



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΨΥΧΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ  
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΥΓΙΕΙΝΗΣ ΚΑΙ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑΣ**

**ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΩΝ ΤΕΚΜΗΡΙΩΝ ΠΟΥ ΚΑΤΟΧΥΡΩΝΟΥΝ  
ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΓΡΑΜΜΕΣ (GUIDELINES) ΣΤΗ ΔΙΕΘΝΗ  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

**Ιωάννης Α. Γιαννακάκης**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2009**









**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΨΥΧΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ  
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΥΓΙΕΙΝΗΣ ΚΑΙ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑΣ**

**ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΩΝ ΤΕΚΜΗΡΙΩΝ ΠΟΥ ΚΑΤΟΧΥΡΩΝΟΥΝ  
ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΓΡΑΜΜΕΣ (GUIDELINES) ΣΤΗ ΔΙΕΘΝΗ  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

**Ιωάννης Α. Γιαννακάκης**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2009**

**Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος).**

**Ημερομηνία αίτησης του κ. Γιαννακάκη Ιωάννη: 12-6-2000**

**Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 412<sup>α</sup>/27-6-2000**

**Μέλη της Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:**

Επιβλέπων

Ιωαννίδης Ιωάννης Αναπληρωτής Καθηγητής Υγιεινής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη

Γουδέβενος Ιωάννης Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας-Καρδιολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Δημολιάτης Ιωάννης Επίκουρος Καθηγητής Υγιεινής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

**Ημερομηνία ορισμού θέματος: 11-7-2000**

«Αξιολόγηση των τεκμηρίων που κατοχυρώνουν κατευθυντήριες γραμμές (guidelines) στη διεθνή ιατρική βιβλιογραφία»

**ΛΙΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ: 664<sup>α</sup>/23-6-2009**

**Γουδέβενος Ιωάννης** Καθηγητής Παθολογίας-Καρδιολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

**Ιωαννίδης Ιωάννης** Καθηγητής Υγιεινής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

**Παυλίδης Νικόλαος** Καθηγητής Παθολογίας-Ογκολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

**Τσατσούλης Αγαθοκλής** Καθηγητής Παθολογίας-Ενδοκρινολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

**Γκλατζούνης Γεώργιος** Επίκουρος Καθηγητής Χειρουργικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

**Δημολιάτης Ιωάννης** Επίκουρος Καθηγητής Υγιεινής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

**Σκαπινάκης Πέτρος** Επίκουρος Καθηγητής Ψυχιατρικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 15-12-2009

**ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ**

**Ιωάννης Γουδέβενος**

Καθηγητής Παθολογίας-Καρδιολογίας

**Η Γραμματέας της Σχολής**

**ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΣΒΕΝΤΖΟΥΡΗ-ΖΩΗ**

## ΑΦΙΕΡΩΣΕΙΣ

Ο συντάκτης επιθυμεί να εκφράσει τις ειλικρινείς του ευχαριστίες στον καθηγητή **κ. Ιωάννη Π.Α. Ιωαννίδη** που αποτέλεσε το δάσκαλο και καθοδηγητή στην έμπνευση, σύνθεση και τεκμηρίωση αυτής της διατριβής. Επίσης, τον καθηγητή **κ. Ιωάννη Γουδέβενο** για την αμέριστη προσωπική του στήριξη και συμπαράσταση και τον επίκουρο καθηγητή **κ. Ιωάννη Δημολιάτη** για την ουσιαστική του συμβολή στην ανάπτυξη και τελική επεξεργασία του πονήματος. Επίσης, θα ήθελε να ευχαριστήσει ιδιαίτερος τους, **Άννα-Bettina Haidich**, **Δέσποινα Γ. Κοντοπούλου-Ιωαννίδη**, **Γεώργιο Ν. Παπανικολάου** και **Μαρία Σ. Μπαλτογιάννη**, χωρίς την συμβολή - ερευνητική και εργασιακή - των οποίων η εκπόνηση της μελέτης αυτής δεν θα ήταν υλοποιήσιμη. Ευχαριστεί επίσης όλα τα μέλη της επιτροπής για την πολύτιμη συνεισφορά τους.



## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Οι κατευθυντήριες γραμμές στην Ιατρική ορίζονται ως «δηλώσεις οι οποίες αναπτύσσονται με συστηματικό τρόπο έχοντας σκοπό να βοηθήσουν τις αποφάσεις γιατρών και αρρώστων στην επιλογή της κατάλληλης φροντίδας υγείας όσο αφορά μια συγκεκριμένη κλινική συγκυρία». Η συστηματική διαδικασία ανάπτυξης των κατευθυντήριων γραμμών προϋποθέτει πως αυτές πρέπει να βασίζονται στην καλύτερη διαθέσιμη ερευνητική απόδειξη (best available evidence).

Η καλύτερη διαθέσιμη απόδειξη μπορεί να στηρίζεται σε τεκμήρια (evidence) της κλινικής έρευνας που προέρχονται από μελέτες έστω και με διαφορετικό σχεδιασμό. Για τις παρεμβάσεις όμως θεραπείας ή/και πρόληψης, η διαμόρφωση των συστάσεων των κατευθυντήριων γραμμών αναμφισβήτητα πλέον πρέπει να βασίζεται κατεξοχήν σε μελέτες με συγκεκριμένο μεθοδολογικό σχεδιασμό όπως οι τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές (TKΔ, randomized clinical trials - RCTs).

Οι κατευθυντήριες γραμμές έχουν την προέλευσή τους στο κίνημα της τεκμηριωμένης ιατρικής (evidence - based medicine) της δεκαετίας του '80. Την ίδια περίπου χρονική περίοδο η κλινική έρευνα άρχισε να εφαρμόζει συστηματικά τις αρχές της τεκμηρίωσης (evidence). Με βάση την παράλληλη ανάπτυξη των παραπάνω θεωρείται πως μπορεί να αξιολογηθεί η πραγματική τάση της εξέλιξης των άρθρων κατευθυντήριων γραμμών όσο αφορά την βιβλιογραφική υποστήριξή τους με την τεκμηρίωση από την κλινική έρευνα τυχαιοποιημένου σχεδιασμού (randomized evidence). Έτσι, σε αυτή τη μελέτη, εκτιμήθηκε η τάση με την ανά πενταετία καταγραφή της εξέλιξης τους στην εικοσαετία 1979-1999.



## ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

<b>ΠΡΟΛΟΓΟΣ</b> .....	1
<b>ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ</b> .....	3
<b>ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ</b> .....	4
<b>ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ</b> .....	4
<b>1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ</b> .....	5
1.1 Ποιότητα φροντίδας υγείας.....	5
1.2 Κατευθυντήριες γραμμές κλινικής πρακτικής: ένα εργαλείο για βελτίωση της ποιότητας της φροντίδας υγείας.....	5
1.3 Ανεπάρκειες κατευθυντήριων γραμμών.....	7
<b>2 ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ</b> .....	9
2.1 Πηγή κατευθυντήριων γραμμών και κριτήρια επιλογής.....	9
2.2 Εξαγωγή δεδομένων.....	13
2.3 Κατηγοριοποίηση των βιβλιογραφικών παραπομπών.....	14
2.4 Κατευθυντήριες γραμμές με λιγότερες από 2 ΤΚΔ ως παραπομπές – αναγνώριση των μη παραπεμπόμενων σχετικών ΤΚΔ.....	15
2.5 Ανάλυση.....	17
<b>3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ</b> .....	19
<b>4 ΣΥΖΗΤΗΣΗ – ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ</b> .....	27
<b>ΠΕΡΙΛΗΨΗ</b> .....	33
<b>ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ (ABSTRACT)</b> .....	35
<b>ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ</b> .....	37

<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</b> .....	47
---------------------------	----

### ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

<b>Πίνακας 1.</b> Χαρακτηριστικά των κατευθυντήριων γραμμών.....	20
<b>Πίνακας 2.</b> Βιβλιογραφικές αναφορές που παρατίθενται από τις 191 κατευθυντήριες γραμμές.....	21
<b>Πίνακας 3.</b> Παράμετροι που σχετίζονται με τη βιβλιογραφική παράθεση τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών από τα άρθρα κατευθυντήριων γραμμών.....	23
<b>Πίνακας 4.</b> Αναλυτική διάσπαση των παραπομπών και επιπλέον ευρεθείσες τυχαιοποιημένες δοκιμές που δεν συμπεριλήφθησαν στην βιβλιογραφία επιλεγμένων κατευθυντήριων γραμμών οι οποίες παρουσίαζαν έλλειψη βιβλιογραφικής τυχαιοποιημένης έρευνας.....	25
<b>Πίνακας παραρτήματος.</b> Επιπλέον ανευρεθείσες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές οι οποίες δεν παρατίθενται ούτε στη βιβλιογραφία των αυθεντικών κατευθυντήριων γραμμών ούτε στις δευτερογενείς πηγές βιβλιογραφικής πληροφορίας.....	41

### ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

<b>Σχήμα 1.</b> Διάγραμμα ροής για τη διαλογή των άρθρων και την επιλογή των κατάλληλων κατευθυντήριων γραμμών.....	12
<b>Σχήμα 2.</b> Βιβλιογραφικές αναφορές σε τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές (TKΔ) από τα άρθρα κατευθυντήριων γραμμών στα διάφορα έτη.....	22

## **1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

### **1.1 Ποιότητα φροντίδας υγείας**

«Η ποιότητα φροντίδας υγείας αφορά την παροχή της βέλτιστης δυνατής φροντίδας και την επίτευξη των βέλτιστων δυνατών εκβάσεων για ανθρώπους που κάθε φορά έρχονται σε επαφή με το σύστημα φροντίδας υγείας ή χρησιμοποιούν τις υπηρεσίες του. Ουσιαστικά, σημαίνει το να κάνεις την καλύτερη δυνατή δουλειά με τους πόρους που είναι διαθέσιμοι».<sup>1</sup> Η εστίαση στην ποιότητα έρχεται ως αναμενόμενη εξαιτίας συσσωρευμένων αναφορών που αναδεικνύουν ανομοιότητες στη φροντίδα υγείας.<sup>2,3</sup> Μια τέτοια ανομοιότητα είναι το «χάσμα κλινικής φροντίδας»: μια ανακολουθία μεταξύ της τεκμηριωμένης γνώσης (evidence-based knowledge) και της καθημερινής κλινικής πρακτικής. Μια στρατηγική για την ενίσχυση της ποιότητας της φροντίδας υγείας είναι η βελτίωση της διαδικασίας με την οποία η γνώση – πιο ειδικά τα ευρήματα της κλινικής έρευνας και οι τεκμηριωμένες πρακτικές – ενσωματώνονται στην κλινική πρακτική ρουτίνας με τη βοήθεια εργαλείων.

### **1.2 Κατευθυντήριες γραμμές κλινικής πρακτικής: ένα εργαλείο για βελτίωση της ποιότητας της φροντίδας υγείας**

Στοιχείο κλειδί των πρωτοβουλιών για τη βελτίωση της ποιότητας είναι η ανάπτυξη υψηλής ποιότητας εργαλείων στα οποία να έχουν πρόσβαση οι ενδιαφερόμενοι, και η επιμόρφωση μιας αποτελεσματικής στρατηγικής εφαρμογής τους η οποία θα οδηγήσει στη βελτίωση της φροντίδας υγείας και των εκβάσεων. Οι κατευθυντήριες γραμμές

κλινικής πρακτικής (clinical practice guidelines, CPGs) είναι ένας τύπος τέτοιου «εργαλείου γνώσης» που παίζει σημαντικό ρόλο σε αυτή τη διαδικασία.

Οι κατευθυντήριες γραμμές ορίζονται ως «δηλώσεις οι οποίες αναπτύσσονται με συστηματικό τρόπο έχοντας σκοπό να βοηθήσουν τις αποφάσεις γιατρών και αρρώστων στην επιλογή της κατάλληλης φροντίδας υγείας όσο αφορά μια συγκεκριμένη κλινική συγκυρία».<sup>4</sup> Αναπτύσσονται με συστηματική διαδικασία που οφείλει να χρησιμοποιεί την καλύτερη διαθέσιμη απόδειξη (*best available evidence*) και η οποία πρέπει να συμπληρώνεται από την κλινική επιτηδειότητα (*clinical expertise*) και τις προτιμήσεις των ασθενών (*patient preference*).<sup>5</sup> Πλέον θεωρούνται πως αποτελούν την επιτομή της τεκμηριωμένης ιατρικής. Οι κατευθυντήριες γραμμές άρχισαν να εκπονούνται στην αρχή της δεκαετίας του '90 μετά την εμφάνιση της τεκμηριωμένης ιατρικής (*evidence - based medicine*), ένα προϊόν του ενδιαφέροντος για την ποιότητα, τη συνοχή και το κόστος στη φροντίδα υγείας.<sup>6</sup> Επιπλέον, αποτελούν μια απάντηση στο φαινόμενο του καταιγισμού της πληροφορίας που αντιμετωπίζει ο κάθε γιατρός και αντανακλά την έκρηξη της κλινικής έρευνας.

Η ανάπτυξη εκ του μηδενός ή ακόμα και η διασκευή ήδη υπαρχουσών κατευθυντήριων γραμμών κάθε άλλο παρά απλή διαδικασία είναι.

Από τις διεργασίες που απαιτούνται για την εκπόνηση των κατευθυντήριων γραμμών, η συστηματική αναζήτηση της πληροφορίας και η επιλογή και αξιολόγησης της ποιότητας των μελετών αποτελούν ακρογωνιαίο λίθο της τεκμηριωμένης θωράκισης των κατευθυντήριων γραμμών. Οι κύριες πηγές απόδειξης (*evidence*) είναι οι μεμονωμένες κλινικές δοκιμές, οι μετα-αναλύσεις των κλινικών δοκιμών και οι συστηματικές ανασκοπήσεις. Στην επιλογή των μελετών που θα απαρτίσουν τη βιβλιογραφία και θα αποτελέσουν το θεμέλιο τεκμηρίωσης των συστάσεων των

κατευθυντήριων γραμμών, κυρίαρχο ρόλο παίζει ο τύπος και η ποιότητα του σχεδιασμού των (ονομάζεται επίσης «επίπεδο τεκμηρίωσης», «level of evidence»). Στα συστήματα ιεράρχησης της τεκμηρίωσης των μελετών υψηλή θέση κατέχουν οι σχεδιασμοί που χαρακτηρίζουν τις τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές (ΤΚΔ, randomized controlled trials - RCTs), τις μετα-αναλύσεις και τις συστηματικές ανασκοπήσεις.<sup>7,8</sup> Σε αυτούς τους τύπους μελετών στηρίζεται πλέον η εγκυρότητα των συστάσεων που διατυπώνονται στις κατευθυντήριες γραμμές.

### **1.3 Ανεπάρκειες κατευθυντήριων γραμμών**

Αρκετές φορές τόσο ερευνητές όσο και επίσημοι οργανισμοί υγείας έχουν αναδείξει τις ανεπάρκειες που συνοδεύουν την δημιουργία κατευθυντήριων γραμμών και έχουν προτείνει μέτρα βελτίωσής των. Τέτοιες ανεπάρκειες έχουν να κάνουν με την ύπαρξη συγκρουόμενων συμφερόντων,<sup>9,10</sup> με προβλήματα μεθοδολογικής ποιότητας,<sup>11</sup> με καθυστερημένη επικαιροποίηση,<sup>12,13</sup> με μεροληψίες που επηρεάζουν την εγκυρότητά τους, με φραγμούς που αφορούν την υιοθέτηση και εφαρμογή τους από την ευρεία κοινότητα των κλινικών γιατρών<sup>14-17</sup> και τέλος με αμφισβητήσιμο επίπεδο τεκμηρίωσης.<sup>18</sup>

Σε σχέση με τα παραπάνω, η μελέτη μας ετούτη επιχειρεί να αναδείξει τη διάσταση εκείνη των κατευθυντήριων οδηγιών που σχετίζεται με την ισχύ των τεκμηρίων που κατοχυρώνουν τις κατευθυντήριες γραμμές. Με άλλα λόγια ανιχνεύει αν τα τεκμήρια της κλινικής έρευνας που θεωρούνται κατάλληλα για προληπτικές ή/και θεραπευτικές παρεμβάσεις (ΤΚΔ, μετα-αναλύσεις, συστηματικές ανασκοπήσεις) έχουν χρησιμοποιηθεί, σε ποιο βαθμό και με ποια χρονική τάση σε άρθρα κατευθυντήριων γραμμών που δημοσιεύτηκαν σε διεθνή ιατρικά περιοδικά υψηλού κύρους, στο

διάστημα 1979-1999. Μια ενδεχόμενη απόδειξη πλημμελούς βιβλιογραφικής χρήσης τέτοιου τύπου μελετών στις κατευθυντήριες οδηγίες θα υποδήλωνε ένα ανάλογο μειονέκτημα στην τεκμηρίωση αυτών των άρθρων που σίγουρα θα επηρέαζε την αξιοπιστία τους.

Πολύ πρόσφατα, νέες μελέτες που αξιολογούν το επίπεδο εγκυρότητας και αξιοπιστίας των κατευθυντήριων γραμμών είδαν το φώς της δημοσιότητας σε περιοδικά όπως το JAMA και οι οποίες αμφισβητούν αποδεδειγμένα την ποιότητα τεκμηρίωσης αυτών των άρθρων.<sup>18</sup> Παράλληλοι προβληματισμοί έχουν δημοσιευτεί τόσο από επίσημους οργανισμούς υγείας<sup>19,20</sup> καθώς και από συγγραφείς διαφόρων editorials ή άλλων άρθρων σχολιασμού που θέτουν σοβαρά το ζήτημα της αναμόρφωσης της διαδικασίας ανάπτυξης των κατευθυντήριων γραμμών.<sup>21,22</sup> Υπάρχουν λοιπόν συσσωρευμένες ενδείξεις που υποδεικνύουν την ανάγκη λήψης μέτρων για την ενίσχυση της ποιότητας και του κύρους των κατευθυντήριων γραμμών.<sup>23,24</sup>

**Ουσιαστικά, ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση του προβληματισμού κατά πόσο οι κατευθυντήριες οδηγίες, που δημοσιεύονται σε ιατρικά περιοδικά με αυξημένη επιρροή διεθνώς στη εφαρμογή της κλινικής φροντίδας, σε θέματα πρόληψης και θεραπείας, έχουν βιβλιογραφική υποστήριξη από τη συνολική υπάρχουσα κλινική έρευνα τυχαιοποιημένου σχεδιασμού που είναι σχετική με το εκάστοτε υπό συζήτηση πεδίο. Επιπλέον, δίνεται έμφαση στην εκτίμηση της χρονικής εξέλιξης (τάσης) της βιβλιογραφικής τεκμηρίωσης των δημοσιεύσεων αυτών.**



## 2 ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

### 2.1 Πηγή κατευθυντήριων γραμμών και κριτήρια επιλογής

Η μελέτη βασίστηκε σε έξι υψηλού κύρους ιατρικά περιοδικά που θεωρείται πιθανόν να δημοσιεύουν κατευθυντήριες γραμμές με μεγάλη επιρροή στην κλινική πρακτική. Εφαρμόστηκε η μέθοδος της αναδίφησης δια χειρός στα περιοδικά:

- *Annals of Internal Medicine*,
- *British Medical Journal (BMJ)*,
- *Journal of American Medical Association (JAMA)*,
- *Lancet*,
- *New England Journal of Medicine (NEJM)*,
- *Pediatrics*,

με σκοπό την ανεύρεση δημοσιευμένων άρθρων κατευθυντήριων γραμμών, σε πέντε έτη με μεσοδιαστήματα πενταετίας, αλλά σε όλα τα τεύχη κάθε έτους (1979, 1984, 1989, 1994, και 1999). Η μέθοδος αυτή δειγματοληψίας επέτρεψε την εκτίμηση της τάσης για μια περίοδο 20 ετών. Η δια χειρός αναζήτηση προτιμήθηκε της ηλεκτρονικής για να περιοριστούν οι απώλειες λόγω ακατάλληλης διαδικασίας ευρετηρίου που μπορεί να χαρακτηρίζει την τελευταία.

Εξαιτίας του ότι ο ορισμός του τι αποτελεί άρθρο κατευθυντήριων γραμμών υπόκειται σε υποκειμενική ερμηνεία,<sup>26</sup> αναπτύχθηκαν πολύ αυστηρά κριτήρια επιλογής μέσα από μια διαδικασία ομοφωνίας μεταξύ μιας πενταμελούς ομάδας εργασίας ιατρών

με γνώση στο αντικείμενο των κατευθυντήριων οδηγιών, για να αναγνωριστούν αυτά τα άρθρα στην αναζήτηση. Τα κριτήρια αυτά περιελάμβαναν όλα τα άρθρα που:

**A.** περιείχαν στους τίτλους τους, στις επικεφαλίδες, υποκεφαλίδες ή στις περιλήψεις τους (ή στις εισαγωγικές/περιληπτικές παραγράφους σε περίπτωση που απουσίαζε η περίληψη) λέξεις κλειδιά χαρακτηριστικές των κατευθυντήριων γραμμών, όπως:

1. “guideline(s)” ή “recommendation(s)”
2. “consensus [panel-statement-conference]”
3. “clinical synthesis conference”
4. “guidance”
5. “policy statement”
6. “practice parameter”
7. “position [paper-article-statement]”

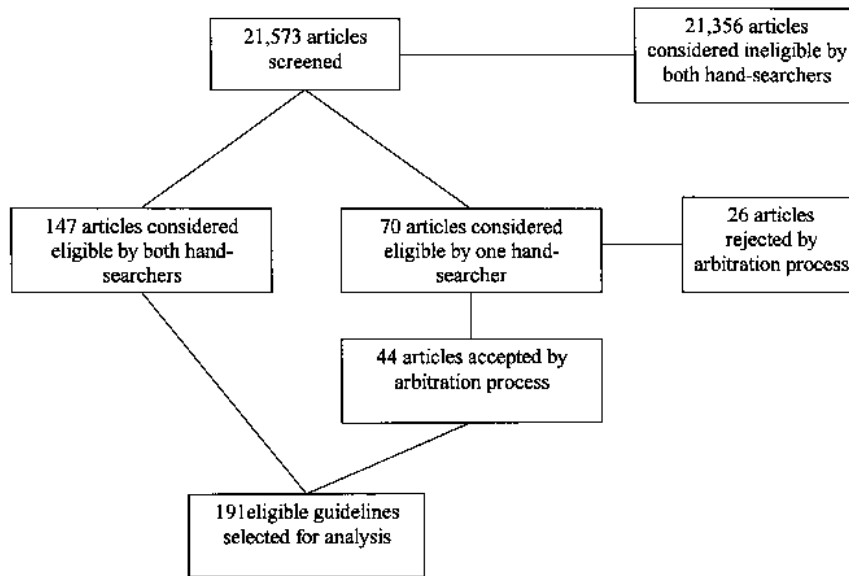
**B.** εστιάζονταν κύρια σε παρεμβάσεις προληπτικού ή θεραπευτικού χαρακτήρα.

Παρεμβάσεις διαλογής (διαγνωστικές δοκιμασίες) γίνονταν αποδεκτές μόνο όταν η έμφαση δινόταν στον κλινικό αντίκτυπο μάλλον (πρόληψη ή/και βελτίωση της έκβασης νοσημάτων) παρά μόνο στη διαγνωστική τους ικανότητα (ευαισθησία και ειδικότητα). Άρθρα με κύρια εστία στην περιγραφική επιδημιολογία, μεθοδολογικό σχεδιασμό, εκτίμηση κινδύνου, νομικά θέματα, βιολογία και/ή παθοφυσιολογία, αποκλείστηκαν. Άρθρα που κάλυπταν ένα ή περισσότερα από τα τελευταία θέματα, αλλά επίσης παρείχαν σαφή εστίαση στην πρόληψη/θεραπεία περιελήφθησαν. Άρθρα συντακτών (editorials), και σχολιασμών (commentaries), αυθεντικά άρθρα ΤΚΔ, συστηματικών ανασκοπήσεων και μετα-αναλύσεων αποκλείστηκαν, εκτός και αν η ανασκόπηση ή η μετα-ανάλυση ήταν μέρος των κατευθυντήριων γραμμών και δημοσιευόταν στο ίδιο

τεύχος του περιοδικού, περίπτωση στην οποία συμπεριλαμβάναμε τις βιβλιογραφικές τους παραπομπές στην ανάλυση. Επιλέχθηκαν τόσο οι πλήρεις εκδόσεις των κατευθυντήριων γραμμών όσο και οι βραχείες, αλλά αποκλείστηκαν τα σχετικά άρθρα σχολίων και συζητήσεων.

Για να αποσαφηνίσουμε αυτούς τους κανόνες, αρχικά δύο ανεξάρτητοι ερευνητές έψαξαν επιλεγμένα τεύχη των περιοδικών για το 1999. Οι δύο αυτοί ερευνητές ήταν εξοικειωμένοι με την προηγούμενη διαθέσιμη βιβλιογραφία σχετικά με τις κατευθυντήριες γραμμές και έφεραν προς συζήτηση στην ομάδα εργασίας όλα τα άρθρα που θεωρούσαν ότι μπορεί εν δυνάμει να πληρούν τα κριτήρια εισαγωγής. Η ομάδα εργασίας συζήτησε την καταλληλότητα του κάθε άρθρου και έθεσε ομόφωνα κανόνες εργασίας που επέτρεπαν την εισαγωγή των σχετικών άρθρων και απέκλειαν τα απορριφθέντα άρθρα.

Αφού προσδιορίστηκαν τα κριτήρια εισόδου και αποκλεισμού, οι δύο ερευνητές ανεξάρτητα αναζήτησαν δια χειρός τα υπόλοιπα τεύχη των περιοδικών. Όταν υπήρχε διαφωνία, ένας τρίτος διαιτητής αποφάσιζε κατά πόσο το άρθρο θα έπρεπε να συμπεριληφθεί. Ο διαιτητής διευκόλυνε μια συζήτηση μεταξύ των δύο αναζητητών και έπαιρνε την τελική απόφαση σε περίπτωση που δεν υπήρχε ομοφωνία. Αυτό συνέβη σε 70 άρθρα όπου υπήρχε πρόταση από ένα μόνο ερευνητή. Συνολικά προτάθηκαν 217 άρθρα και από τους δύο ερευνητές που πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής. Είκοσι έξι από τα 70 άρθρα που προτάθηκαν από τον ένα τουλάχιστον ερευνητή απερρίφθησαν από την διαδικασία διαιτησίας, αφήνοντας 191 άρθρα που πληρούσαν τα κριτήρια για ανάλυση (σχήμα 1).



**Σχήμα 1.** Διάγραμμα ροής για τη διαλογή των άρθρων και την επιλογή των κατάλληλων κατευθυντήριων γραμμών.

Επειδή δεν υπάρχει «ακριβής» εκτίμηση για το ποιος είναι ο ιδανικός αριθμός ή το ιδανικό ποσοστό των ΤΚΔ που πρέπει να παραθέτονται στη βιβλιογραφία των κατευθυντήριων γραμμών, χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη σχεδιασμός που να εστιάζεται στη διαχρονική τάση. Δεδομένων των κριτηρίων επιλογής, όλα τα άρθρα που επιλέχθηκαν περιελάμβαναν τουλάχιστον ένα ή περισσότερα θέματα για τα οποία οι ΤΚΔ αποτελούν τις κατάλληλες μελέτες που προσδίδουν βιβλιογραφική τεκμηρίωση. Ωστόσο αυτό δε σημαίνει ότι οι τυχαιοποιημένες δοκιμές θα ήταν εφικτό να παραχθούν ή θα ήταν οι κατάλληλες για όλα τα υποθέματα που καλύπτουν οι κατευθυντήριες γραμμές. Έξαλλου, για πολλά θέματα όπου οι ΤΚΔ θα ήταν και εφικτές και κατάλληλες, άλλοι τύποι μελετών θα μπορούσαν επίσης να ήταν χρήσιμοι να εφαρμοστούν και να αναφερθούν βιβλιογραφικά. Παρόλα αυτά, οι ΤΚΔ αποτελούν αναμφισβήτητα πλέον το χρυσό πρότυπο στην κλινική έρευνα για την αξιολόγηση των θεραπευτικών και προληπτικών παρεμβάσεων.

## 2.2 Εξαγωγή δεδομένων

Από το καθένα επιλεγμένο άρθρο συλλέχθηκαν οι ακόλουθες πληροφορίες:

- περιοδικό
- έτος δημοσίευσης
- συγγραφική ομάδα (authorship)
- προέλευση (affiliation) των συγγραφέων που αναλαμβάνουν τη ευθύνη
- χώρα προέλευσης
- χρηματοδότηση
- πληθυσμός ασθενών
- εστίαση στη θεραπεία έναντι πρόληψης έναντι και των δύο
- φύση της παρέμβασης (κατά πόσο η κύρια έμφαση ήταν σε φάρμακα ή σε αποκατάσταση, συμβουλευτική, διατροφή, εμβόλια, διαλογή, χειρουργικές παρεμβάσεις, συσκευές, άλλες παρεμβάσεις)
- αναφορά σε δημοσίευση άλλης πηγής (αν ναι, κατά πόσο η συγκεκριμένη έκδοση ήταν συνοπτική ή πλήρης)
- αναφορά σε προηγούμενες κατευθυντήριες γραμμές από τους ίδιους συγγραφείς/ εταιρίες (αν ναι, κατά πόσο η συγκεκριμένη έκδοση ήταν αναθεώρηση ή παράρτημα)
- ύπαρξη δομημένης περίληψης (structured abstract), συστηματικής βιβλιογραφικής ανασκόπησης ή μετα-ανάλυσης σαν μέρος της διαδικασία ανάπτυξης των κατευθυντήριων γραμμών
- διαθεσιμότητα ξεχωριστών τεχνικών εκθέσεων (technical reports) και
- παρουσία δήλωσης στην περίληψη (ή στη συνοπτική/ συμπερασματική παράγραφο εφόσον απουσιάζει η περίληψη) που να αποδέχεται την έλλειψη ικανής απόδειξης (αβεβαιότητα) που να αφορά τα προτεινόμενα μέτρα.

Οι κατηγορίες για όλα αυτά τα χαρακτηριστικά προκωδικοποιήθηκαν στη φόρμα εξαγωγής δεδομένων. Τα εξαγωγή δεδομένα χρησιμοποιήθηκαν για να χαρακτηρίσουν τις κατευθυντήριες γραμμές και επίσης διερευνήθηκαν σαν παράμετροι που μπορεί να σχετίζονται με τη χρήση της τυχαιοποιημένης ερευνητικής απόδειξης.

### **2.3 Κατηγοριοποίηση των βιβλιογραφικών παραπομπών**

Οι βιβλιογραφικές παραπομπές για κάθε επιλεγμένο άρθρο κατευθυντήριων γραμμών εξετάστηκαν προσεκτικά με σκοπό να κατηγοριοποιηθεί σαν: ΤΚΔ, συστηματική ανασκόπηση/ μετα-ανάλυση, ή τίποτα από τα δύο. Όλες οι βιβλιογραφικές παραπομπές κάθε άρθρου κατευθυντήριων οδηγιών ψάχθηκαν στη MEDLINE και εξετάστηκαν με λεπτομέρεια όλες οι πλήρεις εγγραφές μαζί με τις περιλήψεις τους. Πέρα από την περίληψη, όταν υπήρχε αβεβαιότητα κατά πόσο μια μελέτη ήταν ΤΚΔ ή όχι, τότε ανακτιόταν το πλήρες άρθρο και εξεταζόταν για αυτό. Η ίδια προσέγγιση ακολουθούταν και για άρθρα που είχαν δημοσιευτεί πριν το 1966 (pre-MEDLINE) και για άρθρα που δεν υπήρχαν στο ευρετήριο της MEDLINE, αν ο τίτλος ή το περιεχόμενο της παραπομπής δεν απέκλειε πως τα άρθρα σχετιζόταν με τυχαιοποιημένη/ συστηματική κλινική έρευνα.

Βιβλία και εκθέσεις/ φυλλάδια που δεν ήταν δημοσιευμένα στα περιοδικά θεωρήθηκαν ως μη τυχαιοποιημένη έρευνα εκτός και αν στον τίτλο τους ή/και τα συμφραζόμενα της παραπομπής μέσα στο κείμενο των κατευθυντήριων γραμμών προτεινόταν το αντίθετο. Λίγα κομμάτια τυχαιοποιημένης ή συστηματικής ερευνητικής απόδειξης θα μπορούσαν να είναι κρυμμένα πίσω από μη αποκαλυπτικούς τίτλους βιβλίων/ εκθέσεων. Ακόμα περισσότερο, τα βιβλία και οι εκθέσεις αποτελούν διαφορετικού τύπου δημοσιεύσεις συγκρινόμενα με τα αυθεντικά άρθρα και, το πιο

σημαντικό, είναι συχνά δύσκολο να ανακτηθούν από τους ενδιαφερόμενους αναγνώστες. Τέλος, οι περιλήψεις ως παραπομπές προσμετρήθηκαν ως τυχαιοποιημένη έρευνα μόνο όταν ο τίτλος ή και τα συμφραζόμενα της παραπομπής στο κείμενο ανέφεραν πως αυτό ήταν τυχαιοποιημένη δοκιμή. Αποκλείσαμε παράπλευρες μελέτες και υποαναλύσεις όπου η έμφαση δεν ήταν στην τυχαιοποιημένη σύγκριση (π.χ. εμφωλεασμένες μελέτες δείκτου-ελέγχου μέσα σε πληθυσμούς ΤΚΔ).

Οι πιθανότητες χαμένης τυχαιοποιημένης ερευνητικής απόδειξης εξαιτίας παραπλανητικού τίτλου είναι πιθανώς ελαφρά υψηλότερη για τις περιλήψεις άρθρων από ότι για τα βιβλία/ εκθέσεις. Ωστόσο, οι περιλήψεις δεν επιτρέπουν την πλήρη εκτίμηση της παρουσιαζόμενης απόδειξης. Είναι το ίδιο δύσκολο να τις ανακτήσεις και έχει περιγραφεί πως υπόκεινται σε μεροληψίες όταν συγκριθούν με τα τελικά πλήρως αναπτυγμένα δημοσιευμένα τους άρθρα.<sup>25</sup>

#### **2.4 Κατευθυντήριες γραμμές με λιγότερες από 2 ΤΚΔ ως παραπομπές – αναγνώριση των μη παραπεμπόμενων σχετικών ΤΚΔ**

Οι κατευθυντήριες γραμμές μπορεί να μην παραπέμπουν σε ΤΚΔ, απλά επειδή δεν υπάρχουν σχετικές ΤΚΔ για το θέμα που διαπραγματεύονται. Εναλλακτικά, μπορεί να υπάρχουν ΤΚΔ, μολαταύτα δεν παρατίθενται. Για να κάνουμε αυτή τη διάκριση, επιλέξαμε πρόσφατα δημοσιευμένες κατευθυντήριες γραμμές (του 1994 και 1999) οι οποίες:

1. είχαν βιβλιογραφικές παραπομπές
2. είχαν λιγότερες από 2 ΤΚΔ ως παραπομπές
3. δεν παρέπεμπαν σε συστηματικές ανασκοπήσεις ή μετα-αναλύσεις.

Από τα 39 άρθρα κατευθυντήριων γραμμών που πληρούσαν αυτά τα κριτήρια, 30 είχαν δημοσιευτεί στο Pediatrics. Για να έχουμε μια πιο ισορροπημένη αντιπροσώπευση θεμάτων από τον ενήλικα και παιδιατρικό πληθυσμό, επιλέχθηκαν με τυχαίο τρόπο μόνο 10 άρθρα από το Pediatrics για λεπτομερή ανάλυση.

Οι παραπομπές αυτών των 19 άρθρων κατηγοριοποιήθηκαν με μεγαλύτερη λεπτομέρεια ως:

- βιβλία/ εκθέσεις
- περιλήψεις άρθρων
- άρθρα περιοδικών χωρίς πρωτογενή δεδομένα (συμπεριλαμβάνοντας άρθρα συντακτών, σχολιασμούς, άτυπες ανασκοπήσεις, γράμματα, νέα και απόψεις)
- άρθρα περιοδικών με πρωτογενή μη ανθρώπινα δεδομένα (δεδομένα από ζώα ή δεδομένα μοριακού/κυτταρικού επιπέδου από ανθρώπινους ιστούς)
- άρθρα περιοδικών με πρωτογενή ανθρώπινα δεδομένα (άλλα πλην των ΤΚΔ) και ΤΚΔ

Για κάθε ένα από τα 19 στοχευόμενα θέματα των επιλεγμένων κατευθυντήριων γραμμών, εφαρμόστηκε αναζήτηση στη MEDLINE, που περιελάμβανε τα προηγούμενα έτη μέχρι και το έτος της δημοσίευσης του κάθε άρθρου, με σκοπό να αναγνωριστούν ενδεχόμενες ΤΚΔ που θα μπορούσαν να είναι σχετικές με το θέμα που διαπραγματεύονται οι κατευθυντήριες γραμμές (παράρτημα). Οι αναζητήσεις έγιναν χρησιμοποιώντας ως λέξεις κλειδιά τις κύριες λέξεις του τίτλου κάθε άρθρου. Οι αναζητήσεις περιορίστηκαν χρησιμοποιώντας τον τύπο δημοσίευσης “Randomized Controlled Trial” στη MEDLINE. Τα ανακτηθέντα από αυτή την αναζήτηση άρθρα επιβεβαιώθηκαν πως ήταν τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές. Δύο ερευνητές έψαξαν και ανέσυραν ΤΚΔ και επέλεξαν εκείνες μόνο που θα μπορούσαν να είναι συναφείς. Συναφείς ΤΚΔ ορίστηκαν εκείνες που αναφέρονται σε θεραπευτικά ή προληπτικά



θέματα που ευθέως συζητούνται και δηλώνονται/ συστήνονται από τις κατευθυντήριες γραμμές. Ομοφωνία επήλθε σε όλες τις επιλεγμένες ΤΚΔ.

Τελικά, αυτά τα 19 άρθρα κατευθυντήριων γραμμών εξετάστηκαν με προσοχή και λεπτομέρεια σε όλο τους το κείμενο, τις παραπομπές και τα παραρτήματα για να διαπιστωθεί, πρώτον κατά πόσο ανέφεραν ειδικά κάποιες άλλες πιο εκτενείς πηγές αναφοράς πληροφορίας, και δεύτερο πώς αυτές οι αναφορές έγιναν σε κάθε περίπτωση. Τέτοιες πηγές πληροφορίας που πληρούσαν τα κριτήρια ήταν πλήρεις/ εκτεταμένες εκδόσεις δημοσιευμένων κατευθυντήριων γραμμών, αναφορές τεκμηρίωσης, άλλες κατευθυντήριες γραμμές και βιβλιογραφίες, αλλά όχι βιβλία ή ανεπίσημες ανασκοπήσεις.

## 2.5 Ανάλυση

Οι συσχετίσεις μεταξύ των χαρακτηριστικών των κατευθυντήριων γραμμών και του απόλυτου αριθμού ή του σχετικού ποσοστού των ΤΚΔ-παραπομπών αναλύθηκαν με τη μέθοδο Kruskal-Wallis ANOVA. Τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια και μόνο η ανάλυση που χρησιμοποιεί τους απόλυτους αριθμούς των ΤΚΔ-παραπομπών αναφέρεται πλήρως. Επίσης εκτιμήθηκε κατά πόσο αυτά τα χαρακτηριστικά σχετίζονται με το κατά πόσο ΤΚΔ παρατίθενται ως βιβλιογραφικές αναφορές από τις κατευθυντήριες γραμμές. Η ανάλυση έγινε με Fisher's exact tests και με univariate logistic regressions. Επίσης δομήθηκε ένα μοντέλο multivariate logistic regression με backward elimination (likelihood ratio criteria). Μόνο οι μεταβλητές με univariate  $P < .05$  ελήφθησαν υπόψη αρχικά. Η ανάλυση ευαισθησίας απέκλεισε τις κατευθυντήριες γραμμές χωρίς καθόλου βιβλιογραφικές αναφορές. Η ανάλυση πραγματοποιήθηκε με το SPSS 9.0 (SPSS Inc, Chicago, IL). Όλες οι P-values ήταν two tailed.



### 3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα χαρακτηριστικά των 191 άρθρων με κατευθυντήριες γραμμές παρουσιάζονται αναλυτικά στον πίνακα 1. Σχετικά λίγα τέτοια άρθρα εμφανίζονται στο Lancet ή στο NEJM. Οι κατευθυντήριες γραμμές με θέματα πρόληψης ήταν συχνότερες από αυτές με θεραπευτικές παρεμβάσεις. Η μεγάλη πλειονότητα των άρθρων χρηματοδοτήθηκαν από ιατρικές εταιρίες (organizations). Πενήντα δύο άρθρα είχαν ως μείζονα εστίαση φαρμακευτικές παρεμβάσεις. Η συστηματική ανασκόπηση (ή μετα-ανάλυση) εφαρμόστηκε ως τμήμα της διαδικασίας ανάπτυξης των κατευθυντήριων γραμμών μόνο σε 6,3% του συνόλου. Η ξεχωριστή τεχνική έκθεση σπάνια ήταν διαθέσιμη. Λιγότερο από ένα τρίτο των άρθρων δήλωσαν πως υπήρχε έλλειψη ερευνητικής απόδειξης στο υπό συζήτηση πεδίο.

Το Pediatrics είχε σημαντικά υψηλότερη αναλογία δημοσιευμένων κατευθυντήριων οδηγιών στα πρόσφατα έτη. Κατά αυτόν τον τρόπο, επίσης στα πρόσφατα έτη ήταν συχνότερη η σχέση των κατευθυντήριων γραμμών με προέλευση, επιχορήγηση και χρηματοδότηση από ιατρική εταιρία (το Pediatrics δημοσίευσε κύρια κατευθυντήριες γραμμές της American Academy of Pediatrics). Στατιστικά σημαντικές αυξήσεις σε σχέση με το χρόνο φάνηκαν επίσης με την αναλογία των κατευθυντήριων οδηγιών που χρησιμοποιούσαν δομημένη περίληψη (structured abstract) και για εκείνες όπου είχε εφαρμοστεί λεπτομερώς η συστηματική ανασκόπηση ή μια ξεχωριστή τεχνική έκθεση. Ωστόσο, ακόμα και στο 1999, αυτά τα γνωρίσματα αποτελούσαν την εξαίρεση μάλλον παρά τον κανόνα.

Characteristics	1979 (n = 22)	1984 (n = 42)	1989 (n = 47)	1994 (n = 40)	1999 (n = 40)	TOTAL (n = 191(%))	P-value
Journal							
NEJM	4	1	0	1	1	7 (3.7)	<.001
JAMA	2	6	14	7	6	35 (18.1)	
Lancet	1	4	3	0	1	9 (4.7)	
Ann Intern Med	4	15	8	4	2	33 (17.3)	
BMJ	3	5	3	4	3	18 (9.4)	
Pediatrics	8	11	19	24	27	89 (46.6)	
Focus							
Therapy	7	14	9	15	15	60 (31.4)	.74
Prevention	12	22	30	19	20	103 (53.9)	
Both	3	6	8	6	5	28 (14.7)	
Affiliation							
Government	7	15	7	6	2	37 (19.4)	<.001
University	5	3	3	2	2	15 (7.9)	
Private	1	1	1	0	0	3 (1.6)	
Other <sup>a</sup>	9	22	31	31	30	123 (64.4)	
Combined	0	1	5	1	6	13 (6.8)	
Main county							
Europe	3	9	6	4	4	26 (13.6)	.20
America	19	33	41	36	36	165 (86.4)	
Funding							
Government	8	17	5	8	2	40 (20.9)	<.001
University	5	4	16	6	4	35 (18.3)	
Private	0	7	1	1	2	11 (5.8)	
Other <sup>a</sup>	7	14	24	25	29	99 (50.3)	
Mixed	2	0	1	0	3	6 (3.1)	
Population							
Pediatric <sup>b</sup>	10	13	20	26	27	96 (50.3)	<.001
Adult	8	24	26	13	13	84 (44.0)	
Mixed	4	5	1	1	0	11 (5.7)	
Main emphasis on drugs <sup>c</sup>							
Yes	6	14	8	13	11	52 (27.2)	.97
No	16	28	39	27	29	139 (72.8)	
Specific authors mentioned <sup>d</sup>							

1–2 authors	5	10	9	5	2	31 (16.2)	.16
3–9 authors	4	1	9	4	6	24 (12.6)	
10–17 authors	2	0	0	0	3	5 (2.6)	
Group authorship							
Yes	15	37	38	36	35	161 (84.3)	.14
No	7	5	9	4	5	30 (15.7)	
Group organization sponsor							
Government	7	16	4	6	2	35 (18.3)	<.001
Other	10	23	36	29	32	130 (68.1)	
Publication in another source							
Full-text	2	2	2	5	2	13 (6.8)	.34
Summary	2	1	0	0	1	4 (2.1)	
Previous guideline (same source)							
Yes	0	7	4	10	7	28 (85.3)	.07
No	22	35	43	30	33	163 (14.7)	
Presence of structured abstract							
Yes	0	0	1	1	6	8 (4.2)	<.001
No	22	42	46	39	34	183 (95.8)	
Systematic review performed							
Yes	0	0	4	3	5	12 (6.3)	.012
No	22	42	43	37	35	179 (93.7)	
Separate technical report							
Yes	0	0	3	3	4	10 (5.2)	.021
No	22	42	44	37	36	181 (94.8)	
Lack of evidence admitted							
Yes	5	8	20	14	14	61 (31.9)	.11
No	17	34	27	26	26	130 (68.1)	

The P-value is based on exact test for a trend over time.

<sup>a</sup>Includes mostly professional physician organizations (American College of Physicians, American Academy of Pediatrics, American Medical Association).

<sup>b</sup>Includes also maternal-fetal medicine.

<sup>c</sup>As opposed to rehabilitation, counseling, nutrition, vaccines, screening, surgical interventions, devices, others.

<sup>d</sup>Authors assuming responsibility for drafting the manuscript regardless of whether there is also group authorship or not.

### Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά των κατευθυντήριων γραμμών.

Τα 191 άρθρα συνολικά παρέθεσαν 4.853 βιβλιογραφικές αναφορές (πίνακας 2).

Τριακόσιες εξήντα οκτώ από αυτές αφορούσαν άρθρα δημοσιευμένα πριν το 1966 ( $n = 119$ ) ή δεν είχαν ευρετήριο στη MEDLINE ( $n = 249$ ). Σε όλες τις περιπτώσεις όπου υπήρχε αβεβαιότητα για το πόσο αυτές οι αναφορές αντιπροσωπεύουν ή όχι τυχαιοποιημένη ή συστηματική ερευνητική απόδειξη, εφαρμόστηκε πλήρης ανίχνευση με εξαίρεση 37 αναφορές όπου δεν ήταν δυνατό να ανακτηθούν τα πλήρη άρθρα.

References	Total	Mean	Median	Guidelines with at least one reference (%)
Total	4,853	25.41	16	155 (81.2)
RCT	393	2.06	0	59 (30.9)
Systematic review	19	0.10	0	9 (4.7)

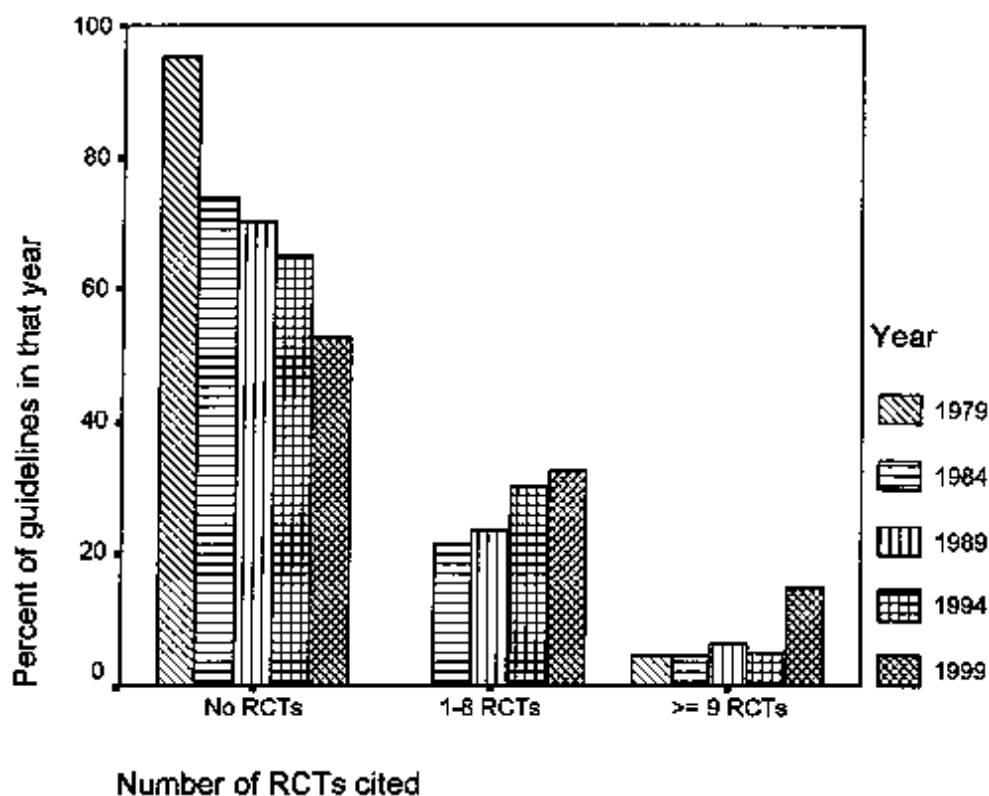
M-A of RCTs	23	0.12	0	8 (4.2)
M-A of epidemiologic studies	11	0.06	0	8 (4.2)
Book/Pamphlet/Brochure	719	3.76	2	129 (67.5)
Abstract	122	0.64	0	41 (21.5)

RCT: randomized controlled trial; M-A: meta-analysis.

**Πίνακας 2.** Βιβλιογραφικές αναφορές που παρατίθενται από τις 191 κατευθυντήριες γραμμές.

Στο σύνολο, 393 (8,1%) παραπομπές ήταν ΤΚΔ και μόνο το 30,9% των κατευθυντήριων γραμμών παρέπεμπε σε τουλάχιστον μία ΤΚΔ. Οι συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις των ΤΚΔ αφορούσαν το 0,4 και 0,5% αντίστοιχα του συνόλου των βιβλιογραφικών παραπομπών. Το άθροισμα ΤΚΔ, συστηματικών ανασκοπήσεων και μετα-αναλύσεων ήταν 435 (9,0%). Υπήρξαν και λίγες μετα-αναλύσεις επιδημιολογικών μελετών [11 (0,2%)]. Οι αναφορές που αντιστοιχούσαν σε βιβλία/ φυλλάδια υπερεπερνούσαν αριθμητικά. Οι περιλήψεις ήταν σποραδικές παραπομπές (2,5%). Από τα 191 άρθρα, 36 (18,8%) δεν είχαν καθόλου βιβλιογραφικές παραπομπές. Σε ανάλυση ευαισθησίας όπου είχαν αποκλειστεί αυτά τα 36 άρθρα, τουλάχιστον μία ΤΚΔ υπήρξε ως παραπομπή στο 38,1% των κατευθυντήριων γραμμών που παρείχαν βιβλιογραφικές αναφορές.

Η αναλογία των κατευθυντήριων γραμμών που δεν παρέθεταν καθόλου ΤΚΔ μειώθηκε σταδιακά από 95% το 1979 στο 53% το 1999 (σχήμα 2).



**Σχήμα 2.** Βιβλιογραφικές αναφορές σε τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές (ΤΚΔ) από τα άρθρα κατευθυντήριων γραμμών στα διάφορα έτη.

Διάφορες άλλες παράμετροι έχουν συσχετιστεί με την έκταση στην οποία παρατίθενται ΤΚΔ βιβλιογραφικά στις κατευθυντήριες γραμμές (πίνακας 3). Αυτές περιλαμβάνουν, την εστίαση στην παρέμβαση, τη χρηματοδότηση, στο κατά πόσο η έμφαση δινόταν σε φαρμακευτική παρέμβαση,

Parameters		At least 1 RCT cited			RCT references	
		n/N	(%)	P <sup>a</sup>	Mean	P <sup>b</sup>
Year	1979	1/22	(4.6)	.0	0.6	.013
	1984	11/42	(26.2)		2.6 <sup>c</sup>	
	1989	14/47	(29.8)		1.6	
	1994	16/40	(35.0)		1.6	
	1999	19/40	(47.5)		3.3	
Focus	Therapy	27/60	(45.0)	.0	4.7	.001

	Prevention	28/103	(27.2)		0.9	
	Both	4/28	(14.3)		0.9	
Funding	Government	8/40	(20.0)	.0	1.0	.003
	University	14/35	(40.0)		4.0	
	Private	7/11	(63.6)		5.8	
	Other	26/99	(26.3)		1.3	
	Mixed	4/6	(66.7)		3.3	
Main intervention(s)	Drug	23/52	(44.2)	.0	5.0	.001
	Other	36/139	(25.9)		1.0	
Group organization	Yes	47/165	(28.5)	.1	1.5	.028
	No	12/26	(46.2)		5.4	
Structured abstract	Yes	7/8	(87.5)	.0	8.8	<.001
	No	52/183	(28.4)		1.8	
Systematic review	Yes	8/12	(66.7)	.0	5.8	.002
	No	51/179	(28.5)		1.8	
Technical report	Yes	6/10	(60.0)	.0	6.1	.011
	No	53/181	(29.3)		1.8	
Lack of evidence	Yes	25/61	(41.0)	.0	2.3	.51
	No	34/130	(26.2)		1.9	

RCT: randomized controlled trial.

<sup>a</sup>Fisher's exact test.

<sup>b</sup>Kruskal-Wallis test (nonparametric inference was preferred, given the distribution of the data – often the SD is larger than the mean).

<sup>c</sup>0.8 if two outliers with >36 citations are excluded.

**Πίνακας 3.** Παράμετροι που σχετίζονται με τη βιβλιογραφική παράθεση τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών από τα άρθρα κατευθυντήριων γραμμών.

στην παρουσία δομημένης περίληψης ή συστηματικής ανασκόπησης/ μετα-ανάλυσης σαν μέρος των κατευθυντήριων γραμμών, τη διαθεσιμότητα τεχνικής έκθεσης και την αποδοχή πως υπήρχε έλλειψη ερευνητικής απόδειξης (κατευθυντήριες γραμμές που αποδέχονται την έλλειψη ερευνητικής απόδειξης στο πεδίο που διαπραγματεύονται είναι πιθανό να παραθέτουν περισσότερες ΤΚΔ). Το περιοδικό δημοσίευσης δεν αποτελούσε στατιστικά σημαντικό παράγοντα πρόβλεψης για την βιβλιογραφική παραπομπή ΤΚΔ. Ωστόσο, ειδικά περιοδικά έτειναν στο να χρησιμοποιούν κάποια



προτυποποιημένα σχέδια για την παρουσίαση πολλών κατευθυντήριων οδηγιών τους, συγκεκριμένα εκείνων που επιχορηγούνταν από επαγγελματικούς συλλόγους όπως οι American Academy of Pediatrics (για το Pediatrics), American Medical Association (για το JAMA) και American College of Physicians (για το Annals of Internal Medicine).

Στο πολυπαραγοντικό μοντέλο, οι πιθανότητες πως τουλάχιστον μία ΤΚΔ θα περιλαμβανόταν στη βιβλιογραφία του άρθρου με κατευθυντήριες γραμμές, αυξήθηκαν 1,12 φορές ανά έτος ( $P < .001$ ), 3,61 φορές ( $P < .002$ ), όταν η έμφαση δινόταν σε φαρμακευτικές παρεμβάσεις και 2,15 φορές ( $P < .043$ ) όταν οι συγγραφείς δήλωναν πως υπήρχε έλλειψη ερευνητικής απόδειξης. Η πηγή της χρηματοδότησης ήταν ανεξάρτητος παράγοντας πρόβλεψης, με περισσότερες πιθανότητες να συμπεριλαμβάνονται ΤΚΔ στη βιβλιογραφία των κατευθυντήριων γραμμών όταν η χρηματοδότηση προερχόταν από πανεπιστήμια (odds ratio (OR) 2.45,  $P = .059$ ), όταν ήταν ιδιωτική (OR 11.0,  $P = .002$ ), όταν ήταν μικτή (OR 12.3,  $P = .012$ ) συγκρινόμενη με επαγγελματικούς οργανισμούς. Οι πιθανότητες μειώθηκαν σημαντικά (OR 0.14,  $P = .007$ ) όταν οι κατευθυντήριες γραμμές επιχειρούσαν να καλύψουν μαζί πρόληψη και θεραπεία.

---

#### References

---

Guideline Topic	Journal (year)	Total	Book report	Abstract	Journal—no primary data	Primary nonhuman data	Primary human data, non-RCT (cohort/case control/other) <sup>a</sup>	RCTs	Other RCTs identified
Palliative care, patients without									
decision-making capacity	Annals (1999)	26	5	0	9	0	10 (2/0/8)	1	0
Vegetative state management	BMJ (1999)	22	5	0	7	0	8 (1/0/7)	0	0
Rehabilitation of traumatic brain injury	JAMA (1999)	66	24	0	12	5	24 (5/2/17)	1	30 <sup>b</sup>
Anthrax as a biological weapon	JAMA (1999)	73	21	1	14	20	16 (0/2/14)	0	0
Helmets and preventing injuries	JAMA (1994)	36	6	2	8	0	18 (2/2/14)	1	3

Improvement of adult immunization	JAMA (1994)	38	8	0	17	0	13 (3/0/10)	0	18 <sup>b</sup>
Triage of critically ill patients	JAMA (1994)	24	7	0	9	2	5 (0/0/5)	0	0
Management, abnormal cervical									
Cytology	JAMA (1994)	30	4	0	9	0	17 (7/4/6)	0	20
Hepatitis B vaccine for premature									
Infants	Pediatrics (1994)	11	1	0	6	0	3 (3/0/0)	1	0
School bus, children with special needs	Pediatrics (1994)	8	6	2	0	0	0	0	0
HIV infection form illicit drug use	Pediatrics (1994)	19	5	0	9	0	5 (4/0/1)	0	6
Supervision for children with Down	Pediatrics (1994)	21	10	1	3	0	7 (0/3/4)	0	1
Management of cancer pain	NEJM (1994)	17	10	0	1	0	6 (0/0/6)	0	194 <sup>b</sup>
Childhood immunization schedule	Pediatrics (1999)	5	0	1	4	0	0	0	43 <sup>c</sup>
Cord blood banking/future									
Transplantation	Pediatrics (1999)	6	1	0	2	1	2 (1/0/1)	0	1
Thimerosal in vaccines	Pediatrics (1999)	26	6	0	4	3	13 (3/2/8)	0	1
Safe transportation of newborns	Pediatrics (1999)	11	7	0	4	0	0	0	2
Out-of-home care programs	Pediatrics (1994)	6	3	0	3	0	0	0	0
Media education and children	Pediatrics (1999)	27	10	0	9	0	7 (2/0/5)	1	3

<sup>a</sup>Cohort designs include comparative retrospective and prospective studies with longitudinal follow-up; case-control designs include comparative retrospective studies with groups defined on the basis of outcome; other study designs include case reports, case series, prevalence/cross-sectional studies, historical control studies and before-after comparisons, and studies of unclear design.

<sup>b</sup>Extensive referral sources of information provided in the guidelines that could yield the additional RCTs for the interested reader (see appendix).

<sup>c</sup>Pertinent trials published during 1998 only, because the guideline was published/revised on a year-by-year basis. HIV: human immunodeficiency virus; RCTs: randomized controlled trials.

**Πίνακας 4.** Αναλυτική παρουσίαση των βιβλιογραφικών αναφορών για επιλεγμένα πρόσφατα άρθρα κατευθυντήριων γραμμών με λιγότερες από δύο ΤΚΔ στη βιβλιογραφία τους - σε 12 από τα 19 θέματα βρέθηκαν επιπρόσθετες ΤΚΔ που ήταν συναφείς με το υπό συζήτηση αντικείμενο του άρθρου κατευθυντήριων γραμμών.

Ο πίνακας 4 απεικονίζει την αναλυτική παρουσίαση των βιβλιογραφικών αναφορών για επιλεγμένα πρόσφατα άρθρα κατευθυντήριων γραμμών με λιγότερες από δύο ΤΚΔ στη βιβλιογραφία τους. Οι παραπομπές, κατά μέσο όρο, ήταν ισότιμα μοιρασμένες σε βιβλία/ εκθέσεις (29,4%), σε αυτές χωρίς πρωτογενή δεδομένα (27,5%) και σε αυτές με ανθρώπινα πρωτογενή δεδομένα άλλα πλην των ΤΚΔ (32,6%). Υπήρχε επίσης μια μικρή μειονότητα με μη ανθρώπινα πρωτογενή δεδομένα (6,6%).

Αν και σε 7 από τις 19 περιπτώσεις των κατευθυντήριων γραμμών του πίνακα 4 δεν είχε ανευρεθεί επιπλέον βιβλιογραφία αποτελούμενη από έρευνα τυχαιοποιημένου σχεδιασμού, στα υπόλοιπα 12 θέματα βρέθηκαν επιπρόσθετες ΤΚΔ που ήταν συναφείς με το υπό συζήτηση αντικείμενο του εκάστοτε άρθρου κατευθυντήριων γραμμών. Ο αριθμός των επιπλέον σχετικών ΤΚΔ κυμάνθηκε από 1 έως 194 ανά θέμα. Σε 4 από τα 12 αυτά άρθρα κατευθυντήριων γραμμών, αναζητήσαμε και παρουσιάσαμε πληροφορία από εκτενείς δευτερογενείς πηγές βιβλιογραφικής αναφοράς, στις οποίες παρέπεμπαν τα πρωτογενή άρθρα των κατευθυντήριων οδηγιών, για τις σχετικές ΤΚΔ (παράρτημα). Αποκλείοντας αυτά τα τέσσερα άρθρα, υπήρχαν ακόμα οκτώ περιπτώσεις που βρήκαμε επιπλέον σχετικές ΤΚΔ που είχαν αγνοηθεί. Σε επτά από τις οκτώ περιπτώσεις, άμεσα σχετιζόμενες ΤΚΔ είχαν δημοσιευτεί τουλάχιστον ένα χρόνο πριν τη δημοσίευση του άρθρου κατευθυντήριων γραμμών.

#### **4 ΣΥΖΗΤΗΣΗ - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

Αυτή η μελέτη δείχνει πως η ερευνητική απόδειξη τυχαιοποιημένου σχεδιασμού (ΤΚΔ) αντιπροσωπεύει το 8% των βιβλιογραφικών παραπομπών των άρθρων κατευθυντήριων γραμμών στα υψηλού κύρους ιατρικά περιοδικά. Ακόμα και στο 1999, περισσότερα από τα μισά τέτοια άρθρα δεν παραθέτουν καμιά ΤΚΔ. Σε πολλά άρθρα

κατευθυντήριων γραμμών που στερούνται βιβλιογραφικής παραπομπής ΤΚΔ, έχουν αναγνωριστεί σχετικές με το αντικείμενό τους ΤΚΔ στη βιβλιογραφία.

Κατευθυντήριες οδηγίες που προσπάθησαν να καλύψουν μαζί πρόληψη και θεραπεία παρέθεταν το μικρότερο αριθμό ΤΚΔ ίσως επειδή στην προσπάθειά τους να καλύψουν ευρύτερο φάσμα πληροφορίας έκοψαν μέρος της έρευνας τυχαιοποιημένου σχεδιασμού.

Το εύρημα πως κατευθυντήριες γραμμές με φαρμακευτικές παρεμβάσεις παραθέτουν περισσότερες ΤΚΔ δεν είναι μη αναμενόμενο. Η πλειονότητα των ΤΚΔ σήμερα δοκιμάζουν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των νέων φαρμάκων. Για το λόγο αυτό, έχουμε σχετικά μικρή ερευνητική απόδειξη από την τυχαιοποιημένη έρευνα σε άλλα ίσης σημασίας θέματα όπου τα φάρμακα δεν αποτελούν την κύρια παρέμβαση. Άλλωστε, κατευθυντήριες γραμμές που δηλώνουν πως χρηματοδοτήθηκαν από τη φαρμακοβιομηχανία, τα πανεπιστήμια και από μικτές πηγές τείνουν να παραθέτουν περισσότερες ΤΚΔ στη βιβλιογραφία τους. Αντιθέτως, συχνά συναντήσαμε κατευθυντήριες γραμμές επιχορηγούμενες από κυβερνητικούς οργανισμούς ή ιατρικές εταιρίες, οι οποίες δεν παρέθεταν ΤΚΔ.

Σε κάποιες περιπτώσεις, οι συγγραφείς των κατευθυντήριων γραμμών μπορεί να είχαν υπόψη τους επιπλέον ΤΚΔ που τελικά να μην τις παρέθεσαν, για οποιοδήποτε λόγο, περιλαμβάνοντας και τον περιορισμό χώρου. Για παράδειγμα, κάποια άρθρα δεν παρέθεταν καν βιβλιογραφικές αναφορές. Ωστόσο, η ανάλυση ευαισθησίας αποκλείοντας αυτά τα άρθρα απεκάλυψε τα ίδια αποτελέσματα. Κάποιες σχετικές ΤΚΔ πιθανόν δεν περιλήφθησαν στη βιβλιογραφία, επειδή μπορεί οι συγγραφείς να μην τις θεώρησαν σημαντικές. Άλλες μπορεί να μην συμπεριλήφθησαν ίσως επειδή οι

συγγραφείς να μην είχαν γνώση της ύπαρξής τους. Τέλος, για κάποια θέματα μπορεί να μην είχαν διεξαχθεί καν ΤΚΔ.

Είναι ενδιαφέρον το γεγονός επίσης πως οι κατευθυντήριες οδηγίες που ομολογούσαν την έλλειψη της τεκμηριωμένης έρευνας στο υπό συζήτηση πεδίο περιελάμβαναν περισσότερες ΤΚΔ στη βιβλιογραφία τους σε σχέση με άλλες που δεν είχαν τέτοια ομολογία.

Επιλέξαμε κατευθυντήριες οδηγίες που διαπραγματεύοντουσαν παρεμβάσεις θεραπευτικού ή/και προληπτικού χαρακτήρα όπου οι τυχαιοποιημένες δοκιμές είναι ο καταλληλότερος ερευνητικός σχεδιασμός για να απαντήσει κάποιος στα θέματα που αυτές καλύπτουν. Βέβαια, δεν υφίσταται «ακριβής» αναλογία για το πόσες από τις προπομπές πρέπει να είναι ΤΚΔ. Άλλοι σχεδιασμοί μελετών μπορεί να είναι εξίσου κατάλληλοι για κάποια μέρη των κατευθυντήριων γραμμών, ακόμα και όταν εμπλέκονται ζητήματα θεραπείας και πρόληψης. Η ερευνητική απόδειξη από μη τυχαιοποιημένες μελέτες μπορεί επίσης να παρέχει πολύ χρήσιμη πληροφορία για προληπτικά ή θεραπευτικά μέτρα, αν και τα σχετικά πλεονεκτήματα των ΤΚΔ έναντι των μη τυχαιοποιημένων χρήζουν καλύτερης μελέτης.<sup>27-31</sup> Επιπλέον έρευνα θα πρέπει να διεξαχθεί για να εκτιμήσει την έκταση και την καταλληλότητα της χρήσης των μη τυχαιοποιημένων μελετών με σκοπό την στήριξη των κατευθυντήριων γραμμών.

Αυτή η μελέτη δείχνει πως η χρήση των ΤΚΔ ως βιβλιογραφική στήριξη των κατευθυντήριων γραμμών ήταν πολύ περιορισμένη στο παρελθόν και έχει σε μέτριο βαθμό σταθερά αυξηθεί πιο πρόσφατα. Ακόμα όμως, ο απόλυτος αριθμός των παραπομπών των ΤΚΔ είναι μικρός, με ένα μέσο όρο λίγο πάνω από τρεις ΤΚΔ ανά άρθρο κατευθυντήριων γραμμών που δημοσιεύτηκε το 1999. Θα ήταν ενδιαφέρον να εξεταστεί σε πιο ενδελεχείς μελλοντικές μελέτες κατά πόσο η αύξηση των ΤΚΔ

συνοδεύεται από μείωση στην χρήση των μελετών παρατήρησης. Εν τούτοις, με την πρώτη ματιά, η προσθήκη ενός έως δύο περισσότερων ΤΚΔ στη βιβλιογραφία ανά άρθρο κατευθυντήριων γραμμών στην εξέλιξη των 20 αυτών χρόνων είναι απίθανο να έχει περιορίσει τη χρήση των παραπομπών σε μελέτες με άλλο σχεδιασμό.

Αναλύσαμε τους λόγους για την έλλειψη των ΤΚΔ ως βιβλιογραφικών αναφορών σε μια πιο λεπτομερή ανάλυση των 19 άρθρων, όπου πρόσφατες κατευθυντήριες γραμμές (δημοσιευμένες το 1999 και 1994) είχαν παραθέσει μία ή καμία ΤΚΔ. Σε κάποιες περιπτώσεις, δεν βρέθηκε καμία επιπλέον ΤΚΔ. Οι κατευθυντήριες γραμμές μπορεί μερικές φορές να αναπτύσσονται με απουσία τυχαιοποιημένης ερευνητικής απόδειξης. Σε περιπτώσεις όπου πράγματι δεν υπάρχουν δεδομένα από έρευνα τυχαιοποιημένου σχεδιασμού, οι κατευθυντήριες γραμμές μπορεί να είναι χρήσιμες στην αποκρυστάλλωση των απόψεων των ειδημόνων και στην καλύτερη αποτίμηση της ερευνητικής μη τυχαιοποιημένης πληροφορίας. Ωστόσο, στις υπόλοιπες περιπτώσεις με καμία ή το πολύ μία ΤΚΔ, είχαν γίνει και είχαν ήδη δημοσιευτεί επιπλέον ΤΚΔ που δεν είχαν αναφερθεί στις κατευθυντήριες γραμμές. Σε 4 από τις παραπάνω περιπτώσεις οι κατευθυντήριες οδηγίες παρέπεμπαν σε δευτερογενής πηγές συστηματικής πληροφορίας. Σε λίγες περιπτώσεις ένας ογκώδης αριθμός είχε οδηγήσει στην εγκατάλειψη της προσδοκίας παράθεσης συγκεκριμένων ΤΚΔ. Αυτές οι δευτερογενείς πηγές θα μπορούσαν να περιλαμβάνουν ένα μεγάλο αριθμό ΤΚΔ και άλλες υποστηρικτικές μελέτες. Τέτοιες βιβλιογραφίες θα ήταν αποτρεπτικές για δημοσίευση σε ένα περιοδικό υψηλού προφίλ. Αν και η χρήση τέτοιων δευτερογενών πηγών πληροφορίας, δηλαδή παραρτημάτων αναλυτικής βιβλιογραφίας με χαρακτηρισμό του ερευνητικού σχεδιασμού κάθε μελέτης, θα έπρεπε να ενθαρρύνεται, θα ήταν χρήσιμο να διασφαλιστεί πως η ισχύς και η αυτοτέλεια μιας τέτοιας υποστηρικτικής απόδειξης

θα πρέπει να έχει υποστεί την συστηματική επεξεργασία της σύνθεσης και διαβάθμισης. Απλές θεματικές λίστες δεν είναι χρήσιμες.

Έχουμε επίσης επίγνωση πως εστίασαμε την εκτίμηση μας σε έξι μεγάλα περιοδικά γενικού χαρακτήρα τα οποία είναι πιθανό να επηρεάζουν σημαντικά την ιατρική πρακτική. Τα περιοδικά των ειδικοτήτων είναι επίσης μείζονες συμβάλλοντες παράγοντες στην παρακαταθήκη των κατευθυντήριων γραμμών και πολλοί γιατροί ειδικότητας ακολουθούν τις συστάσεις των περιοδικών ειδικότητας. Οπωσδήποτε, περιοδικά με πιο εστιασμένο πεδίο έρευνας, όπως για παράδειγμα στο πεδίο της καρδιολογίας, γαστρεντερολογίας, πνευμονολογίας, ρευματολογίας κ.α., δημοσιεύουν κατά καιρούς κατευθυντήριες γραμμές οι οποίες απευθύνονται κατά κύριο λόγο στο αναγνωστικό κοινό των ιατρών των επιμέρους ειδικοτήτων. Είναι εύλογο να θεωρηθεί πως σε αυτό το κοινό που είναι αριθμητικά μικρότερο να είναι μικρότερης έκτασης και η επίδραση ή ο αντίκτυπος στην καθημερινή κλινική πράξη. Εξάλλου σε πολλές των περιπτώσεων κατευθυντήριες γραμμές σε εξειδικευμένα θέματα δημοσιεύονται και στα περιοδικά ευρείας αναγνωσιμότητας. Συν τοις άλλοις, ίσως τα περιοδικά των ειδικοτήτων να έχουν περισσότερο χώρο για περισσότερο ανεπτυγμένη βιβλιογραφική λίστα. Παρόλα αυτά, προκαταρκτικά δεδομένα από εκτιμήσεις που καλύπτουν κυρίως τις κατευθυντήριες γραμμές από τα περιοδικά ειδικοτήτων δείχνουν επίσης σημαντικά ελλείμματα σε αυτές τις δημοσιεύσεις.<sup>11,14,18</sup>

Τελικά, αυτή η μελέτη εστιάστηκε στις κατευθυντήριες οδηγίες που είχαν ως περιεχόμενο θεραπευτικές και προληπτικές παρεμβάσεις. Επιπλέον πειραματικές εκτιμήσεις θα πρέπει επίσης να διεξαχθούν για τη χρήση της τυχαιοποιημένης έρευνας και των άλλων μορφών έρευνας για να υποστηρίξουν κατευθυντήριες γραμμές με περιεχόμενο πέραν της πρόληψης ή θεραπείας, για παράδειγμα, την εφαρμογή

διαγνωστικών τεστ ή την εκτίμηση του επιπολασμού νοσημάτων ή θεμάτων παραγόντων κινδύνου.

Η σημασία των κατευθυντήριων γραμμών στη λήψη των ιατρικών αποφάσεων είναι ευρέως αποδεκτή,<sup>32,33</sup> αλλά η συσσωρευμένη απόδειξη δείχνει ότι οι τρέχουσες κατευθυντήριες γραμμές παρουσιάζουν διάφορες ανεπάρκειες.<sup>34-38</sup> Ιδανικά, αυτές οι δημοσιεύσεις, οι οποίες έχουν μεγάλη επιρροή, πρέπει να βασίζονται στην καλύτερη διαθέσιμη ερευνητική απόδειξη<sup>39-41</sup> και αυτή η απόδειξη θα πρέπει να είναι διάφανη και άμεσα διαθέσιμη στο αναγνωστικό κοινό. Αυτή η μελέτη προτείνει πως παρά κάποιες πρόσφατες βελτιώσεις, οι κατευθυντήριες γραμμές συχνά δεν συμπεριλαμβάνουν επαρκώς στη βιβλιογραφία τους ΤΚΔ. Η αντιμετώπιση αυτής της ανεπάρκειας θα ενίσχυε το κύρος και την αξιοπιστία των κατευθυντήριων οδηγιών.



## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η παρούσα μελέτη αποσκοπεί στο να εκτιμήσει ποιος είναι ο βαθμός βιβλιογραφικής στήριξης με τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές (ΤΚΔ) των άρθρων με κατευθυντήριες γραμμές που δημοσιεύονται σε διεθνή ιατρικά περιοδικά υψηλού δείκτη επιρροής. Η επιλογή των περιοδικών με το παραπάνω κριτήριο διασφαλίζει όσο το δυνατό περισσότερο την πιθανότητα περισσότεροι κλινικοί ιατροί διεθνώς να

υιοθετούν και να εφαρμόζουν στην καθημερινή πρακτική τις συστάσεις από τα άρθρα κατευθυντήριων γραμμών των συγκεκριμένων περιοδικών.

Στην ανάλυση συμπεριλήφθηκαν 191 άρθρα κατευθυντήριων γραμμών για θεραπευτικές ή/και προληπτικές παρεμβάσεις που δημοσιεύθηκαν στα έτη 1979, 1984, 1989, 1994 και 1999 στα *Annals of Internal Medicine*, *British Medical Journal (BMJ)*, *Journal of American Medical Association (JAMA)*, *New England Journal of Medicine (NEJM)*, και *Pediatrics*.

Το ποσοστό των κατευθυντήριων γραμμών που δεν παρέπεμπαν βιβλιογραφικά σε ΤΚΔ μειώθηκε βαθμιαία από 95% το 1979 σε 53% το 1999. Ανάμεσα σε 4.853 παραπομπές, υπήρξαν 393 ΤΚΔ (8.1% του συνόλου), 19 συστηματικές ανασκοπήσεις (0.4%) και 23 μετα-αναλύσεις τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών (0.5%). Μεταξύ των 19 άρθρων κατευθυντήριων γραμμών που δημοσιεύτηκαν το 1999 και 1994 έχοντας λιγότερες από 2 ΤΚΔ στη βιβλιογραφία τους, σε οκτώ περιπτώσεις βρέθηκαν επιπλέον συναφείς ΤΚΔ που δεν αναφέρθησαν βιβλιογραφικά. Τελικά αναδεικνύεται μια μέτρια αλλά σαφής αύξηση στη χρήση της τυχαιοποιημένης κλινικής έρευνας από τις κατευθυντήριες γραμμές με την εξέλιξη του χρόνου. Ωστόσο, αρκετές κατευθυντήριες γραμμές δημοσιευμένες σε μεγάλα περιοδικά παραθέτουν λίγες ή και καθόλου ΤΚΔ μέχρι και το 1999.

**ABSTRACT**

Guideline statements may be supported by evidence obtained from various study designs, but randomized trials are usually considered most important for making recommendations about therapeutic and preventive interventions. This study evaluated the extent to which randomized trials are cited in guidelines published in major journals.

The references of 191 guidelines of therapeutic and/or preventive interventions published in *Annals of Internal Medicine*, *British Medical Journal (BMJ)*, *Journal of American Medical Association, (JAMA)*, *New England Journal of Medicine (NEJM)* and *Pediatrics* in 1979, 1984, 1989, 1994, and 1999, were analyzed. The percentage of guidelines not citing any randomized controlled trials (RCTs) decreased gradually from 95% in 1979 to 53% in 1999. Among 4,853 references of the guidelines, there were 393 RCTs (8.1% of total), 19 systematic reviews (0.4%), and 23 meta-analyses of RCTs (0.5%).

Among 19 guidelines published in 1999 or 1994 with <2 RCTs cited, in eight cases additional pertinent RCTs were identified that had not been cited by the guideline. There is a modest but clear increase in the use of randomized evidence by guidelines over time. However, several guidelines in major journals still cite few or no RCTs.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ**

### **Λεπτομερής περιγραφή των 19 άρθρων κατευθυντήριων γραμμών**

Σε 12 από τις 19 κατευθυντήριες οδηγίες ευρέθησαν επιπλέον από 1 ως 194 ΤΚΔ συναφείς με το υπό συζήτηση πεδίο του εκάστοτε άρθρου κατευθυντήριων γραμμών (πίνακας 4). Σε τέσσερα από τα 12 αυτά άρθρα όπου αναγνωρίστηκε ένας μεγάλος αριθμός σχετικών ΤΚΔ, οι οποίες δεν συμπεριλήφθηκαν στη βιβλιογραφία, οι

κατευθυντήριες γραμμές παρείχαν εκτενείς δευτερογενείς πηγές παραπομπής για πληροφορία. Οι δευτερογενείς αυτές πηγές ήταν βιβλιογραφικά παραρτήματα που βρίσκονταν σε ιστοσελίδες ή σε άλλες δημοσιεύσεις του ίδιου ή άλλων περιοδικών ή βιβλίων καθώς και σε δημοσιεύσεις επίσημων ιατρικών συλλόγων και οργανισμών. Παρακάτω υπάρχει λεπτομερής περιγραφή των παραρτημάτων δευτερογενούς βιβλιογραφίας των 4 αυτών άρθρων κατευθυντήριων οδηγιών:

1. Το άρθρο κατευθυντήριων γραμμών για την **αποκατάσταση μετά από τραυματική βλάβη εγκεφάλου** παρέπεμπε σε μια ιστοσελίδα όπου υπήρχε προσεκτικά ταξινομημένη, με μια θεματική δομή, μια συγκεντρωμένη και αναλυτική βιβλιογραφία με 2.563 παραπομπές, αλλά χωρίς καθοδήγηση για το ποιος ήταν ο ερευνητικός σχεδιασμός της κάθε παραπομπής.
2. Το άρθρο με τις κατευθυντήριες γραμμές για την **αντιμετώπιση του καρκινικού πόνου** ήταν επίσης μια βραχεία έκδοση μιας πολύ εκτεταμένης 200 σελίδων πλήρους έκδοσης κατευθυντήριων οδηγιών που χρησιμοποιούσε και παρέπεμπε σε τυχαιοποιημένη ερευνητική απόδειξη με ένα πολύ διεξοδικό και δομημένο τρόπο. Επιπλέον, παρέπεμπε ειδικά σε τρία άλλα άρθρα κατευθυντήριων γραμμών άλλων οργανισμών. Συνολικά, αυτό μπορεί να θεωρηθεί ως επαρκής και κατάλληλη χρήση και παραπομπή της σχετικής τυχαιοποιημένης ερευνητικής απόδειξης.
3. Το άρθρο με τις κατευθυντήριες γραμμές για το **πρόγραμμα εμβολιασμού στην παιδική ηλικία** παρέπεμπε σε δύο ιστοσελίδες, αλλά αυτές δεν περιείχαν βιβλιογραφικές αναφορές. Επίσης παρέπεμπε σε άλλα δύο άρθρα κατευθυντήριων γραμμών τα οποία με τη σειρά τους παρέπεμπαν στο Red Book και στο Practice Parameters of the American Academy of Pediatrics,

αλλά δεν χρησιμοποιούσαν ΤΚΔ για αναφορές. Οι κατευθυντήριες γραμμές για το πρόγραμμα εμβολιασμού στην παιδική ηλικία επικαιροποιούνται σε τακτική βάση (συνήθως κάθε χρόνο), γι' αυτό είναι δύσκολο να πει κάποιος ποιες θα ήταν οι σχετικές ΤΚΔ σε κάθε έκδοση. Ωστόσο, μπορέσαμε να βρούμε 43 ΤΚΔ που είχαν δημοσιευτεί μόνο το 1998 με θέματα σχετικά με την εμβολιασμό στην παιδική ηλικία που δεν περιλαμβάνονταν στην βιβλιογραφία των άρθρων. Είναι συζητήσιμο κατά πόσο αυτές άξιζαν ειδικής μνείας στη βιβλιογραφία, ωστόσο.

**4.** Το άρθρο κατευθυντήριων γραμμών για τη **βελτίωση του εμβολιασμού των ενηλίκων** παρέπεμπε σε τουλάχιστον επτά άλλες δημοσιεύσεις κατευθυντήριων γραμμών και ένα βιβλίο με εκτεταμένη βιβλιογραφία. Τρία από αυτά τα άρθρα κατευθυντήριων γραμμών δεν είχαν βιβλιογραφικές αναφορές ενώ τα υπόλοιπα είχαν εκτεταμένη βιβλιογραφία, αλλά χωρίς ειδικά να διακρίνουν τις ΤΚΔ από τους άλλους τύπους έρευνας.

Στα υπόλοιπα 8 από τα παραπάνω 12 θέματα δεν υπήρχαν παραπομπές σε δευτερογενείς βιβλιογραφικές πηγές αλλά υπήρξαν ΤΚΔ που είχαν διεξαχθεί και δημοσιευτεί και οι οποίες δεν είχαν συμπεριληφθεί στα αυθεντικά άρθρα των κατευθυντήριων οδηγιών. Αυτές οι 8 περιπτώσεις περιγράφονται παρακάτω:

**I.** Τρεις σχετικές ΤΚΔ αναγνωρίστηκαν για τις παρεμβάσεις που προάγουν την **χρήση κρανών σε δίκυκλα** (πίνακας, παράγραφος I).

**II.** Έξι σχετικές ΤΚΔ επίσης αναγνωρίστηκαν που αφορούσαν τη **μείωση του κινδύνου HIV λοίμωξης** με την εκπαίδευση είτε με πρωτοβουλίες πρόληψης, που σχετίζεται με τη χρήση παράνομων ουσιών (πίνακας, παράγραφος II).

**III.** Μια ΤΚΔ βρέθηκε που αφορούσε τη συμπεριφορά απέναντι στα παιδιά με **σύνδρομο Down**, ένα θέμα το οποίο θα μπορούσε να έχει κάποια σχέση με το Anticipatory Guidance section των κατευθυντήριων γραμμών για την επίβλεψη παιδιών με σύνδρομο Down (πίνακας, παράγραφος *III*).

**IV.** Μια ΤΚΔ βρέθηκε που αναφέρονταν στον ιδανικό **χρόνο συλλογής αίματος από τον ομφάλιο λώρο** για μεταμοσχευτική χρήση (πίνακας, παράγραφος *IV*).

**V.** Το άρθρο κατευθυντήριων γραμμών για την αντιμετώπιση της **παθολογικής κυτταρολογικής εικόνας του τραχήλου της μήτρας** ανέφερε βιβλιογραφικές πηγές για τη διαγνωστική εφαρμογή της κυτταρολογίας στον τράχηλο της μήτρας αλλά όχι στον κλινικό αντίκτυπο και στα θέματα αντιμετώπισης που εστίαζαν οι κατευθυντήριες γραμμές. Καταφέραμε να βρούμε 19 ΤΚΔ που είχαν σχέση με διάφορα θέματα τα οποία ήταν πιθανώς συναφή σε ποικίλο βαθμό με τις κατευθυντήριες γραμμές (πίνακας, παράγραφος *V*). Αυτές περιλάμβαναν την ιδανική αντιμετώπιση της ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας του τραχήλου, τις μεθόδους βελτιστοποίησης της αρτιότητας του δείγματος και τη βελτιστοποίηση της παρακολούθησης του screening. Το τελευταίο θέμα δεν καλυπτόταν ειδικά από τις κατευθυντήριες γραμμές αλλά η διασφάλιση της παρακολούθησης των γυναικών που έχουν κάνει Pap test είναι προφανώς εκ των ων ουκ άνευ για την κατάλληλη αντιμετώπιση της παθολογικής κυτταρολογικής εικόνας του τραχήλου.

**VI.** Στις κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με την **εκπαίδευση των παιδιών από τα media**, υπάρχει παραπομπή σε πέντε άλλα άρθρα κατευθυντήριων γραμμών, αλλά αυτά δεν αναφέρουν καθόλου ΤΚΔ. Αναγνωρίσαμε δύο ΤΚΔ



που διαπραγματευόταν την σημασία της εκπαίδευσης από τα media (πίνακας, παράγραφος VI). Άλλη μια ΤΚΔ αναφέρονταν στα αποτελέσματα των media (περιοδικά μόδας) πάνω στην αντίληψη για την εικόνα του σώματος των σπουδαστών των κολλεγίων, πιθανώς μια οριακή ηλικία δεδομένης της ηλικίας εστίασης των κατευθυντήριων γραμμών.

**VII.** Οι κατευθυντήριες οδηγίες για την **ασφαλή μεταφορά των νεογνών** παρέπεμπαν σε τρία άλλα άρθρα κατευθυντήριων γραμμών, αλλά τα τελευταία δεν ανέφεραν ΤΚΔ. Αντίθετα, βρήκαμε δύο πολύ σημαντικές ΤΚΔ που ήταν θεμελιώδεις για την ασφαλή μεταφορά των νεογνών μετά την έξοδό τους από το νοσοκομείο (πίνακας, παράγραφος VII).

**VIII.** Τέλος, οι κατευθυντήριες οδηγίες για τη **χρήση του thimerosal στα εμβόλια** παρέπεμπαν τόσο σε ιστοσελίδες όσο και σε άλλες κατευθυντήριες γραμμές, χωρίς όμως αυτές να παρέχουν αναφορά σε ΤΚΔ. Αναγνωρίστηκε μία ΤΚΔ (πίνακας, παράγραφος VIII) που συνέκρινε ένα εμβόλιο που περιείχε thimerosal με ένα χωρίς thimerosal εμβόλιο, θέμα που είναι κάπως συναφές με την επιθυμία των κατευθυντήριων γραμμών προς τους παρασκευαστές να αναπτύσσουν εμβόλια χωρίς thimerosal.

**Πίνακας παραρτήματος.** Επιπλέον ανευρεθείσες τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές οι οποίες δεν παρατίθενται ούτε στη βιβλιογραφία των αυθεντικών κατευθυντήριων γραμμών ούτε στις δευτερογενείς πηγές βιβλιογραφικής πληροφορίας\*

***1. Helmets and preventing motorcycle- and bicycle-related injuries. JAMA 1994;272:1335–8.***

1. Labrecque M, et al. Can physicians efficaciously promote the purchase of bicycle

- helmets? *Can Fam Physician* 1994;40:1132-7 (measures and laws to prevent bicycle-related injuries, p. 1537).
2. Cushman R, et al. Helmet promotion in the emergency room following a bicycle injury: a randomized trial. *Pediatrics* 1991;88(1):43-7 (measures and laws to prevent bicycle-related injuries, p. 1537).
  3. Morris BA, et al. Promotion of bicycle helmet use among schoolchildren: a randomized clinical trial. *Can J Public Health* 1991;82(2):92-4 (measures and laws to prevent bicycle-related injuries, p. 1537).

***II. Reducing the risk of human immunodeficiency virus infection associated with illicit drug use. *Pediatrics* 1994; 94:945-7.***

1. Marcenko MO, et al. Home visitation services for at-risk pregnant and postpartum women: a randomized trial. *AM J Orthopsychiatry* 1994;64(3):468-78 (risk reduction on education, and drug prevention initiative, p. 945).
2. Baker A, et al. Controlled evaluation of a brief intervention for HIV prevention among injecting drug users not in treatment. *AIDS Care* 1994;6(5):559-70 (risk reduction on education, p. 945).
3. Kipke MD, et al. An evaluation of an AIDS risk reduction education and skills training (ARREST) program. *J Adolesc Health* 1993;14(7):533-9 (drug prevention initiative, p. 945).
4. Baker A, et al. Evaluation of a cognitive-behavioural intervention for HIV prevention among injecting drug users. *AIDS* 1993;7(2):247-56 (risk reduction on education, p. 945).
5. Des Jarlais DC, et al. AIDS and the transition to illicit drug injection—results of a randomized trial prevention program. *Br J Addict* 1992;87(3):493-8 (drug prevention

initiative, p. 945).

6. Schinke SP, et al. Self-instruction to prevent HIV infection among African-American and Hispanic-American adolescents. *J Consult Clin Psychol* 1990; 58(4):432–6 (drug prevention initiative, p. 945).

***III. Health supervision for children with Down syndrome. Pediatrics 1994;93:855–9.***

1. Youn G, et al. Influence of training and performance IQ on the psychomotor skill of Down syndrome persons. *Percept Mot Skills* 1991;73(3 Pt 2):1191–4 (anticipatory guidance, several pages in the guideline).

***IV. Cord blood banking for potential future transplantation:subject review. Pediatrics 1999;104:116–8.***

1. Surbek DV, et al. Optimizing cord blood mononuclear cell yield: a randomized comparison of collection before vs after placenta delivery. *Bone Marrow Transplant* 1998;22(3):311–2 (timing of collection of cord blood, p. 116–7).

***V. Interim guidelines for management of abnormal cervical cytology. JAMA 1994;271:1966–9.***

1. Lewis PL, et al. A comparison of cold knife, CO<sub>2</sub> laser, and electrosurgical loop conization in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *J Gynecol Surg* 1994;10(4):229–34 (high-grade SIL- management, p. 1868).
2. Girardi F, et al. Cold-knife conization versus loop excision: histopathologic and clinical results of a randomized trial. *Gynecol Oncol* 1994;55(3 Pt 1): 368–70 (management of SIL, p. 1868).
3. Flannelly G, et al. Management of women with mild and moderate cervical dyskaryosis. *BMJ* 1994; 308(6941):1399–403 (management of atypical glandular cells, p. 1868).

4. Wilbur DC, et al. ThinPrep Processor. Clinical trials demonstrate an increased detection rate of abnormal cervical cytologic specimen. *Am J Clin Pathol* 1994; 101(2):209–14 (specimen adequacy, p. 1868).
5. Partoll LM, et al. Cervical cytology after cryosurgery, laser ablation and conization. A comparison of the cotton swab and endocervical brush. *Acta Cytol* 1993;37(6):876–8 (specimen adequacy, p. 1868).
6. Anderson DJ, et al. Cone biopsy: has endocervical sampling a role? *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99(8): 668–70 (specimen adequacy, p.1868).
7. Hughes RG, et al. The cytological detection of persistent cervical intraepithelial neoplasia after local ablative treatment: a comparison of sampling devices. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99(6):498–502 (device selection for detecting persistent CIN, p 1867–8).
8. McCord ML, et al. Cervical cytology: a randomized comparison of four sampling methods. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166(6 Pt 1):1772–7 (specimen adequacy, p. 1868).
9. Marcus AC, et al. Improving adherence to screening follow-up among women with abnormal Pap smears: results from a large clinic-based trial of three intervention strategies. *Med Care* 1992;30(3):216–30 (interventions for optimizing return refer for screening follow-up—this is not specifically discussed by the guideline, but probably it should have been discussed).
10. Pretorius RG, et al. A randomized trial of three methods of obtaining Papanicolaou smears. *Obstet Gynecol* 1991;78(5 Pt 1):831–6 (specimen adequacy, p. 1868).
11. Hutchinson M, et al. Cervex-Brush and Cytobrush. Comparison of their ability to sample abnormal cells for cervical smears. *J Reprod Med* 1991;36(8):581– 6

- (specimen adequacy, p. 1868).
12. Woodman CJ, et al. A randomized control trial of two cervical spatulas. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 98(1):21–4 (specimen adequacy, p. 1868).
  13. Selvaggi SM, et al. Sampling accuracy of the modified Ayre spatula/Zelsmyr Cytobrush versus the modified Ayre spatula/bulb aspirator in the collection of cells from the uterine cervix. *Diagn Cyto-pathol* 1991;7(3):318–22 (specimen adequacy, p. 1868).
  14. Paskett ED, et al. Improving follow-up after an abnormal Pap smear: a randomized controlled trial. *Prev Med* 1990;19(6):630–41 (specimen adequacy, p. 1868).
  15. Goldberg GL, et al. Comparison of Cytobrush and cervicovaginal lavage sampling methods for the detection of genital human papillomavirus. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161(6 Pt 1):1669–72 (detection and typing of HPV, p. 1867, n. 6).
  16. Kristensen GB, et al. The efficiency of the cytobrush and cotton swab in obtaining endocervical cells in smears taken after conization of the cervix. *Arch Gynecol Obstet* 1989;246(4):207–10 (specimen adequacy, p. 1868).
  17. Dotters DJ, et al. Nylon brush improves collection of cervical cytologic specimens *Am J Obstet Gynecol* 1988;159(4):814–9 (specimen adequacy, p. 1868).
  18. Pistofides GA, et al. Detection of abnormal cervical smears. A comparative study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1988;67(2):153–4 (specimen adequacy, p. 1868).
  19. Hald F et al. Diagnostic accuracy of outpatient endocervical curettage using conventional and Vabra curettage of the cervix. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1988;67(1):71–4 (specimen adequacy, p. 1868).

20. Reiter RC. Management of initial atypical cervical cytology: a randomized, prospective study. *Obstet Gynecol* 1986;68(2):237–40 (general management, anti biotic treatment and time of repeat of cytological examination).

***VI. Media education. Pediatrics 1999;104:341–3.***

1. Turner SL, et al. The influence of fashion magazines on the body image satisfaction of college women: an exploratory analysis. *Adolescence* 1997;32(127):603– 14 (effects of media on obesity, p. 341).
2. Kaufman JS, et al. A comprehensive multi-media program to prevent smoking among black students. *J Drug Educ* 1994;24(2):95–108 (value of media education, p. 342).
3. Pentz MA, et al. A multicomunity trial for primary prevention of adolescent drug abuse. Effects on drug use prevalence. *JAMA* 1989;261(22):3259–66 (value of media education, p. 342).

***VII. Safe transportation of hospital discharge. Pediatrics 1999;104:986–7.***

1. Christophersen ER, et al. Evaluation of two comprehensive infant car seat loaner programs with 1-year follow-up. *Pediatrics* 1985;76(1):36–42 (recommendations on hospital policies for discharge of new-borns, p. 986–7).
2. Christophersen ER, et al. Increasing the protection of newborn infants in cars. *Pediatrics* 1982;70(1):21–5 (recommendations on hospital policies for discharge of newborns, p. 986–7).

***VIII. Thimerosal in vaccines—an interim report to clinicians. Pediatrics 1999;104:570–4.***

1. Mayrink W, et al. Short report: evaluation of the potency and stability of a candidate vaccine against American cutaneous leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg*

1999;61(2):294–5 (manufacturing and evaluation of vaccines without thimerosal, see recommendation 4, p. 573).

\*στις παρενθέσεις φαίνονται τα τμήματα εκείνα των κατευθυντήριων γραμμών τα οποία σχετίζονται με τις ανευρεθείσες τυχαιοποιημένες δοκιμές.

## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Health care system: quality of care. [Web site of Health Canada]. Available: [www.ices.on.ca/webpage.cfm?site\\_id=1&org\\_id=3](http://www.ices.on.ca/webpage.cfm?site_id=1&org_id=3).
2. Health care in Canada. [Web site of Canadian Institute for Health Information]. Available: [secure.cihi.ca/cihiweb/dispPage.jsp?cw\\_page=AR\\_43\\_E&cw\\_topic=43](http://secure.cihi.ca/cihiweb/dispPage.jsp?cw_page=AR_43_E&cw_topic=43).

3. Atlases and investigative reports. [Web site of Institute for Clinical Evaluative Sciences]. Available: [www.ices.on.ca/webpage.cfm?site\\_id=1&org\\_id=31](http://www.ices.on.ca/webpage.cfm?site_id=1&org_id=31).
4. Field MJ, Lohr KN, editors. Clinical practice guidelines: directions for a new program. Washington, DC: National Academy Press; 1990.
5. Wollersheim H, Burgers J, Grol R. Clinical guidelines to improve patient care. *Neth J Med* 2005;63:188-92.
6. Haynes RB, Sackett DL, Gray JAM, et al. Transferring evidence from research into practice, I: the role of clinical care research evidence in clinical decisions. *Evidence-Based Med* 1996;1:196-7.
7. Schünemann HJ, Fretheim A, Oxman AD. Improving the use of research evidence in guideline development: 9. Grading evidence and recommendations. *Health Res Policy Syst* 2006;4:21.
8. Harris RP, Helfand M, Woolf SH, et al. for the Methods Work Group, Third U.S. Preventive Services Task Force. Current methods of the U.S. Preventive Services Task Force. A review of the process. *Am J Prev Med* 2001;20(3S):21–35.
9. Papanikolaou GN, Baltogianni MS, Contopoulos-Ioannidis DG, Haidich AB, Giannakakis IA, Ioannidis JPA. Reporting of conflicts of interest in guidelines of preventive and therapeutic interventions. *BMC Medical Research Methodology* 2001, 1:3
10. Choudhry NK, Stelfox HT, Detsky AS. Relationships between authors of clinical practice guidelines and the pharmaceutical industry. *JAMA* 2002;287:612-7.
11. Shaneyfelt TM, Mayo-Smith MF, Rothwangl J. Are guidelines following guidelines? the methodological quality of clinical practice guidelines published in the peer reviewed medical literature. *JAMA*. 1999;281(20):1900-1905.



12. Shekelle PG, Ortiz E, Rhodes S, et al. Validity of the Agency for Healthcare Research and Quality clinical practice guidelines: how quickly do guidelines become outdated? *JAMA*. 2001;286(12):1461-1467.
13. Burgers JS, Grol R, Klazinga NS, Makela M, Zaat J; AGREE Collaboration. Towards evidence-based clinical practice: an international survey of 18 clinical guideline programs. *Int J Qual Health Care*. 2003;15(1):31-45.
14. Grilli R, Magrini N, Penna A, Mura G, Liberati A. Practice guidelines developed by specialty societies: the need for a critical appraisal. *Lancet* 2000;355:103–6.
15. Boyd CM, Darer J, Boult C, Fried LP, Boult L, Wu AW. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications of pay for performance. *JAMA*. 2005;294(6):716-724.
16. Woolf SH, Grol R, Hutchinson A, et al. Clinical guidelines: potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. *BMJ* 1999;318:527-30.
17. Detsky AS. Sources of bias for authors of clinical practice guidelines. *CMAJ* 2006;175(9):1033.
18. Pierluigi Tricoci, Joseph M. Allen, Judith M. Kramer, Robert M Califf, Sidney C. Smith Jr. Scientific Evidence Underlying the ACC/AHA Clinical Practice Guidelines. *JAMA*. 2009;301(8):831-841.
19. National Guideline Clearinghouse Web site. <http://www.guideline.gov>. Updated January 5, 2009.
20. Institute of Medicine. Conflict of interest in medical research, education, and practice. Washington, DC: National Academies Press, 2009. (Accessed April 29, 2009, at <http://www.iom.edu/CMS/3740/47464/65721.aspx>.)

21. Shiffman RN, Shekelle P, Overhage JM, Slutsky J, Grimshaw J, Deshpande AM. Standardized reporting of clinical practice guidelines: a proposal from the Conference on Guideline Standardization. *Ann Intern Med.* 2003 Sep 16;139(6):493-8.
22. Allan D. Sniderman, Curt D. Furberg. Why Guideline-Making Requires Reform. *JAMA.* 2009;301(4):429-431.
23. Terrence M. Shaneyfelt, Robert M. Centor. Reassessment of Clinical Practice Guidelines: Go Gently Into That Good Night. *JAMA.* 2009;301(8):868-869.
24. Steinbrook R. Guidance for guidelines. *N Engl J Med* 2007;356:331-3.
25. McDonald CJ, Overhage JM. Guidelines you can follow and can trust. An ideal and an example (editorial). *JAMA* 1994;271:872-3.
26. Scherer RW, Dickersin K, Langenberg P. Full publication of results initially presented in abstracts. A meta-analysis. *JAMA* 1994;272: 158-62.
27. Benson K, Hartz AJ. A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. *N Engl J Med* 2000;342:1878-86.
28. Concato J, Shah N, Horwitz RI. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *N Engl J Med* 2000;342:1887-92.
29. Ioannidis JP, Haidich AB, Pappa M, Pantazis N, Kokori SI, Tektonidou MG, Contopoulos-Ioannidis DG, Lau J. Comparison of evidence of treatment effects in randomized and nonrandomized studies. *JAMA* 2001;286:821-30.
30. Ioannidis JP, Haidich AB, Lau J. Any casualties in the clash of randomized and observational evidence? *BMJ* 2001;322:879-80.
31. Feinstein AR, Horwitz RI. Problems in the "evidence" of "evidence-based medicine." *Am J Med* 1997;103:529-35.

32. Bergman DA. Evidence-based guidelines and critical pathways for quality improvement. *Pediatrics* 1999;103(1, Suppl E):225–32.
33. Feder G, Eccles M, Grol R, Griffiths C, Grimshaw J. Clinical guidelines: using clinical guidelines. *BMJ* 1999;318:728–30.
34. Sniderman AD. Clinical trials, consensus conferences, and clinical practice. *Lancet* 1999;354:327–30.
35. Greco PJ, Eisenberg JM. Changing physicians' practices. *N Engl J Med* 1993;329:1271–3.
36. Norheim OF. Healthcare rationing are additional criteria needed for assessing evidence based clinical guidelines. *BMJ* 1999;319:1426–9.
37. Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: developing guidelines. *BMJ* 1999;318:593–6.
38. Stross JK. Guidelines have their limits (editorial). *Ann Intern Med* 1999;131:304–6.
39. Heffner JE. Does evidence-based medicine help the development of clinical practice guidelines? *Chest* 1998;113:172S–8S.
40. Woolf SH. Do clinical practice guidelines define good medical care? *Chest* 1998;113:166S–71S.
41. Cook DJ, Greengold NL, Ellrodt AG, Weingarten SR. The relation between systematic reviews and practice guidelines. *Ann Intern Med* 1997;127:210–16.