotematici;
- servizi trasversali (nutrizione, bioetica, economia sanitaria);
- coordinati da un comitato esecutivo (*core team*).

Nella stesura di queste linee guida sono stati coinvolti alcuni referenti dell'utenza (associazioni di pazienti e familiari) e, al fine di considerare gli aspetti multiprofessionali relativi al per-

Sintesi 2-1

Queste linee guida sono state sviluppate tramite approccio multidisciplinare, avendo come obiettivo di essere:

- applicabili alla realtà italiana;
- basate sull'evidenza quanto meno equivoca possibile;
- aperte alle acquisizioni più recenti;
- propositive e dinamiche.

sonale sanitario non medico, sono stati coinvolti nel processo di revisione gruppi di infermieri, logopedisti e terapisti della riabilitazione.

Un maggior coinvolgimento di questi attori e di aziende e di istituzioni, così come un più ampio coinvolgimento di associazioni di pazienti e loro familiari è stato già previsto in sede di collaudo e messa a punto delle linee guida.

D'altra parte, questo tipo di approccio pone il problema dell'autorevolezza del gruppo di lavoro. Di conseguenza, anziché procedere ad una selezione esclusivamente per cooptazione, si è deciso di richiedere alle società scientifiche più direttamente coinvolte nei diversi aspetti della prevenzione e del trattamento dell'ictus, di esprimere direttamente alcuni esperti per le varie aree di lavoro. A questi sono poi stati aggiunti, per cooptazione da parte dei gruppi di lavoro stessi, altri esperti noti per la propria competenza su determinati aspetti specifici. Sono anche stati consultati esperti non appartenenti alle società scientifiche direttamente coinvolte nello sviluppo di queste linee guida, ma che esprimessero competenza ed autorevolezza in settori altamente specifici per aspetti particolari pertinenti alla prevenzione primaria o secondaria e al trattamento dell'ictus. Tutti gli esperti partecipanti alla stesura di queste linee guida hanno rilasciato una dichiarazione di assenza di conflitti di interesse.

2.2.2 La procedura originale

Fin dalla prima versione (1999; lavoro iniziato nel 1997) queste linee guida hanno voluto fondarsi sull'evidenza quanto meno equivoca possibile. Nelle prime due versioni (1999, 2001) si è mantenuta la classificazione della forza dell'evidenza – da cui deriva il grado della raccomandazione – basata sulla definizione del AHCPR (*Agency for Health Care Policy and Research*, ora AHRQ, *Agency for Healthcare Research and Quality*; <http://www.ahcpr.gov>)² originariamente proposta nel 1992 nella prima linea guida di pratica clinica promossa dal Servizio Pubblico USA e recepita poi in numerose linee guida, se pure con piccole variazioni da caso a caso.³⁻⁷

Questa classificazione si fonda però su criteri esclusivamente matematico-statistici, assegnando la “forza” dell'evidenza, nell'ordine, a: meta-analisi, studi sperimentali randomizzati controllati, analisi retrospettive, *follow-up* prospettico, studi trasversali di popolazione, revisioni sistematiche, evidenza aneddotica. Ciò può essere corretto per quanto riguarda gli studi di natura rigorosamente clinica, soprattutto se focalizzati su valutazioni obiettive di esito, condotte in un campione della popolazione bersaglio di specifico interesse. Non è invece correttamente applicabile, se non per analogia ed estensione e con le dovute riserve, a valutazioni non di esito clinico, come informazioni epidemiologiche, valutazioni di qualità di vita, modelli econometrici e studi di ottimizzazione dell'allocazione delle risorse, o alle estrapolazioni da popolazioni non direttamente bersaglio della raccomandazione considerata, o a situazioni in cui l'oggetto della raccomandazione non può tecnicamente essere sottoposto a valutazione sperimentale adeguata. Inoltre, non esplicita una valutazione della qualità degli studi che concorrono a formare l'evidenza dalla base delle raccomandazioni.

2.2.3 La procedura revisionata

L'esperienza delle prime due edizioni di SPREAD seguendo la metodologia AHCPR ha evidenziato alcuni aspetti critici, peraltro già anticipati sotto il profilo teorico. Nella pratica clinica occorre ormai tener presente non solo l'efficienza in termine di risultato forte/debole di uno studio clinico randomizzato e controllato (RCT), ma anche il peso dell'evidenza, la qualità metodologica degli studi analizzati, la validità esterna, etc; tutto ciò passa necessariamente per un “giudizio ponderato” sul complesso del contenuto informativo, che diventa sempre meno soggettivo (senza mai ovviamente raggiungere la completa obiettività) quanto più si basa esplicitamente sulla valutazione dei vari criteri descritti nelle specifiche liste di verifica messe a punto da diversi organismi (SIGN, CEBM, etc).

Inoltre si è avvertita l'esigenza che già nella stesura delle linee guida – quindi non solo nel testo esplicativo che le accompagna – si tenesse conto esplicitamente della generalizzabilità, applicabilità, consistenza e impatto clinico della raccomandazione.

Ci si è anche resi conto che una certa quota di evidenza disponibile, sebbene utile ad inquadrare un problema di rilevanza clinica nel settore specifico dell'ictus, deriva da studi condotti su popolazioni che non sono immediatamente e direttamente assimilabili alle popolazioni considerate in queste linee guida: per esempio, informazioni sulla prevenzione dell'ictus deri-

vanti da studi condotti su popolazioni con pregressa cardiopatia sono utili, ma solo in via indiretta per stimare l'effetto di determinati interventi. Queste evidenze “derivate” non potevano essere identificate come tali nella metodologia precedente, e questo problema viene risolto con la metodologia attuale.

Infine, nella realtà pratica esistono situazioni in cui non esiste “evidenza” in termini formali da cui possa derivare una raccomandazione – perché non è tecnicamente possibile sottoporle a verifica pratica, o perché, anche se teoricamente possibile, ciò non è stato (ancora) fatto – mentre esiste una esperienza concreta degli esperti che identifica una prassi raccomandabile. Queste situazioni venivano espresse con la metodologia precedente come “Grado C”, senza distinguere l'opinione degli esperti basata su casi aneddotici da studi retrospettivi o non controllati. Nella nuova metodologia (Tabella 2:I) queste situazioni sono chiaramente identificate come “Good Practice Point” (GPP), risolvendo in maniera definitiva una delle ambiguità delle precedenti versioni.

Tabella 2:I – Livello di evidenza e grado delle raccomandazioni, metodologia SIGN-CEBM

Livello di evidenza	
1++	metanalisi di alta qualità e senza disomogeneità statistica; revisioni sistematiche di RCT ciascuno con limiti fiduciali ristretti, RCT con limiti fiduciali molto ristretti e/o alfa e beta molto piccoli;
1+	metanalisi ben fatte senza disomogeneità statistica o con disomogeneità clinicamente non rilevanti, revisioni sistematiche di RCT, RCT con limiti fiduciali ristretti e/o alfa e beta piccoli;
2++	revisioni sistematiche di alta qualità di studi caso-controllo o coorte; studi caso-controllo o coorte di alta qualità con limiti fiduciali molto ristretti e/o alfa e beta molto piccoli;
2+	studi caso-controllo o coorte di buona qualità con limiti fiduciali ristretti e/o alfa e beta piccoli;
3	studi non analitici (<i>case reports</i> , serie di casi)
4	opinione di esperti
NOTA: metanalisi con eterogeneità statistiche di rilevanza clinica, revisioni sistematiche di studi con ampi limiti fiduciali, studi con ampi limiti fiduciali e/o alfa e/o beta grande vanno classificati con un segno — (meno).	
Grado delle raccomandazioni	
A	almeno una metanalisi, revisione sistematica, o RCT classificato di livello 1++ condotto direttamente sulla popolazione bersaglio; oppure revisione sistematica di RCT o un insieme di evidenze costituito principalmente da studi classificati di livello 1+, consistenti tra loro, e applicabile direttamente alla popolazione bersaglio.
B	un insieme di evidenze che includa studi classificati di livello 2++, coerenti tra loro, e direttamente applicabili alla popolazione bersaglio; oppure evidenza estrapolata da studi classificati come 1++ o 1+.
C	un insieme di evidenze che includa studi classificati di livello 2+, coerenti tra loro e direttamente applicabili alla popolazione bersaglio; oppure evidenza estrapolata da studi classificati come 2++
D	evidenza di livello 3 o 4; oppure evidenza estrapolata da studi classificati come 2+; oppure evidenza da studi classificati come — (meno), indipendentemente dal livello.
GPP	<i>Good Practice Point</i> : migliore pratica raccomandata sulla base dell'esperienza del gruppo di sviluppo delle linee guida, non corroborata da evidenze sperimentali.

La procedura di cui si è dotata la SPREAD Collaboration per rendere sempre più esplicito e trasparente il processo di formazione delle raccomandazioni si basa sulla metodologia SIGN (*Scottish Intercollegiate Guideline Network*, <http://www.sign.ac.uk>)⁸ integrata, tuttavia, con l'esplicitazione di alcune considerazioni statistiche delle dimensioni dell'errore α e β come indicato nella lista di verifica della metodologia CEBM (*Centre for Evidence-Based Medicine*, <http://www.cebm.net/>)⁹ e può essere sintetizzata in sei passi.

- I Il primo passo consiste nella definizione esplicita dell'obiettivo (domande precise cui si intende rispondere), degli specifici aspetti clinici coperti (situazioni cliniche ben definite), del destinatario medico utilizzatore delle raccomandazioni, del destinatario paziente cui si applicheranno le raccomandazioni. Permette di focalizzare con estrema precisione l'ambito operativo.
- II Una volta definiti esplicitamente gli obiettivi, si definiscono esplicitamente le procedure di reperimento della documentazione. In realtà questo passo consiste di due fasi: la defi-

nizione della esplicita procedura di ricerca e la definizione dei criteri di inclusione e di esclusione della documentazione nella successiva valutazione. Poiché possono esistere differenti approcci ai criteri di inclusione e di esclusione, tali criteri devono essere definiti collegialmente ed essere validi per tutti i gruppi di lavoro coinvolti. Entrambe queste procedure devono essere documentate e restare pubblicamente disponibili per garantire la trasparenza e l'obiettività delle procedure seguite. È previsto che la documentazione relativa a questo passo venga messa a disposizione del pubblico nel sito <http://www.spread.it>, in un'apposita sezione di documentazione.

- III Il terzo passo consiste nella valutazione, secondo criteri predefiniti, di ciascun documento reperito e coerente con i criteri di inclusione ed esclusione. La valutazione di qualità e l'assegnazione del livello di evidenza di ciascun documento è uno dei punti chiave della trasparenza della procedura, e quindi deve essere documentata e questo documento pubblicamente disponibile. È previsto che anche questa documentazione sia resa pubblicamente disponibile nella sezione di documentazione del sito <http://www.spread.it>.
- IV Il quarto passo consiste nella formazione delle tabelle di evidenza dalle quali scaturiranno le raccomandazioni. Le tabelle delle evidenze presentano in forma estremamente sintetica le conclusioni dell'esame dei singoli documenti e servono per la costruzione del documento di cui al passo successivo, ma sono anche l'elemento fondamentale per stabilire il peso della documentazione a supporto della forza di ciascuna raccomandazione.
- V Il passo finale nella valutazione della documentazione consiste nel giudizio ponderato sulle evidenze valutate. La stesura del giudizio ponderato è il momento di sintesi dell'attività del gruppo di lavoro. Di conseguenza, è un documento che riceve il consenso formale del gruppo di lavoro e che resta pubblicamente disponibile, o nel testo della linea guida, o nella sezione di documentazione indicata. In questo documento trovano posto anche eventuali dissensi documentati e ragionati rispetto alla raccomandazione. Infatti, è naturale che, in un approccio multidisciplinare e multiprofessionale all'espressione delle raccomandazioni, possano rimanere dei dissensi non componibili, che vanno documentati e resi espliciti in una forma concordata e rispettosa delle diverse posizioni.
- VI Il sesto passo nella metodologia di formazione delle linee guida è la stesura del testo che accompagna le raccomandazioni e che costituisce il corpo di questo volume, e si considera particolarmente utile per quelle situazioni in cui non vi è evidenza disponibile mentre vi è consenso sulla migliore pratica clinica (*Good Practice Point*).

Le raccomandazioni espresse in questa linea guida costituiscono dunque il momento di sintesi conclusiva dell'attività del gruppo di lavoro multidisciplinare e multiprofessionale, e la forza della raccomandazione è legata al livello dell'evidenza, secondo quanto indicato in Tabella 2:I.

Nonostante siano successivamente comparse altre tecniche per la classificazione dell'evidenza e del grado delle raccomandazioni,¹⁰⁻¹² il gruppo SPREAD ha deciso di attenersi alla procedura qui esposta, almeno fino alla presente edizione (V Ed., 2007). Peraltro, il riscontro pratico alla validità di questa metodologia si è presentato concretamente nella costruzione del Consensus sullo *stenting carotideo*,¹³ nonché nel fatto che, nelle linee guida della *National Stroke Association* per la gestione del TIA,¹⁴ le linee guida SPREAD sono state ritenute tra i 13 documenti validi su 257 esaminati, e che 14 delle 53 raccomandazioni espresse derivano direttamente da SPREAD. La classificazione dell'evidenza adottata dalle linee guida citate, inoltre, è sostanzialmente la stessa adottata da SPREAD.

Una discussione più dettagliata della metodologia statistica usata, nonché un piccolo glossario dei termini statistici usati in queste linee guida, è riportato in Appendice I.

2.2.4 Fonti di evidenza esterna

La fonte di evidenza da cui sono state elaborate queste raccomandazioni comprende le linee guida già pubblicate in altri paesi e/o discusse nel corso di *Consensus Conference* recenti e sottoposte a puntuale verifica di applicabilità nel contesto concreto della realtà italiana, la documentazione specifica disponibile nel *Cochrane Database of Systematic Reviews* e in *Clinical Evidence*; documenti reperibili nella letteratura indicizzata in MEDLINE; dati da ricerche italiane e/o internazionali direttamente disponibili agli esperti che hanno partecipato alla stesura delle linee guida. Tuttavia, non sono state escluse opinioni documentate su argomenti ancora in sviluppo, identificandole chiaramente come tali.

Sintesi 2-2

La fonte di evidenza da cui sono state elaborate queste raccomandazioni comprende documentazione disponibile nel *Cochrane Database of Systematic Reviews* e in *Clinical Evidence*; documenti reperibili nella letteratura indicizzata in MEDLINE; dati da ricerche italiane e/o internazionali direttamente disponibili agli esperti che hanno partecipato alla stesura delle linee guida. Tuttavia, non sono state escluse opinioni documentate su argomenti ancora in sviluppo, identificandole chiaramente come tali.

Non sono stati definiti criteri specifici di scelta a priori della letteratura da utilizzare per queste linee guida, data la diversità e disomogeneità della letteratura stessa, e il diverso peso che fonti diverse possono avere per le diverse aree considerate. Diversamente da una metanalisi, in cui i criteri di scelta diventano a loro volta criterio primario di valutazione e di validità, nel caso di linee guida i criteri di scelta della letteratura devono essere integrati da considerazioni basate sulla realtà territoriale (geografica, politica, economica, sociale e culturale) per la quale le linee guida vengono progettate.

Le ricerche bibliografiche hanno utilizzato il classico approccio per sottoinsiemi progressivamente affinati a partire dall'insieme generato dalla ricerca del termine STROKE, attraverso processi di combinazione booleani (AND-OR-NOT). Le parole chiave associate alla chiave primaria erano, naturalmente, differenti per ciascuna area e per gruppo omogeneo di domande. La profondità della ricerca ha raramente superato il quarto livello (quattro combinazioni di sottoinsiemi generati per ricerca di una singola parola chiave in tutti i campi). Per alcune aree, soprattutto quella legata allo sviluppo della ricerca, si è anche utilizzato il riferimento fornito ad articoli correlati. Non sono stati impostati filtri a priori se non quello della effettiva reperibilità della documentazione *in extenso*. In particolare non si è limitata la ricerca ai documenti in una specifica lingua o a una specifica area geografica o culturale. Analogamente, non si è valutata l'omogeneità delle informazioni ottenute: informazioni discordanti o addirittura contraddittorie sono state ugualmente considerate, tenendo conto naturalmente delle dimensioni della ricerca e della metodologia impiegata. Non si sono neppure imposti limiti temporali alla ricerca, anche se si sono privilegiate le informazioni più recenti. Tuttavia, informazioni precedenti ma non smentite né confermate successivamente, sono ugualmente state prese in considerazione. Responsabili ultimi della selezione della letteratura citata sono stati i coordinatori di ciascuna area, in accordo con tutti gli esperti partecipanti all'area stessa.

Nel contesto della ricerca bibliografica relativa all'epidemiologia del fenomeno e agli studi di prevenzione e di intervento, si è data priorità alla documentazione originata da ricerche multinazionali, quindi a quelle condotte in Italia se disponibili, quindi in Europa, quindi in altre aree del mondo.

Tuttavia, come indicato, non si sono escluse le conoscenze dirette degli esperti, che vengono appunto riportate come opinioni se non disponibili in letteratura. Analogamente, non si è escluso il ricorso a documentazione – soprattutto volumi – altrimenti reperibile (per conoscenza diretta degli esperti o ricerca bibliografica tradizionale) qualora pertinente all'argomento specifico e non coperta dalle pubblicazioni identificate per via elettronica.

Infine, data anche la carenza di documentazione bibliografica italiana, i suggerimenti di ordine pratico (raccomandazioni) hanno tenuto conto della realtà italiana, e di conseguenza hanno incorporato – sulla base della documentazione reperita – le opinioni ragionate degli esperti espresse dopo discussione multidisciplinare per area e sottoposte a discussione con tutti gli altri esperti delle altre aree; questo processo è stato formalizzato metodologicamente nella procedura revisionata.

Gli schemi di valutazione della letteratura secondo le procedure utilizzate da SPREAD sono riportati in Appendice D1, disponibili sul sito <http://www.spread.it/Main/Documento.htm> e nel CD-ROM.

2.2.5 Significato della forza delle raccomandazioni

Per quanto discusso finora, è evidente che la forza di una raccomandazione espressa dal grado non è legata al suo valore intrinseco, cioè all'utilità che può avere nell'interesse del malato, ma solo alla quantità, qualità e applicabilità della documentazione disponibile in forma di studi clinici. È altrettanto evidente che la quantità e qualità della documentazione, e la disponibilità di studi condotti direttamente sulla popolazione bersaglio, costituisce criterio di maggiore affidabilità, per cui raccomandazioni di grado più elevato possono implicare una maggiore affidabilità in relazione all'esito atteso.

Esistono altri metodi di esprimere la forza di una raccomandazione, apparentemente più legati all'uso pratico, come quello impiegato da *Clinical Evidence* (descritto esaurientemente *online* in: <http://www.clinicalevidence.com/ceweb/about/guide.jsp>), coerente con quanto pubblicato dal *GRADE Working Group*¹⁰ e utilizzato (modificato) anche dalla *ACCP Task Force*¹⁵ e dalle linee guida *AHA*.¹⁶

Nel caso delle linee guida italiane abbiamo tuttavia ritenuto più appropriato il metodo usato in SPREAD, per due motivi sostanziali. In primo luogo, affermare che un certo intervento può

essere utile o meno a prescindere dall'ambito concreto in cui si prevede la sua applicazione in una situazione di eterogeneità quale quella presente nel sistema sanitario italiano, può trasformarsi facilmente in una indicazione fuorviante, suggerendo come utili certi interventi che nel contesto specifico potrebbero invece essere meno utili a causa di situazioni o procedure locali, o implicherebbero un dispendio di risorse senza adeguato vantaggio per la popolazione, o perché, al contrario, interventi per i quali in generale rischio e beneficio si possono bilanciare, possono diventare invece altamente utili in determinate situazioni specifiche. Il secondo motivo è immediatamente consequenziale, e si lega a quanto detto nel § 2.6. Le linee guida di pratica clinica non sono un criterio esterno indipendente che definisce l'operato del clinico a prescindere dalla situazione specifica. Al contrario, costituiscono una indicazione autorevole da recepire a livello locale e da tradurre in procedure operative standard, adeguate per le necessità, strutture e risorse localmente disponibili, con l'obiettivo di rendere il miglior servizio possibile ai malati e alla popolazione. Di conseguenza, SPREAD si limita a fornire il riferimento autorevole, indicando anche le fonti di evidenza ed i processi di formazione delle raccomandazioni, ma non intende sottrarre al singolo clinico la responsabilità di adeguare il proprio operato alla specifica situazione in cui si trova, tenendo conto di quanto presentato e discusso nelle linee guida.

Infine, nelle graduazioni del tipo di quelle citate, non si dà spazio a procedure prive di documentazione esterna, ma – come indicato in § 2.2.3 – può mancare documentazione di qualità e quantità elevata può mancare perché i relativi studi clinici non sono tecnicamente possibili, perché non sono eticamente accettabili, o anche solo perché non si è ancora riusciti a finanziarli. Addirittura, la maggior parte dei *Good Practice Points* non potrà mai essere documentata con adeguati studi per motivazioni etiche, mentre la necessità della loro applicazione clinica è spesso immediatamente evidente.

Di conseguenza, nella pratica applicazione delle raccomandazioni, bisognerà tenere conto non solo del grado della raccomandazione, ma anche del perché il grado è quello indicato.

2.3 ALTRI REQUISITI DI METODOLOGIA

2.3.1 Applicabilità alla realtà italiana

L'applicabilità nella realtà per la quale le linee guida sono previste, cioè quella italiana, ha generato il criterio di porre particolare attenzione alla realtà concreta della situazione socio-sanitaria Italiana in questo momento e a scenari relativi a soggetti concretamente incontrabili in tale realtà; la raccomandazione di distinguere nettamente fra ciò che è e ciò che si ritiene dovrebbe essere, ciò che è applicabile immediatamente e ciò che richiede modificazioni delle condizioni per essere applicabile; nonché l'attenzione ad incorporare, nelle linee guida stesse, precise indicazioni per la loro verifica sul campo e altrettanto precise indicazioni per la loro revisione periodica, al variare delle condizioni ambientali o dell'evidenza o dei risultati della verifica sul campo.

L'adozione della nuova metodologia di valutazione della documentazione ha incorporato questa stima di applicabilità già nella definizione del grado di forza della raccomandazione.

2.3.2 Apertura alle acquisizioni più recenti

Il difetto fondamentale di raccomandazioni basate esclusivamente sull'evidenza acquisita è dato da:

- staticità;
- forte *bias* per i risultati favorevoli con rimozione di quelli sfavorevoli;
- non conformità con la realtà locale, essendo le evidenze spesso raccolte in ambiti diversi.

L'inerzia rilevata da molti in letteratura nel tempo di trasferimento dalla ricerca alla pratica clinica è stato considerato un aspetto di particolare rilevanza nel favorire l'apertura di queste linee guida alle acquisizioni più recenti.

Ciò è particolarmente vero nel caso dell'ictus. Molte caratteristiche della patologia, del suo trattamento e della sua prevenzione sono in fase di attiva ricerca.

Pertanto, con lo scopo di mantenere queste linee guida aperte alle acquisizioni più recenti, si è deciso di tenere conto, identificandole chiaramente come opinioni, anche di informazioni non pubblicate o parziali ma pertinenti alla realtà italiana, nonché di ragionevoli estrapolazioni ed estensioni basate su dati di fatto logicamente applicabili al problema specifico.

2.3.3 Propositività

I gruppi di lavoro coinvolti nella preparazione di queste linee guida si sono posti come obiettivo che esse fossero propositive, cioè capaci di suggerire interventi nell'interesse presumibilmente del maggior numero di soggetti, secondo scenari concreti, proporzionati al rapporto fra le risorse requisite e le risorse rese disponibili dalla collettività per la tutela di ciascun soggetto, tenendo conto sia delle risorse utilizzate sia delle risorse liberate o recuperate con ciascun intervento suggerito.

2.3.4 Dinamicità

Spesso, linee guida basate sul massimo consenso finiscono per essere – anche al di là dell'obiettivo postosi dagli estensori – una collezione di raccomandazioni ovvie e consolidate. Come tali, non si prestano ad un aggiornamento ed adattamento progressivo al mutare della realtà. Soprattutto, non si prestano ad un adeguamento ai diversi scenari che, di fatto, si incontrano nella realtà.

Per questo motivo, la tecnica del consenso impiegata per queste linee guida è stata integrata con dissensi ragionati e giustificati.

2.4 FORMATO E PROCEDURE

La metodologia applicata per la stesura di queste linee guida discende direttamente dalla decisione sul loro formato, che a sua volta è stato determinato dalla decisione di predisporre tali linee guida per la massima diffusione a tutti i livelli.

Di conseguenza, si è scelto il formato propositivo-formativo. Per certi versi queste sono le linee guida più difficili da sviluppare, in quanto sono costituite da un'ampia e dettagliata discussione, per quanto possibile esaustiva, di ciascun aspetto del problema. A questa discussione prendono parte attiva sia soggetti responsabili della loro applicazione, sia soggetti passivi, in un vero approccio multidisciplinare. Le linee guida che ne scaturiscono propongono comportamenti e procedure basate sulla forza dell'evidenza cui si giunge sulla base del consenso, ma possono anche riportare posizioni di documentato dissenso. Possiedono quindi la forza di impatto del consenso ottenuto per confronto e possono effettivamente costituire un momento di innovazione culturale. Da queste linee guida sono state poi ottenute, per facilitarne l'applicazione pratica, linee guida in formato dogmatico. Queste sono costituite da una versione concisa, che suggerisce determinate azioni o trattamenti, anche in forma di algoritmo (*flow-chart*) e di "tavole delle evidenze", quindi di impiego semplificato. Tuttavia in questo caso sono sempre accompagnate, nel volume integrale, dalla relativa discussione dettagliata, in modo che rimanga comunque chiaro che le linee guida aiutano, ma non sostituiscono, il giudizio clinico caso per caso.

L'algoritmo di formazione delle linee guida è stato quello tradizionale:

- identificazione del problema;
- identificazione delle procedure operative e delle procedure di consenso;
- analisi e parcellizzazione del problema per elementi singoli in segmenti strutturalmente correlati (capitoli);
- analisi e parcellizzazione del problema per aree omogenee;
- identificazione degli esperti per ciascuna area di lavoro;
- identificazione degli scenari, degli elementi e degli obiettivi per ciascuna area di lavoro;
- definizione delle modalità operative e dei tempi di elaborazione;
- stesura della prima bozza con verifica di validità scientifica, rilevanza clinica, analisi sistematica della letteratura;
- consenso entro ciascun gruppo sugli elementi fondamentali:
 - validità;
 - affidabilità;
 - rilevanza clinica;
 - applicabilità;
 - comprensibilità;
 - flessibilità;
 - rispetto delle persone;
- stesura della seconda bozza e delle sintesi dogmatiche;

Sintesi 2-3

Queste linee guida sono state redatte secondo il formato propositivo/formativo, accompagnando le raccomandazioni dogmatiche con la discussione che le ha generate. Queste linee guida intendono aiutare, ma non sostituire, il giudizio clinico caso per caso.

Sintesi 2-4

Per ciascuna raccomandazione espressa in queste linee guida si è cercato il consenso formale su:

- validità;
- affidabilità;
- rilevanza clinica;
- applicabilità;
- comprensibilità;
- flessibilità;
- rispetto delle persone.

Vengono riportati eventuali dissensi documentati.

Sintesi 2-5

La procedura di sviluppo, elaborazione e consenso su queste linee guida si è svolta utilizzando estesamente le tecniche informatiche e ricorrendo a incontri diretti limitati al gruppo dei responsabili, a singole aree di lavoro o plenarie, nei momenti decisionali.

- consenso integrato con tutti gli altri gruppi e con la revisione dei servizi trasversali;
- commenti, verifiche e revisioni da riferimenti esterni;
- stesura della bozza finale delle linee guida e delle sintesi dogmatiche;
- approvazione formale da parte di tutte le società scientifiche e degli altri gruppi coinvolti;
- diffusione.

Nella stesura di queste linee guida si è utilizzato il metodo di consenso formale RAND,¹⁷ corretto per tenere conto di eventuali posizioni di dissenso ragionato, di settori in rapida evoluzione e di informazioni specifiche alla situazione italiana, come indicato in precedenza. Inoltre, mentre la procedura di consenso formale tradizionale prevede tempi lunghi, la maggior parte del lavoro di preparazione è stata in questo caso condotta per via informatica, appoggiandosi a una intranet privata virtuale.

Ciascun esperto aveva accesso in prima fase esclusivamente alla propria area di lavoro dove fare affluire i singoli contributi, accessibili al coordinatore di gruppo, a sua volta membro del *core team*. Quindi, eliminando per quanto possibile l'influenza di personalità dominanti e le ricadute trasversali di posizioni provenienti da aree diverse, si è costituita la prima bozza per area – che poteva coprire parte di un capitolo, un intero capitolo, o anche parti di più capitoli – con il consenso degli esperti di area. Nelle fasi di revisione biennale successive alla prima elaborazione si è tolta la limitazione di accesso alla sola propria area.

Le bozze di area sono state quindi discusse e integrate da parte del *core team*; da qui è nata una bozza finale, discussa nell'assemblea generale degli esperti e sottoposta all'approvazione formale di tutte le società scientifiche e gruppi coinvolti. Su tale bozza, nel corso dei congressi "Stroke" si è ricercato il consenso da parte di esperti che non avessero avuto parte attiva nel processo di sviluppo, integrati da professionalità non mediche e da rappresentanti dei pazienti e delle loro famiglie coordinati attraverso alcune delle loro associazioni (indicati fra gli Autori come "Gruppo di revisione"). I relativi commenti sono quindi stati integrati da parte del *core team* nella versione qui presentata.

L'insieme delle attività espresse ha evidentemente richiesto un supporto tecnico-organizzativo e finanziario.

Il supporto tecnico è stato affidato ad una società di servizi indipendente (Catel, Milano; divisione della Hyperphar Group SpA), che ha gestito l'organizzazione degli incontri, la preparazione e manutenzione del sito informatico, e l'assemblaggio e distribuzione del materiale di volta in volta reso disponibile. Questa società non è però intervenuta in nessun modo nel processo di formazione della documentazione.

Il supporto finanziario indispensabile per le attività svolte è stato mecenaticamente offerto dalla società Bayer SpA, inizialmente nell'occasione del centenario dell'Aspirina®. Il contributo offerto non aveva quindi, e non ha, interessi di natura promozionale, e in questo significato è stato accettato. La società ha infatti messo a disposizione finanziamenti, gestiti dalla segreteria organizzativa, e supporto logistico, senza tuttavia interferire in nessun modo nel processo di formazione della documentazione.

2.5 APPLICABILITÀ NELLA PRATICA CLINICA

Lo scopo primario delle linee guida deve essere quello di fornire al medico curante uno strumento utile per la sua pratica medica, permettendo la sua crescita professionale, valorizzando le capacità e consentendone di impiegare al meglio le risorse diagnostiche e terapeutiche a disposizione. Esse devono quindi coniugare flessibilità, chiarezza e minima intrusione nella pratica clinica.

2.5.1 Flessibilità

La flessibilità è un aspetto indispensabile sia per lo sviluppo professionale del medico, cui deve essere garantita la libertà, e dunque la responsabilità della scelta medica, sia per il paziente cui viene garantito il mantenimento della relazione con il suo medico curante. Per adempiere a tale scopo, le linee guida non devono assolutamente mettere in difficoltà il medico che le voglia utilizzare, costringendolo a percorrere schemi diagnostici o terapeutici rigidi. Il fine è di fornire al medico un aiuto sussidiandolo nelle scelte quotidiane e permettendo una sua crescita professionale. Non si tratta di "fornire" una regola o un percorso rigido prestabilito a priori.¹⁸ Infatti, le linee guida difficilmente possono prevedere tutta la complessità della con-

Sintesi 2-6

Queste linee guida intendono essere uno strumento di pratica applicabilità, quindi sono state considerate per ciascuna raccomandazione:

- flessibilità;
- chiarezza;
- minima intrusione nella pratica clinica.

dizione clinica. E qualora lo potessero, sarebbero molto complicate da consultare e dunque da applicare. Invece, risulta essere di molta utilità per il medico curante l'individuazione dei punti nodali, dai quali risalire alle relative evidenze cliniche e sui quali impostare il percorso e la decisione diagnostica e terapeutica. Potrebbe essere altresì utile l'indicazione dell'esistenza di aspetti ancora non chiariti. Il medico sarebbe libero di implementare le linee guida secondo la sua esperienza clinica rendendole più utili ed efficaci dato che lui solo è in condizione di conoscere la complessità della condizione clinica del singolo paziente.

La flessibilità diventa poi indispensabile affinché il medico possa esercitare il suo giudizio clinico caso per caso, e possa coinvolgere il malato nelle decisioni da assumere. Ciò è particolarmente rilevante qualora esistano diverse opzioni terapeutiche e la scelta fra esse si basi non solo sui differenti esiti, ma anche sui valori e sulle preferenze del malato.

2.5.2 Chiarezza

Le linee guida devono essere espresse con una struttura ed un linguaggio chiari e comprensibili, esplicitando in modo inequivocabile i punti ritenuti fondamentali che, supportati dall'evidenza clinica, non devono lasciare spazio all'imprecisione o all'approssimazione. Ugualmente chiari devono essere i punti per i quali non vi siano dati sufficienti o non univoci.

2.5.3 Minima intrusione

Il medico curante deve essere considerato come un interlocutore capace, data la sua esperienza, di verificare le linee guida attraverso la sua pratica clinica quotidiana. Infatti, non si tratta di considerare il medico curante come un "applicatore" delle linee guida, un semplice esecutore di una serie di norme o di indicazioni più o meno perentorie da applicare acriticamente, che lo rendano non responsabile dei suoi atti medici. Questo sarebbe estremamente frustrante per il medico e pericoloso per il paziente. Lasciare il massimo di libertà d'azione, sostenuta da un'informazione completa, adeguata e chiaramente espressa, garantirebbe invece il buon utilizzo delle linee guida che adempirebbero al loro compito di essere al servizio della comunità e non di essere da questa servite.

2.6 IMPLICAZIONI MEDICO-LEGALI DELLE LINEE GUIDA

La disponibilità di linee guida di pratica clinica potrebbe porre problemi di natura medico-legale nel caso non si seguissero le raccomandazioni indicate.

Come già indicato sopra, lo scopo delle linee guida è quello di aiutare a formarsi un giudizio clinico, ma non a sostituirlo nel singolo caso. Ne deriva conseguentemente che la decisione dell'operatore di non attenersi alle raccomandazioni, non può rappresentare causa specifica di responsabilità nei suoi confronti. Essa va comunque motivata in maniera quanto più esplicita possibile e basata su argomentazioni razionali.

Questa valutazione è condivisa da autorevoli posizioni di altre metodologie di formazione delle linee guida,^{19,20} nonché dalla più recente letteratura.²¹⁻²⁴

Gli argomenti a sostegno della non rilevanza medico-legale delle linee guida si possono riassumere in:

- le raccomandazioni fanno riferimento ad una situazione di popolazione, e possono non essere necessariamente applicabili al caso in esame;
- le linee guida non possono offrire ai medici meccanismi a prova di errore per migliorare la cura clinica;
- per quanto legate all'evidenza, le linee guida cliniche devono essere interpretate con intelligenza e applicate con adeguata giudizioosità.

In effetti, si pone anche il problema opposto, ovvero, di chi sia la responsabilità legale nel caso un medico applichi una raccomandazione in sé errata pubblicata da una linea guida. Anche in questo caso, sulla base del criterio per cui la responsabilità ultima dell'intervento medico ricade sul medico che lo applica, il responsabile rimane l'operatore, senza scusanti derivanti dall'errore nelle linee guida.

In effetti, le raccomandazioni presenti in una linea guida non possono obbligare, autorizzare o escludere altre opzioni di terapia. La semplice esistenza di una linea guida non implica che l'aderenza ad essa sia ragionevole in tutte le circostanze, o la non osservanza sia sempre negligente.^{13,19,21,25}

Sintesi 2-7

La decisione consapevole di non attenersi alle raccomandazioni non può rappresentare causa specifica di responsabilità nei confronti dell'operatore. Tuttavia, nelle normali circostanze, attenersi alle raccomandazioni di una linea guida costituisce il metodo più efficiente di operare.

D'altra parte, non si può neppure considerare una linea guida al pari di un'opinione estemporanea. Lo sviluppo di una linea guida con una metodologia rigorosa e trasparente implica che le raccomandazioni in essa contenute hanno passato una serie di valutazioni, tali per cui sono la procedura probabilmente più efficiente da applicare nelle normali circostanze. Sarebbe quindi poco ragionevole non applicarle, in assenza di motivazioni valide per quello specifico paziente. Per citare una recente pubblicazione, "le linee guida non stabiliscono uno standard legalmente vincolante per il trattamento clinico, ma forniscono ai giudici un parametro di riferimento con cui giudicare il comportamento clinico".²⁶

2.7 DIFFUSIONE E FORMATO

Il raggiungimento dell'obiettivo delle linee guida di prevenzione e trattamento non può prescindere da una diffusione delle informazioni valide che si hanno a disposizione, fornendo percorsi diagnostici e terapeutici utili e razionali, seguendo i quali si incrementino la professionalità dei medici curanti, si impieghino le risorse disponibili nel migliore dei modi, responsabilizzando sia i medici sia i pazienti.

Per ottenere la più ampia diffusione delle linee guida bisogna coinvolgere medici, associazioni mediche, nonché quel personale che nelle ASL, Regioni, Ospedale, Università, è preposto alla formazione ed alla valutazione del rapporto costi-benefici, per lavorare insieme alla diffusione – e all'applicazione – delle linee guida e porre in essere sistemi di valutazione della loro efficacia nell'ottimizzazione delle risorse e nel miglioramento della qualità del servizio sanitario offerto ai soggetti a rischio, ai soggetti già colpiti e alle loro famiglie.

Come già indicato, la diffusione non può prescindere dal ricorso a tutti i mezzi efficienti disponibili, utilizzando a tale scopo il materiale elaborato più appropriato. Il coinvolgimento dei medici di medicina generale, delle associazioni di pazienti e di cittadini, e possibilmente anche dei farmacisti, appare prioritario per la diffusione dell'informazione ai soggetti non medici. Il coinvolgimento del personale universitario ed ospedaliero, anche su sollecitazione delle diverse società scientifiche, appare indispensabile per una corretta e capillare diffusione al personale medico. Il coinvolgimento delle strutture pubbliche diventa imprescindibile per una appropriata implementazione e valutazione. Questo gruppo di lavoro auspica che tutte le componenti della società civile menzionate vogliano farsi carico, per quanto di loro competenza, della diffusione di queste linee guida.

Le linee guida dovranno quindi essere presentate in diversi modi, che ne esaltino da un lato l'aspetto formativo-esplicativo, dall'altro la semplicità di applicazione, anche prevedendo la varietà di soggetti utilizzatori, e infine la flessibilità e la capacità di rapido adattamento al mutare delle condizioni e delle conoscenze. Vengono quindi previsti diversi schemi di presentazione, adeguati alle singole condizioni ed opportunamente integrati.

2.7.1 Pieghevole e fascicolo di consultazione immediata

Si prevede la preparazione di uno o più pieghevoli, in formato di raccomandazioni dogmatiche, per la distribuzione alla popolazione bersaglio, separando le raccomandazioni per la prevenzione primaria ed eventualmente la riabilitazione post-ictus (in forma di semplici consigli pratici, da distribuire tramite i medici di medicina generale e, se possibile, anche attraverso le farmacie) dalle raccomandazioni per la prevenzione secondaria (da distribuire attraverso i centri specializzati e i medici di medicina generale).

Sarà predisposto il fascicolo contenente sintesi e raccomandazioni per l'impiego primariamente da parte dei medici di medicina generale. Questo documento dovrà essere considerato come il riferimento rapido ma non esaustivo per l'applicazione delle linee guida, e dovrà essere accompagnato da momenti di formazione basati sul volume contenente il percorso completo dello sviluppo delle linee guida.

Questo materiale, che costituisce il risultato semplificato e di massima applicabilità pratica delle linee guida, nonché quello con maggiore diffusione, è il materiale sul quale le diverse società scientifiche partecipanti a questo progetto, o consultate in corso di elaborazione o semplicemente interessate al problema, nonché gli esperti indipendenti e le altre organizzazioni coinvolte, hanno trovato un consenso.

Sintesi 2-8

Si intende dare massima diffusione a queste linee guida tramite:

- pieghevole di consultazione immediata contenente le raccomandazioni essenziali;
- sintesi delle raccomandazioni in scenario medico concreto;
- volume completo contenente tutto il materiale sviluppato;
- documento informatico accessibile tramite consultazione in rete telematica (<http://www.spread.it>).

2.7.2 Volume con note e spiegazioni approfondite

Il volume contenente l'intero corpus delle indagini e della discussione svoltesi intorno alla preparazione di queste linee guida costituisce il nucleo fondamentale per lo sviluppo formativo e per la comprensione approfondita dei meccanismi raccomandati per la prevenzione e il trattamento dell'ictus e delle sue sequele. Di conseguenza viene pensato come materiale di consultazione e di studio, eventualmente anche a livello di formazione universitaria e/o post-universitaria (master). La preparazione di questo volume ha inevitabilmente richiesto passaggi aggiuntivi rispetto alla preparazione delle sintesi. In particolare, si è resa necessaria una valutazione complessiva del materiale prodotto dalle aree di lavoro, per evitare sovrapposizioni, replicazioni ed eccessiva difformità di stile. A queste esigenze ha provveduto il Comitato Editoriale. Questo gruppo di lavoro, in stretto coordinamento con i responsabili di area, ha provveduto al compito senza interferire con il contenuto.

Eventuali delezioni rese necessarie per evitare che argomenti particolarmente specialistici assumessero rilevanza eccessiva rispetto allo scopo del volume, sono state concordate con i coordinatori di area e con gli esperti coinvolti. Allo stesso modo, le sintesi hanno raccolto gli elementi qualificanti dei diversi contributi forniti dalle aree, senza modificarne il significato e la rilevanza.

2.7.3 Compatibilità informatica

La disponibilità di tecnologia informatica capillarmente diffusa, di sistemi relativamente semplici e poco costosi di manutenzione di siti di informazione facilmente accessibili, di tecniche relativamente facili di aggiornamento periodico e, infine, la possibilità di un *feed-back* diretto ed immediato, rende l'impiego della tecnologia informatica una necessità, più che una scelta, per la diffusione, la consultazione e l'aggiornamento delle linee guida.

Perciò non si può prescindere dalla "messa in linea" di queste linee guida (sito Internet: <http://www.spread.it>). Ciò permette di ottenere una serie di vantaggi:

- le raccomandazioni sintetiche sono immediatamente associate alla discussione approfondita dalla quale derivano, permettendo quindi sia una consultazione immediata sia un approfondimento;
- è possibile aggiornare in tempo reale le linee guida, in funzione delle verifiche sul campo, delle nuove acquisizioni scientifiche e delle modifiche normative e legislative applicabili;
- è possibile ottenere, registrare, esaminare e, ove appropriato, implementare suggerimenti e commenti provenienti dagli utilizzatori.

Naturalmente, questo richiede la costituzione di un comitato di coordinamento permanente, emanazione delle società scientifiche che hanno emesso le linee guida, che decida su quanto indicato. Qualora tale comitato esprimesse anche un *panel* di esperti che garantissero la propria disponibilità su base sufficientemente continuativa, si renderebbe anche possibile, utilizzando la tecnologia informatica attuale, rispondere in tempo reale a richieste di chiarimenti, esplicitazioni, e consigli, provenienti dall'utenza medica e non medica.

A questo stadio di sviluppo non è ancora formalmente realizzata una specifica strutturazione informatizzata di queste linee guida,²⁷ anche se indubbiamente ciò costituisce un obiettivo di medio termine per rendere più adeguatamente utilizzabili le sintesi e raccomandazioni in forma di "aiuto in linea" per l'utente finale.

Uno strumento informatico particolarmente utile per una diffusione e un utilizzo ampio, soprattutto in ambito educativo, è costituito dalla versione CD-ROM per impiego *off-line*. La realizzazione e la diffusione di questo strumento è stata fortemente voluta dal comitato di coordinamento permanente e realizzata, così come il sito Internet, con il supporto di un intervento educativo di Bayer Italia SpA.

L'obiettivo della realizzazione e diffusione del CD-ROM è triplice:

- mettere a disposizione tutto il materiale sviluppato nella elaborazione delle linee guida per una consultazione approfondita senza vincoli di connessione al sito remoto, soprattutto per uso da parte degli studenti e specializzandi in ambito locale;
- mettere a disposizione tutto il materiale sviluppato, e soprattutto le sintesi e raccomandazioni, per una consultazione diretta e immediata non vincolata dalla necessità di collegamento in linea, da parte degli operatori medici e non medici;

Sintesi 2-9

Si prevede di sottoporre queste linee guida ad un periodo di conferma pratica di validità su un campione rappresentativo del territorio e della popolazione, con la collaborazione di medici specialisti, di matrice interventistica o chirurgica, e di medicina generale.

- mettere a disposizione in una forma facilmente utilizzabile da parte dei docenti le sintesi e raccomandazioni in forma di presentazione da utilizzare per corsi di aggiornamento e lezioni.

2.8 SPERIMENTAZIONE PRATICA

Nessuna formulazione di linee guida è valida di per sé. Solo la pratica applicazione nella realtà per la quale sono state sviluppate permette di valutarne i vantaggi, se ve ne sono, e gli inconvenienti, che certamente sono presenti.

Nel caso di queste linee guida, sono necessarie almeno tre aree di verifica di validità: a livello di medicina generale, a livello ospedaliero clinico, a livello ospedaliero chirurgico. Sarebbe desiderabile, prima della stesura definitiva e della diffusione delle linee, condurre uno studio pilota per potere identificare la loro effettiva applicabilità, con lo scopo di verificare le linee guida in tutte le loro componenti scientifiche, nonché la comprensibilità dei percorsi diagnostici e terapeutici e la reale possibilità di applicazione nella condizione della nostra realtà clinica. Alla fine di uno studio pilota potrebbero essere apportate alle linee guida quelle modifiche che si evidenziasse come necessarie al fine di renderle concretamente utilizzabili, efficaci ed efficienti.

Tuttavia, questo procedimento appare di scarsa applicabilità, mentre si ritiene più facilmente realizzabile un percorso più lungo ma più approfondito di verifica successiva all'emissione.

Fino alla presente revisione di queste linee guida (febbraio 2007), tuttavia, non sono stati attuati programmi sistematici di sperimentazione pratica. Sono invece state attuate alcune verifiche sul territorio, non coordinate tra loro e non tutte associate all'implementazione complessiva delle linee guida. I risultati di queste applicazioni sono stati resi pubblici e riassunti in questa revisione nell'Appendice D2, disponibile nel CD-ROM e sul sito <http://www.spread.it/Main/Documento.htm>. Le informazioni da esse desumibili sono state prese in considerazione nella fase di revisione delle linee guida stesse.²⁸⁻⁵⁷ È stata pubblicata anche una stima su grande scala per valutare l'aderenza dei medici di medicina generale alle raccomandazioni sulla prevenzione secondaria dell'ictus, ma è limitata alle informazioni desumibili da un database centralizzato in assenza di azioni mirate per favorire la diffusione e il recepimento delle linee guida.⁵⁸

Sono anche stati resi pubblicamente disponibili i risultati di uno studio (SNS – *SPREAD National Seeding*)⁵⁹⁻⁶³ che ha valutato su un campione sufficientemente rappresentativo di centri ospedalieri italiani la applicabilità concreta delle raccomandazioni pertinenti alla fase iniziale (post-acuta) della prevenzione secondaria, e gli eventuali effetti di una sessione di discussione sulla relativa applicazione. I risultati indicano chiaramente che, sebbene queste linee guida vengano ritenute affidabili, chiare e non intrusive,⁵⁹ tuttavia conoscere e condividere non significa applicare.⁶³ rimane necessario un adeguato addestramento, combinando sessioni di discussione con i colleghi e applicazione pratica con certezza di una verifica successiva, per ottenere variazioni misurabili della pratica clinica.⁶⁴⁻⁶⁶ Una osservazione analoga – necessità di integrazione tra apprendimento teorico e pratico – è stata riportata recentemente per quanto riguarda la EBM in generale.⁶⁷ Questo effetto è particolarmente rilevante quando i partecipanti agli incontri sono direttamente coinvolti nella valutazione dell'evidenza.⁶⁸

Rimane auspicabile ed ampiamente raccomandata una sperimentazione pratica adeguatamente pianificata e coordinata su scala significativa a livello nazionale per valutare l'efficienza di queste linee guida.

2.9 AGGIORNAMENTO

L'aggiornamento delle linee guida ha ovviamente tenuto conto delle ulteriori evidenze rese pubbliche nel frattempo, così come delle nuove conoscenze scientifiche rese disponibili.

In entrambi i casi la bozza di lavoro rivista e coordinata dal comitato editoriale è stata sottoposta a critica e revisione da parte di esperti indipendenti che non hanno avuto parte attiva nel processo di sviluppo, integrati da professionalità non mediche e da rappresentanti dei pazienti e delle loro famiglie tramite alcune delle loro associazioni. Il consenso finale sulle raccomandazioni, integrate con i suggerimenti e critiche dei gruppi di revisione, è stato ottenuto nel corso del Congresso "Stroke 2001" (Firenze, 20 febbraio 2001) per la versione 2001, nel corso

del Congresso “Stroke 2003” (Firenze, 4 marzo 2003) per la versione 2003, nel corso del Congresso “Stroke 2005” (Firenze, 15 marzo 2005) per la quarta edizione e nel corso del Congresso “Stroke 2007” (Firenze, 16 febbraio 2007) per la quinta edizione.

Il supporto tecnico alla fase di revisione è stato affidato alla stessa società di servizi indipendente che aveva gestito la prima emissione delle linee guida (Catel Division – Hyperphar Group SpA) la quale, come in precedenza, non è intervenuta nel processo di formazione della documentazione e del consenso.

Il supporto finanziario per le attività di revisione è stato mecenaticamente offerto dalla società Bayer Italia SpA, senza interessi di natura promozionale, e accettato in questo significato. I finanziamenti e il supporto logistico messi a disposizione da detta società sono stati gestiti dalla segreteria organizzativa citata sopra, senza interferenze nel processo di formazione della documentazione o del consenso.

Poiché le procedure di formazione del consenso erano ormai stabilizzate, per le revisioni (a partire dalla terza edizione) si è utilizzato più estesamente il collegamento all’interno dei singoli gruppi gestiti ciascuno del proprio coordinatore per il trasferimento delle informazioni, limitando il trasferimento tra gruppi diversi ai documenti già impostati, senza utilizzare la intranet privata. Questa decisione era conseguente anche all’introduzione della nuova metodologia di valutazione delle informazioni, che ha fatto uso di formulari standardizzati (derivati da quelli presentati dal SIGN 50,⁶² integrati dalle variazioni apportate dalla *SPREAD Collaboration* discusse nel § 2.2.3) e disponibili nel sito <http://www.spread.it>.

Durante questa revisione, sia per l’introduzione di nuove sezioni, sia per l’introduzione della nuova metodologia, si è fatto comunque uso di riunioni dei componenti di area, ad integrazione dell’impiego delle tecnologie informatiche.

2.10 BIBLIOGRAFIA

1. Grilli R, Magrini N, Penna A, Mura G, Liberati A. Practice guidelines developed by specialty societies: the need for a critical appraisal. *Lancet* 2000; 355:103-106.
2. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research. Acute pain management: operative or medical procedures and trauma. Rockville, MD: Agency for Health Care Policy and Research Publications, (AHCPR Pub 92-0032), 1992. Attualmente: AHRQ, Agency for Healthcare Research and Quality; <http://www.ahrq.gov/>
3. Goldstein LB, Adams R, Becker K, Furberg CD, Gorelick PB, Hademenos G, Hill M, Howard G, Howard VJ, Jacobs B, Levine SR, Mosca L, Sacco RL, Sherman DG, Wolf PA, del Zoppo GJ. Primary Prevention of Ischemic Stroke : A Statement for Healthcare Professionals From the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke* 2001; 32: 280-299 – *Circulation* 2001; 103: 163-182.
4. Recht A, Edge SB, Solin LJ, Robinson DS, Estabrook A, Fine RE, Fleming GF, Formenti S, Hudis C, Kirshner JJ, Krause DA, Kuske RR, Langer AS, Sledge GW Jr, Whelan TJ, Pfister DG. American Society of Clinical Oncology. Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1539-1569.
5. Hillner BE, Ingle JN, Berenson JR, Janjan NA, Albain KS, Lipton A, Yee G, Biermann JS, Chlebowski RT, Pfister DG. American Society of Clinical Oncology guideline on the role of bisphosphonates in breast cancer. American Society of Clinical Oncology Bisphosphonates Expert Panel. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1378-1391.
6. Scanlon PJ, Faxon DP, Audet AM, Carabello B, Dehmer GJ, Eagle KA, Legako RD, Leon DF, Murray JA, Nissen SE, Pepine CJ, Watson RM, Ritchie JL, Gibbons RJ, Cheitlin MD, Gardner TJ, Garson A Jr, Russell RO Jr, Ryan TJ, Smith SC Jr. ACC/AHA guidelines for coronary angiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on Coronary Angiography). Developed in collaboration with the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1756-1824.
7. Adams HP Jr, Brott TG, Crowell RM, Furlan AJ, Gomez CR, Grotta J, Helgason CM, Marler JR, Woolson RF, Zivin JA. Guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke*. 1994; 25: 1901-1914.
8. Scottish Intercollegiate Guideline Network. SIGN 50: A guideline developers' handbook. SIGN Publication No. 50, Published February 2001, Last updated October 2002.
9. Phillips B, Ball C, Sackett D, Badenoch D, Straus S, Haynes B, Dawes M. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (May 2001); in <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>; visitato nel luglio 2007
10. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, Haugh MC, Henry D, Hill S, Jaeschke R, Leng G, Liberati A, Magrini N, Mason J, Middleton P, Mrukowicz J, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schunemann HJ, Edejer TT, Varonen H, Vist GE, Williams JW Jr, Zaza S; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004; 328: 1490.
11. Roddy E, Zhang W, Doherty M, Arden NK, Barlow J, Birrell F, Carr A, Chakravarty K, Dickson J, Hay E, Hosie G, Hurley M, Jordan KM, McCarthy C, McMurdo M, Mockett S, O'reilly S, Peat G, Pendleton A, Richards S. Evidence-based clinical guidelines: a new system to better determine true strength of recommendation. *J Eval Clin Pract* 2006; 12: 347-352.
12. Raine R, Sanderson C, Black N. Developing clinical guidelines: a challenge to current methods. *BMJ* 2005; 331: 631-633.
13. Cremonesi A, Setacci C, Bignamini A, Bolognese L, Briganti F, Di Sciascio G, Inzitari D, Lanza G, Lupattelli L, Mangiafico S, Pratesi C, Reimers B, Ricci S, de Donato G, Ugolotti U, Zaninelli A, Gensini GF. Carotid artery stenting: first consensus document of the ICCS-SPREAD Joint Committee. *Stroke* 2006; 37: 2400-2409. Epub 2006 Aug 10.
14. Johnston SC, Nguyen-Huynh MN, Schwarz ME, Fuller K, Williams CE, Josephson SA, Hankey GJ, Hart RG, Levine SR, Biller J, Brown RD Jr, Sacco RL, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Bogousslavsky J, Caplan LR, van Gijn J, Algra A, Rothwell PM, Adams HP, Albers GW. National Stroke Association guidelines for the management of transient ischemic attacks. *Ann Neurol* 2006; 60: 301-313.
15. Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, Addrizzo-Harris D, Hylek EM, Phillips B, Raskob G, Lewis SZ, Schunemann H. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an american college of chest physicians task force. *Chest* 2006; 129: 174-181.
16. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, Culebras A, Degra T, Gorelick PB, Guyton JR, Hart RG, Howard G, Kelly-Hayes M, Nixon JV, Sacco RL; American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; American Academy of Neurology. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006; 37: 1583-1633.
17. Bernstein SJ, Laouri M, Hilbourne LH, Leape LL, Kahan JP, Park RE, Kamberg CJ, Brook RH. Coronary angiography a literature review and ratings of appropriateness and necessity. RAND. Report JRA-03 Santa Monica, 1992.
18. Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JAM, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996; 312: 71-72.
19. PNLG - Programma nazionale per le linee guida, coordinato dall'Istituto superiore di sanità (ISS) e dall'Agenzia per i servizi sanitari regionali (ASSR). Come produrre, diffondere e aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica. Manuale metodologico. Milano Maggio 2002; Arti Grafiche Passoni srl: p. 78-79. vedi anche: <http://www.pnlg.it>
20. Scottish Intercollegiate Guideline Network. SIGN 50: A guideline developers' handbook. SIGN Publication No. 50, February 2001: p. 1-4 - 1-5.
21. Hurwitz B. Legal and political considerations of clinical practice guidelines. *BMJ* 1999; 318: 661-664.
22. Valmassoi G. Le Linee-Guida nella pratica clinica. Considerazioni giuridiche. *Minerva Anestesiol* 2000; 66: 479-485.
23. Schwartz PJ, Breithardt G, Howard AJ, Julian DG, Rehnqvist Ahlberg N. Task Force Report: The legal implications of medical guidelines—a Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1999; 20: 1152-1157.
24. Arzt G. Diagnostisch-therapeutische Leitlinien: Richtlinien für die Rechtsprechung? [Ligee guida diagnostico-terapeutiche: implicazioni legali; in Tedesco]. *Schweiz Med Wochenschr* 1999; 129: 607-612.
25. Mulrow CD, Lohr K. Proof and policy from medical research evidence. *J Health Polit Policy Law* 2001; 26: 249-266.

26. Hurwitz B. How does evidence based guidance influence determinations of medical negligence?. *BMJ* 2004; **329**: 1024-1028.
27. Pisanelli DM, Gangemi A, Steve G. Toward a standard for guideline representation: an ontological approach. *Proc AMIA Symp* 1999; 906-910.
28. Panzarasa S, Quaglini S, Cavallini A, Marcheselli S, Stefanelli M, Micieli G. Linee guida computerizzate: come ottenere un feedback per le revisioni SPREAD e per una migliore raccolta dei dati. *Poster presentato a Stroke 2007*, Firenze, 15-16 febbraio 2007.
29. Moriconi L, Fiore MS, Fabi F, Maida R, Patrizi C, Cerqua G. Ictus come emergenza medica in DEA di II livello. Percorso dedicato o ottimizzazione dei percorsi esistenti? *Comunicazione presentata a Stroke 2006*, Firenze, 9-11 marzo 2006.
30. Landro V, Blasi N, Misericordia P, Olimpi G, Simoni P. Il Medico di famiglia e gli indicatori di qualità nella gestione ambulatoriale del post-stroke. *Comunicazione presentata a Stroke 2006*, Firenze, 9-11 marzo 2006.
31. Anticoli S, Scifoni G, Pozzessere C. Proposta di un Percorso Clinico Diagnostico ed Assistenziale del TIA in un DEA 2° livello. *Poster presentato a Stroke 2006*, Firenze, 9-11 marzo 2006.
32. Banna P, Timpanaro J, Sgroi C, Borzi V. Organizzazione dell'area di degenza dedicata all'ictus cerebrale. Dati preliminari. *Poster presentato a Stroke 2006*, Firenze, 9-11 marzo 2006.
33. Micieli G, Cavallini A, Fanucchi S, Quaglini S per il Gruppo STAGE. Organizzazioni sanitarie, reti e registri. Verso una banca dati italiana. *Comunicazione presentata a Stroke 2005*, Firenze, 13-15 marzo 2005.
34. Banna P, Borzi V, Pignataro P, Spitaleri N, Raineri R, Grasso M, Gambera A, Russo C. Management medico ed infermieristico dell'ictus: risultati dei corsi aziendali ECM per l'implementazione dello SPREAD 2003. *Poster presentato a Stroke 2005*, Firenze, 13-15 marzo 2005.
35. Di Gioacchino G, Lacalamita M, De Luca Assunta, Gabriele S, Ferri M, Guasticchi G. Valutazione dell'appropriatezza dei servizi offerti in Pronto Soccorso per gli accessi di pazienti con TIA nella Regione Lazio. *Comunicazione presentata a Stroke 2005*, Firenze, 13-15 marzo 2005.
36. Spolveri S, Baruffi MC, Cappelletti C, Laureano R. La gestione dell'emorragia cerebrale in Medicina Interna: confronto con le principali raccomandazioni SPREAD. *Poster presentato a Stroke 2005*, Firenze, 13-15 marzo 2005.
37. Cattaneo R, Ciampini T, Zanotta D, Provisone M, Castiglioni GL, Caprioli S, Profilassi dell'ictus cardio-embolico nella fibrillazione atriale: studio osservazionale nella popolazione domiciliare. *Poster presentato a Stroke 2004*, Firenze, 7-9 marzo 2004.
38. Banna P, Sgroi C, Timpanaro J, Cacciola E, Campione A, Oglialoro E, Pagliazzo Bonanno A, Pignataro P, Russo I, Borzi V. Gestione del Paziente con Ictus Cerebrale in una U.O. di Medicina Interna. *Poster presentato a Stroke 2003*, Firenze, 2-4 marzo 2003.
39. Battistini N. Implementazione Linee Guida SPREAD sul territorio. *Comunicazione presentata a Stroke 2003*, Firenze, 2-4 marzo 2003.
40. Melis M., Boero E., Pinna L., Senes A. Stroke Unit di Cagliari: Sintesi del primo anno di attività. *Poster presentato a Stroke 2003*, Firenze, 2-4 marzo 2003.
40. Pentore R, Santangelo M, Baratti M, Greco G. Rete Ospedaliera dell'Azienda U.S.L. di Modena: Iniziative Multidisciplinari per Rendere Omogenea la Cura dello Stroke. *Poster presentato a Stroke 2003*, Firenze, 2-4 marzo 2003.
42. Vassallo D, Rovera L, Roma M, Rossino C, Canaletti F, Familiari M, Coata P, Cammarata P, Granato A, Labate C, per il Gruppo TRiPSS II. La Riabilitazione Nutrizionale in un Progetto di Implementazione di Linee Guida sull'Ictus in una Azienda Ospedaliera. *Poster presentato a Stroke 2003*, Firenze, 2-4 marzo 2003.
43. Sconocchini C, Giaccagliani E, Baroni M, Paoloni L, Trivella P, Racco F. Profilo di Assistenza Integrata al Paziente con Ictus: Punti di Forza e Criticità (Risultati di Due Anni). *Lavoro presentato nella sessione "Assistenza e Riabilitazione" a Stroke 2003*, Firenze, 2-4 marzo 2003.
44. Banna P, Borzi V, Di Fazio S, Giustolisi V, Condorelli B, per il gruppo di studio sull'ictus cerebrale. Il "Progetto Ictus" nell'Azienda Ospedaliera Vittorio Emanuele, Ferrarotto, S Bambino di Catania. *Poster presentato a Stroke 2002*, Firenze, 25-26 febbraio 2002.
45. Berchio A, Valenzano C. Risultati preliminari su di un progetto di utilizzo appropriato dell'eco-Doppler dei tronchi sovraortici. *Poster presentato a Stroke 2002*, Firenze, 25-26 febbraio 2002.
46. Filippi A, Brignoli O, Samani F, Zaninelli A, Bignamini AA. Prophylaxis of thromboembolism in patients with diagnosis of stroke or TIA and atrial fibrillation in general practice. *Poster presentato a Stroke 2002*, Firenze, 25-26 febbraio 2002.
47. Filippi A, Cricelli C, Nardi R, Zaninelli A, Bignamini AA. Use of anti-aggregant and anti-coagulant agents among patients with diagnosis of stroke or TIA in general practice. *Lavoro presentato nella sessione di comunicazioni libere "Prevenzione" a Stroke 2002*, Firenze, 25-26 febbraio 2002.
48. Filippi A, Brignoli O, Samani F, Bignamini AA, Zaninelli A. Blood lipid control and statins use in secondary stroke/TIA prevention in general practice. *Poster presentato a Stroke 2002*, Firenze, 25-26 febbraio 2002.
49. Labate C, Penna A, Cavaliere R, Franconi MA, Gionco G, Melossi L, Soragna A, Boraso F, Gruppo Aziendale del Progetto TRiPSS II. L'implementazione di Linee Guida sull'ictus ischemico in un Azienda Ospedaliera: obiettivi, strategie, risultati preliminari. *Poster presentato a Stroke 2002*, Firenze, 25-26 febbraio 2002.
50. Villa A, Bagnoli A, Francini P, Ramuscello S, Vicenzi A, Omboni E. Ictus ischemico acuto e trattamento antipertensivo in pronto soccorso. *Lavoro presentato nella sessione di comunicazioni libere "Fase Acuta" a Stroke 2002*, Firenze, 25-26 febbraio 2002.
51. Battistini N. SPREAD: implementazioni pilota. Implementazione pilota nell'area Toscana Sud. *Stroke 2001*, Firenze, 19-20 febbraio 2001.
52. Provinciali L, Simoni P, Racco F. SPREAD: implementazioni pilota. Implementazione pilota nell'area marchigiana. *Stroke 2001*, Firenze, 19-20 febbraio 2001.
53. Zoli R. SPREAD: implementazioni pilota. Implementazione pilota nell'area fiorentina. *Stroke 2001*, Firenze, 19-20 febbraio 2001.
54. Fioretti M, Poggiani MO. Diagnosi e terapia dell'ictus-Linee guida "SPREAD" 1999. *Stroke 2001*, Firenze, 19-20 febbraio 2001.
55. Filippi A, Samani F, Zaninelli A. Profilassi con ASA nei pazienti diabetici ad alto rischio in medicina generale. *Stroke 2001*, Firenze, 19-20 febbraio 2001.
56. Gaiardo MD, Bovo D, Celani MG, Righetti E, Ricci S. Strategia per la Implementazione della Linea Guida sull'Ictus: l'Esperienza di una USL Umbra. *Stroke 2001*, Firenze, 19-20 febbraio 2001.
57. Raganini G, Gualtieri A, Balestra E, Di Giulio P, Spairani C, Falcou A, Celani MG, Sterzi R, per il Gruppo Infermieri per il Miglioramento dell'Assistenza allo Stroke. Progetto di definizione di linee guida e di percorsi didattici per l'assistenza al paziente con ictus. *Poster presentato a Stroke 2000*, Firenze, 21-22 febbraio 2000.
58. Filippi A, Bignamini AA, Brignoli O, Sessa E. Secondary prevention of stroke in Italy: a cross-sectional survey in family practice. *Stroke* 2003; **34**: 1010-1014.
59. Bignamini AA, Zaninelli A, Sterzi R, Toso V, Fieschi C, Gensini GF, a nome dei ricercatori del progetto SNS. Lo studio SNS - Spread National Seeding. I. Valutazione di accettabilità e applicabilità delle linee guida SPREAD. *Ictus* 2004; **1** (suppl): 54-61.
60. Bignamini AA, Zaninelli A, Sterzi R, Toso V, Fieschi C, Gensini GF, a nome dei ricercatori del progetto SNS. Lo studio SNS - Spread National Seeding. II. Valutazione della metodologia di disseminazione delle linee guida SPREAD. *Ictus* 2004; **1** (suppl): 62-66.

61. Bignamini AA, Zaninelli A, Sterzi R, Toso V, Fieschi C, Gensini GF, a nome dei ricercatori del progetto SNS. Lo studio SNS - Spread National Seeding. III. Caratteristiche dei soggetti dimessi dopo ictus nei centri partecipanti allo studio. *Ictus* 2004; 1 (suppl): 67-73.
62. Bignamini AA, Zaninelli A, Sterzi R, Toso V, Fieschi C, Gensini GF, a nome dei ricercatori del progetto SNS. Lo studio SNS - Spread National Seeding. IV. Prescrizione di farmaci ai soggetti dimessi dopo ictus nei centri partecipanti allo studio. *Ictus* 2004; 1 (suppl): 74-81.
63. Bignamini AA, Zaninelli A, Sterzi R, Toso V, Fieschi C, Gensini GF, a nome dei ricercatori del progetto SNS. Lo studio SNS - Spread National Seeding. V. Stima dell'implementazione delle linee guida SPREAD e della correlazione tra accettazione e implementazione. *Ictus* 2004; 1 (suppl): 82-87.
64. Thomson 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 Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2 2003. Oxford: Update Software.
65. Jamtvedt G, Young JM, Kristoffersen DT, Thomson O'Brien MA, Oxman AD. Audit and feedback: effects on professional practice and health care outcomes (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2 2003. Oxford: Update Software.
66. Gabbay J, le May A. Evidence based guidelines or collectively constructed "mindlines?" Ethnographic study of knowledge management in primary care. *BMJ* 2004; 329: 1013.
67. Coomarasamy A, Khan KS. What is the evidence that postgraduate teaching in evidence based medicine changes anything? A systematic review. *BMJ* 2004; 329: 1017.
68. Lockwood D, Armstrong M, Grant A. Integrating evidence based medicine into routine clinical practice: seven years' experience at the Hospital for Tropical Diseases, London. *BMJ* 2004; 329: 1020-1023.
69. Scottish Intercollegiate Guideline Network. SIGN 50: A guideline developers' handbook. SIGN Publication No. 50, February 2001: All. c.