

## Presentazione del nuovo SNLG

Le Linee Guida (LG) di pratica clinica sono uno strumento di supporto decisionale finalizzato a consentire che, fra opzioni alternative, sia adottata quella che offre un migliore bilancio fra benefici ed effetti indesiderati, tenendo conto della esplicita e sistematica valutazione delle prove disponibili, commisurandola alle circostanze peculiari del caso concreto e condividendola-laddove possibile- con il paziente o i *caregivers*. Conoscere e adottare giudiziosamente le raccomandazioni cliniche contenute nelle migliori LG rappresenta un obiettivo etico non solo del singolo professionista ma dei sistemi sanitari nel loro complesso, per massimizzare la probabilità di esiti di salute favorevoli attraverso pratiche cliniche consistenti con le migliori evidenze disponibili, e promuovere la sicurezza, l'equità, l'efficienza e l'appropriatezza- in una parola, la qualità- delle cure. Per queste ragioni numerosi sistemi sanitari hanno riconosciuto da tempo la necessità di raccolte nazionali di LG di riferimento.

Anche il Servizio Sanitario Nazionale aveva previsto un "Piano Nazionale Linee Guida-PNLG" fin dal 1998 (dal 2006 Sistema Nazionale Linee Guida-SNLG). Esso, ora, sull'onda degli obiettivi fissati dalla Legge 24/2017 e in un contesto epidemiologico, socioeconomico, culturale e scientifico sensibilmente diverso da allora è chiamato a una nuova stagione e a un sostanziale rinnovo. Non è questa la sede per tracciare bilanci e stilare giudizi del "vecchio" SNLG. Ci sembra invero opportuno riconoscergli l'enorme merito di aver favorito la diffusione della cultura dell'appropriatezza e della evidence-based medicine in Italia, pur con qualche limite, come il basso numero di LG inserite, ancorché di ottima qualità, con la creazione negli anni di un gap crescente di contenuti che gli utenti hanno dovuto colmare rivolgendosi altrove (*National Guideline Clearinghouse, Guidelines- International-Network, CMA Infobase, NICE, SIGN...*), la mancanza di un preciso programma di prioritizzazione delle tematiche (sebbene enunciato all'esordio) e di un regolare processo di manutenzione, aggiornamento e dismissione delle LG oramai obsolete.

Il panorama della evidence-based medicine odierna, che nel frattempo è diventata *evidence based health care & policy*, e quello delle LG, suo prodotto più tipico e "popolare", è peraltro radicalmente diverso da quello del primo SNLG. In effetti, ai tempi della nascita primo PNLG-SNLG l'evidence-based medicine muoveva i primi passi e sembrava poter condurre a quella sorta di rivoluzione "epistemologica" che un po' troppo affrettatamente e ingenuamente si voleva intravedere<sup>[1]</sup>, ritenendola capace, da sola, di modificare radicalmente non solo l'approccio tradizionale all'insegnamento della medicina e alla pratica medica ma anche di influenzare significativamente l'organizzazione dei sistemi sanitari e le politiche per la salute nel loro complesso, nonché l'agenda stessa della ricerca biomedica (da *curiosity driven* a *problem driven research*). È cambiata, quanto meno per gli addetti ai lavori-molto meno invece che per gli utenti "medi" che continuano a mitizzare l'infallibilità delle LG<sup>[2]</sup>-la percezione della loro complessità e "delicatezza", a partire dall'elusività stessa del concetto di "evidenza" che assume significati diversi per medici, pazienti, decisori politici e manager<sup>[3]</sup> per giungere alle raccomandazioni delle LG, che richiedono capacità tecniche (saper raccogliere le prove), giudizi di valore (sulla loro qualità) e abilità sociali (nella gestione dei processi deliberativi fra i membri dei panel di esperti)<sup>[4]</sup>. La stessa relazione tipo di studio-forza della raccomandazione delle prime LG evidence-based, che contribuì non poco alla fortuna della famosa "piramide delle evidenze", che pure ebbe il merito di affrancare le LG dall'arbitrarietà delle raccomandazioni non evidence ma consensus based, si è rivelata troppo semplicistica e, alla fine, incapace di render conto della serie di fattori, oltre all'evidenza disponibile, in grado di influenzare la qualità delle prove e la forza delle raccomandazioni, come messo in luce dal metodo GRADE<sup>[5]</sup> (dal 2004 in poi), vero e proprio punto di svolta per gli sviluppatori di LG (ma anche per gli utenti "avveduti"). Oltre a ciò, l'importanza della composizione del panel delle LG, con evidenze empiriche che le LG sono tanto più valide quanto più esso è multidisciplinare, bilanciato e inclusivo dei punti di vista di coloro che sono "toccati" in qualche modo dalle raccomandazioni, pazienti compresi<sup>[6]</sup> e l'influenza del conflitto di interessi, commerciale e non<sup>[6],[7]</sup> è stata vieppiù riconosciuta e svariati strumenti utili alla produzione, reporting e valutazione critica delle LG<sup>[6],[8],[9]</sup> inclusivi di queste dimensioni qualitative, sono stati messi a disposizione degli utenti e sviluppatori. Anche l'idea di raccomandazioni buone per tutti gli usi è stata abbandonata, per differenziarle sulla base delle finalità e destinatari (pazienti individuali, classi di pazienti/popolazioni, salute pubblica, allocazione, copertura e/o organizzazione di servizi)

identificando *framework* specifici per le diverse necessità <sup>[10]</sup>. Sfortunatamente la qualità delle LG non è migliorata come ci si sarebbe aspettato: accanto a LG di altissima qualità sviluppate con il massimo del rigore, ancora oggi una quota non piccola di LG sono inaffidabili per metodologia, contenuti o esiti divergenti da quelli attesi <sup>[11],[12]</sup> per la persistenza di metodi opachi di valutazione delle evidenze, panel poco rappresentativi e cattiva gestione dei conflitti di interesse <sup>[6],[7],[13]</sup>. La frequente sovrapposizione di LG sullo stesso argomento con raccomandazioni talora inspiegabilmente contrastanti pur in presenza della stessa base di evidenze <sup>[14]</sup>, l'assenza o la scarsa incisività di programmi di prioritizzazione <sup>[15]</sup> e il problema, rilevantissimo, della necessità di mantenerle costantemente aggiornate <sup>[16],[17]</sup>, hanno fatto il resto.

Vanno tuttavia considerati anche alcuni fattori esterni. Intanto, nell'ultimo decennio si è approfondito il mutamento epidemiologico legato all'invecchiamento progressivo della popolazione, tanto che una riflessione sulla necessità di una ri-definizione "culturale", oltre che biologica, di "salute" e "malattia" è stata giustamente avviata <sup>[18]</sup>. Il progressivo incremento del peso delle cronicità e delle multimorbilità (e delle diseguaglianze crescenti), l'allungamento dell'aspettativa di vita, la crescita esponenziale dei costi degli interventi e tecnologie sanitarie (che conferiscono talora benefici discutibili ma rischi spesso sottaciuti), l'*overuse* e *mis-use* degli stessi, il *disease mongering* <sup>[19]</sup> e la medicalizzazione della società <sup>[20]</sup>, la diffusione dei social e della informazione biomedica veicolata su canali che sfuggono ai meccanismi di *peer review*, la mitizzazione delle potenzialità della medicina e il disconoscimento della finitezza biologica dell'esistenza concorrono a mettere a dura prova la sostenibilità dei sistemi sanitari, avvitati in una spirale di aspettative irrealistiche, benefici marginali e inconsistenti degli interventi, costi crescenti, rischi sottostimati, disorganizzazione e irrazionalità nell'erogazione dei servizi e, per finire, pratiche diffuse di medicina difensiva. La ricerca biomedica non ha mutato abbastanza i suoi obiettivi alla luce di tutto questo, né ha tratto sufficiente ispirazione da quanto suggerito dalla evidence-based medicine <sup>[21]</sup>, realizzandosi un consistente spreco <sup>[22]</sup> in ricerche compiute ignorando i risultati già disponibili e le domande più urgenti in attesa di risposta, focalizzate invece su obiettivi irrilevanti di salute (se non apertamente o surrettiziamente a supporto dell'*over-use* e del *disease mongering*), condotte con metodi inadeguati, mis-intepretando i risultati (o omettendo di pubblicarli, o facendolo in modo distorto e parziale), dietro la spinta di interessi estranei, per lo più di natura commerciale, arrivando a quella che è stata chiamata la "corruzione" delle evidenze <sup>[23], [24]</sup> (con abuso di endpoint surrogati e compositi, carenza di trial di superiorità e testa a testa, bias di pubblicazione, sotterfugi statistici, precoce sospensione dei trial al primo risultato positivo...), e alla contaminazione stessa della evidence-based medicine <sup>[25]</sup>, piegata per usi e interessi estranei alla sua natura più autentica <sup>[26]</sup>, che la colloca, invece, per meriti e risultati <sup>[27]</sup>, fra le 15 pietre miliari della medicina <sup>[28]</sup>. È tempo pertanto di rilanciarne il ruolo e l'incisività, con una serie di obiettivi fra cui, guarda caso, quello di produrre LG più affidabili assume rilevanza fondamentale <sup>[29]</sup> assieme a quello creare un sistema di riferimento del tipo dell'SNLG ove gli utenti possano attingere le migliori evidenze affidandosi a LG attentamente selezionate <sup>[30]</sup>.

La fortuna dell'evidence-based medicine nel nostro Paese e la relativa produzione di LG ha rispecchiato in larga misura questo andamento generale cui si sono aggiunte la scarsa visibilità delle LG italiane a livello internazionale (due sole LG censite dal National Guideline Clearinghouse, a fronte delle 264 del NICE), l'esiguità di LG inserite nel PNLG-SNLG nel corso degli anni, l'altrettanto basso numero di LG prodotte al di fuori dell'SNLG, appannaggio di una manciata di società scientifiche, di qualità metodologica a volte discutibile <sup>[31]</sup>, al pari di quelle prodotte dalle società scientifiche monospecialistiche straniere. Su tutto ciò, la nuova legge 24/2017 inserisce alcuni elementi di novità che meritano attenta considerazione.

Intanto il valore medico legale attribuito alle LG rappresentate nell'SNLG nell'ambito della responsabilità professionale è un aspetto rilevante e peculiare. L'intento di creare un *safe harbour* dove i professionisti sanitari possano tutelarsi dall'impennata di contenziosi e contrastare con successo la deriva difensivistica è manifesto. Il rischio tuttavia è che così venga spostato l'accento dal valore ottativo e discrezionale delle LG (come pure i metodologi ed estensori di LG si affannano, in tutte le lingue, a sottolineare) a un loro uso più pedissequamente prescrittivo (e irriflessivo) incentivando paradossalmente la medicina difensiva. Non è peraltro certo che questo approccio possa condurre a una riduzione dei contenziosi medico legali <sup>[32]</sup>. Al contempo una quota consistente di raccomandazioni contenute nelle linee guida sono "deboli" e, pertanto,

non riconducibili a questo schematismo (ma anche le raccomandazioni “forti” non sfuggono alla logica della valutazione puntuale e possono essere, legittimamente, disattese, quando ricorrono le circostanze e vi sia piena consapevolezza e informazione del destinatario). Più che di “rispetto” delle LG contenute nell’SNLG, suggeriremo quindi la considerazione attenta delle stesse (che può implicare anche la loro disapplicazione ragionata). In ogni caso, per effetto di queste norme, è ulteriormente rafforzata la necessità che le LG dell’SNLG siano di altissima qualità metodologica e credibilità, e che vengano utilizzate nel giusto modo.

In secondo luogo, la legge prevede che le società scientifiche e associazioni tecnico scientifiche italiane in primis, previa iscrizione in apposito registro del Ministero della Salute, costituiranno il corpus di LG dell’SNLG, dopo la verifica della qualità metodologica delle stesse da parte dell’Istituto Superiore di Sanità, custode (e garante) dell’SNLG. A questo proposito si rammenta quanto detto poc’anzi sulla scarsa propensione delle società scientifiche e associazioni tecnico scientifiche italiane alla produzione di LG. Il ruolo che potrebbero avere enti ed istituzioni pubbliche e private nella produzione di LG è difficilmente quantificabile, anche se è verosimile che l’Istituto Superiore di Sanità possa (e debba) continuare a produrne, come succedeva con il vecchio SNLG, pur in assenza di un *commitment* esplicito (a differenza del NICE), oltre a gruppi istituzionali nazionali e regionali i cui lavori e documenti evidence-based sono stati nel tempo inseriti nel vecchio SNLG. In ogni caso, appare irrealistico che il nuovo SNLG, considerati i tempi medi di produzione di una LG (che può richiedere 12-24 mesi) possa essere rapidamente popolato da un numero di LG commisurato alle esigenze.

La legge prescrive infine che in assenza di LG pubblicate nell’SNLG si faccia riferimento alle “buone pratiche clinico-assistenziali”, senza ulteriori chiarimenti. Riteniamo che sotto questo ombrello vi possano rientrare svariati documenti evidence o anche *consensus based*, nelle more della produzione di un sufficiente numero di LG, purché siano attentamente selezionate secondo criteri espliciti.

La “re-ingegnerizzazione” dell’SNLG alla luce della legge 24/2017 passa necessariamente attraverso le considerazioni sopra riportate. Il rigore metodologico con cui saranno selezionate le LG per l’SNLG, perciò, è condizione necessaria ma affatto insufficiente a determinarne il successo, se non accompagnata dalla realizzazione di altre condizioni e obiettivi, quali:

1. **Definizione delle priorità.** L’irrelevanza degli argomenti, la sovrapposizione delle LG sugli stessi ambiti e il mancato riconoscimento dell’esistenza di LG di elevata qualità adottabili o adattabili al contesto del Servizio Sanitario Nazionale sono sprechi che l’SNLG non si può permettere. Le LG dovranno prodursi secondo precisi criteri di priorità, rilevanza, non ridondanza, coerenza interna e necessità di salute della popolazione<sup>[33]</sup>, associata alla valutazione della opportunità di adattamento di LG piuttosto che di produzione ex-novo<sup>[34]</sup>. *Disease burden*, incidenza e prevalenza delle condizioni di salute e malattia, costi, variabilità eccessiva della pratica clinica, disponibilità di evidenze di alta qualità, rischi elevati, e tasso di contenziosi su specifici argomenti), saranno i criteri principali cui ci si dovrà ispirare.
2. **Stewardship.** Guidare gli sviluppatori di LG (segnatamente, quindi, le società scientifiche e associazioni tecnico scientifiche), fin dalle primissime fasi di concepimento e progettazione delle LG, per armonizzare gli sforzi, definire le modalità di sviluppo e fornire un supporto metodologico durante tutte le fasi del processo.
3. **Trasparenza.** Assicurare la trasparenza di tutte le fasi di inserimento e valutazione delle LG attraverso un meccanismo di registrazione e *tracking* delle LG in fase di sviluppo per l’SNLG, simile per molti aspetti quello dei trial clinici e delle revisioni sistematiche.
4. **Linee guida patient oriented.** Stimolare l’evoluzione verso LG centrate sugli interessi del paziente, in grado cioè sia di rispondere a quesiti clinici rilevanti per i pazienti sia di affrontare le co-morbilità e la complessità<sup>22</sup> in modo più convincente e sistematico di quanto fatto finora da LG tradizionali *disease oriented*, che sono a rischio di inapplicabilità o addirittura di esiti sfavorevoli<sup>[35]</sup>.
5. **Offerta di indicatori e schemi di percorsi clinici.** Offrire LG comprensive di indicatori utili all’auditing delle performance, a funzioni di *advocacy*, nonché schemi di percorsi diagnostico terapeutici.

6. **Nuovi standard metodologici di riferimento per gli sviluppatori.** Produrre un nuovo manuale metodologico di riferimento italiano per la produzione di LG (il vecchio risale al 2002) che tenga conto dei cospicui progressi che si sono compiuti (in particolare con il metodo GRADE e sue estensioni).
7. **Produzione diretta di LG da parte dell'ISS** per tematiche di alta priorità non intercettate dagli altri produttori di LG, in linea coi più elevati standard metodologici.
8. **Buone pratiche clinico-assistenziali.** Contribuire a definire, nelle more della pubblicazione nell'SNLG di LG adeguate per numero (e qualità) ai fabbisogni, le buone pratiche clinico – assistenziali, come ad esempio LG internazionali di elevata qualità, *position statements* e raccomandazioni di agenzie e istituzioni nazionali/internazionali o di società scientifiche e *low or negative value lists*.
9. **Istruzioni per l'uso.** Promuovere e diffondere le corrette istruzioni per l'uso dell'SNLG, che tengano conto delle considerazioni sopra riportate, per medici e altri professionisti della sanità, nonché per i decisori politici e i manager della sanità, e la cultura della *evidence based healthcare*, ma anche a beneficio degli utilizzatori finali (cittadini, pazienti, caregiver...) sottolineandone l'aspetto di strumenti utili per decisioni condivise e ponderate, non di scorciatoie opportunistiche e difensivistiche.
10. **Aggiornamento costante.** Sorvegliare e mantenere costantemente aggiornate le LG e tutto il restante materiale del sito, tenendo conto che, anche per i risvolti della Legge 24/2017, è della massima importanza l'allineamento di quanto raccomandato con la migliore e corrente evidenza scientifica per far sì che non si finisca per raccomandare pratiche subottimali o sorpassate.

Infine, accogliendo l'auspicio della creazione di un *public marketplace* delle LG<sup>30</sup>, è fondamentale promuovere la partecipazione attiva degli utenti in modo che l'SNLG non contenga la cristallizzazione di raccomandazioni in perenne ritardo rispetto allo sviluppo – talora tumultuoso- della ricerca biomedica, ma punti di partenza per una riflessione approfondita con i professionisti della salute sulle scelte da compiere con i pazienti, non sui pazienti<sup>[36]</sup>. Tutto questo non sarebbe sufficiente, in ogni caso, se non si ricordasse che le LG sono solo uno strumento utile alla costruzione di una relazione di cura efficace, per gestire l'incertezza che avvolge molte situazioni cliniche con chiarezza e professionalità, e stimolo a studiare e a guardare con occhi critici gli studi primari con uno sguardo che senza di esse non avremmo (come ebbe a dire Richard Horton), non scorciatoie mentali per decisioni stereotipate. Il nuovo SNLG crea una straordinaria opportunità per il Servizio Sanitario Nazionale, aumentando la possibilità di fornire ai cittadini assistenza e cure socio sanitarie migliori, stimolando la comunità medico scientifica e le associazioni professionali a un salutare sforzo culturale di ricerca e sintesi critica delle evidenze disponibili, i decisori e manager sanitari a una maggiore consapevolezza delle implicazioni delle scelte di politica sanitaria, i cittadini e i pazienti a partecipare alla definizione di bisogni e obiettivi da perseguire, il mondo della ricerca biomedica a saper cogliere gli spunti per studi più rilevanti, più validi e, quindi, etici. Il tutto con il massimo della trasparenza possibile. Non ci sembra il caso che essa vada sprecata.

Primiano Iannone

Direttore Centro Nazionale Eccellenza Clinica Qualità e Sicurezza delle Cure

17 Aprile 2018

---

## Bibliografia

- [1] Evidence-based Medicine Working Group. Evidence-based medicine: a new approach to the teaching of medicine. JAMA 1992; 268: 2420-5
- [2] AD Sniderman, CD Furberg. Why guideline making requires reform. JAMA. 2009;301(4):429-431
- [3] Canadian Health Services Research Foundation. Conceptualizing and combining evidence for health system guidance. Final Report 2005; p 13. [http://www.cfhi-fcass.ca/migrated/pdf/insightAction/evidence\\_e.pdf](http://www.cfhi-fcass.ca/migrated/pdf/insightAction/evidence_e.pdf) (ultimo accesso 6 settembre 2017)
- [4] JS Burgers JV Bailey, NS Klazinga, et al. Inside guidelines: Comparative analysis of recommendations and evidence in diabetes guidelines from 13 countries. *Diabetes Care* 2002; 25:1933–1939.

- 
- [5] GRADE working group. Grading quality of evidence and strength of recommendations *BMJ* 2004; 328: 1490-4
- [6] Institute of Medicine. Clinical practice guidelines we can trust. Washington, DC: The National Academies Press, 2011.
- [7] EA Boyd, LA Bero. Improving the use of research evidence in guideline development. Managing conflicts of interests. *Health Research Policy and Systems* 2006, 4:16
- [8] A Quasem, F Forland, F Macbeth Guidelines International Network: Toward International Standards for Clinical Practice Guidelines. *Evidence* 2012; 4 (6) : e1000022
- [9] AGREE Next step consortium. AGREE II. Checklist per la valutazione della qualità delle Linee Guida. Fondazione GIMBE Bologna, Aprile 2011 -. Ultimo accesso 6 settembre 2017
- [10] Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moberg J, GRADE working group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *BMJ* 2016;353: i2016.
- [11] Kung J, Miller RR, Mackowiak PA. Failure of clinical practice guidelines to meet Institute of Medicine Standards. *Arch Int Med* 2012;172:1628–33.
- [12] P Iannone, N Montano, M Minardi et al. Wrong guidelines. Why and how often they occur. *Evid Based Med* 2017; 22: 1-3
- [13] Lenzer J, Hoffman JR, Furberg CD, et al., Guideline Panel Review Working Group. Ensuring the integrity of clinical practice guidelines: a tool for protecting patients. *BMJ* 2013;347:f5535.
- [14] BS Alper, M Malone-Moses, JS McKellan, et Al. Thrombolysis in acute ischemic stroke. Time for a rethink. *BMJ* 2015;350:h1075
- [15] AD Oxman, H Schunemann, A Fretheim Improving the use of research evidence in guideline development: 2. Priority setting. *Health Research Policy and Systems* 2006, 4:14
- [16] Working Group for CPG Updates. Updating Clinical Practice Guidelines in the National Health System: Methodology Handbook. National Health System Quality Plan of the Spanish Ministry of Health and Social Policy. Aragon Health Sciences Institute (I+CS), 2009. Clinical Practice Guidelines in the National Health System: I+CS No.2007/02-01
- [17] Eccles M, Rousseau N, Freemantle N. Updating evidence-based clinical guidelines. *J Health Serv Res Policy*. 2002; 7(2):98-103.
- [18] F Goodle. What is health ? *BMJ* 2011: ;343:d4817
- [19] R Moynihan, I Heath, D Henry. Selling sickness. The pharmaceutical industry and disease mongering. *BMJ* 2002; 324: 886-891
- [20] Moynihan R, Henry D, Moons KGM. Using evidence to combat overdiagnosis and overtreatment: evaluating treatments, tests, and disease definitions in the time of too much. *PLoS Med* 2014;11:e1001655.
- [21] M Roland, C Paddison. Better management of patients with multimorbidity. *BMJ* 2013: 346: f2510
- [22] Chalmers I, Glasziou P. Avoidable waste in the production and reporting of research evidence. *Lancet* 2009;374:86–9.
- [23] Montori VM, Guyatt GH. Corruption of the evidence as threat and opportunity for evidence-based medicine. *Harvard Health Policy Rev* 2007;8:145–55.
- [24] Ioannidis JPA. Why most clinical research is not useful. *PLoS Med* 2016;13:e1002049.
- [25] Greenhalgh T, Howick J, Maskrey N. Evidence based medicine: a movement in crisis? *BMJ* 2014;348:g3725.
- [26] Spence D. Evidence based medicine is broken. *BMJ* 2014;348: g22.
- [27] B Dijulbegovic, GH Guyatt Progress in evidence-based medicine a quarter century on. *Lancet* 2017; 390: 415-23
- [28] K Dickersin, SE Straus, L Bero. Evidence based Medicine. Increasing, not dictating choice. *BMJ* 2007; 334: s10
- [29] C Henegan, KR Mahtani, B Goldacre e Al. Evidence based medicine manifesto for better healthcare. *BMJ* 2017;357:j2973
- [30] Ransohoff DF, Pignone M, Sox HC. How to decide whether a clinical practice guideline is trustworthy. *JAMA* 2013;309:139–40.
- [31] A Cartabellotta, AS Laganà, P Iannone, W Ricciardi. Quality and trustworthiness of clinical practice guidelines developed by Italian medical specialty societies: a cross sectional study. (abstr) Evidence Live 2017, Oxford (UK)
- [32] M Mello, Kachalia JD, Studdert DM. Medical liability- Prospects for federal reform. *N Engl J Med* 2017; 376: 1806-1808

---

[33] Australian Commission on Safety and Quality in healthcare. 2015. Establishing National priorities for clinical practice guidelines.

[34] HJ Schunemann, W Wiercioch, J Brozek et Al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLOPMENT . J Clin Epidemiol 2016: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.09.009>

[35] S Dumbreck, A Flynn, M Nairn. Drug-disease and drug-drug interactions: systematic examination of recommendations in 12 UK national clinical guidelines. BMJ 2015;350:h949

[36] Hoffmann TC, Montori VM, Del Mar C. The connection between evidence-based medicine and shared decision making. JAMA 2014;312:1295–6.