

**L'ESPOSIZIONE COMPLETA E RIGOROSA
DEGLI STUDI DI ACCURATEZZA DIAGNOSTICA:
L'INIZIATIVA STARD**

The STARD group

Recapiti per commenti e suggerimenti :

E-mail: stard@amc.uva.nl

Phone: +31-20-5666694

Fax: +31-20-6912683

Titolo originale:

Towards complete and accurate reporting of studies on diagnostic accuracy: the STARD initiative.

Traduzione a cura di Pino Giocoli del Gruppo di lavoro EBM, Associazione Microbiologi Clinici Italiani,

Il lettore può inviare domande, commenti e suggerimenti in italiano all'indirizzo:

gioco.en@numerica.it

RIASSUNTO

Obiettivi. L'obiettivo dell'iniziativa “*Standards for Reporting Diagnostic Accuracy*” (STARD) è di migliorare l'esposizione degli studi di accuratezza diagnostica con l'ausilio di una *checklist* e di un diagramma di flusso. Una descrizione completa e accurata permette al lettore di individuare potenziali *bias* e di valutare se i risultati dello studio sono generalizzabili.

Metodi. Il gruppo direttivo dello STARD ha condotto un'approfondita ricerca in letteratura, allo scopo di individuare pubblicazioni sul modo di eseguire studi sui test diagnostici e riferirne i risultati. Un lungo elenco di voci di potenziale interesse è stato ridimensionato durante una riunione di consenso di due giorni, cui hanno partecipato ricercatori, editori e membri di organizzazioni professionali. Un'attenzione speciale è stata dedicata alla preparazione di un diagramma di flusso, ad uso generale per gli studi di accuratezza diagnostica.

Risultati. L'esame di linee guida per la ricerca diagnostica ha fornito 33 elenchi di argomenti, riuniti poi in una lunga lista di 75 voci. Da essa, durante una riunione di consenso, è stata preparata una *checklist* finale di 25 punti chiave. E' stato delineato anche un prototipo di diagramma di flusso che fornisce informazioni sul metodo di reclutamento, l'ordine delle determinazioni e il numero di pazienti sottoposti al test in valutazione, allo standard di riferimento o ad entrambi.

Conclusioni. La valutazione di una ricerca è condizionata dalla chiara esposizione della sua struttura e dei suoi risultati. Il gruppo STARD confida che la *checklist* e il diagramma di flusso migliorino la qualità dei rapporti sugli studi di accuratezza diagnostica.

INTRODUZIONE

Il mondo dei test diagnostici è in continua evoluzione. Nuovi test sono inventati a ritmo serrato e la tecnologia di quelli già in uso viene perfezionata. Malgrado ciò, i clinici possono essere ingannati da risultati affetti da vari gradi di inaccuratezza – a causa di metodologie male impostate o descritte impropriamente - e in conseguenza possono prendere iniziative terapeutiche errate. Una valutazione rigorosa dei test diagnostici prima della loro introduzione nella pratica clinica potrebbe ridurre gli effetti dannosi di risultati sbagliati e i costi sanitari, evitando indagini non necessarie. Gli studi che servono a definire l'accuratezza diagnostica di un test costituiscono una parte vitale di tale processo di valutazione (1-3).

Negli studi di accuratezza diagnostica, i risultati del test da valutare sono paragonati a quelli ottenuti con un metodo di riferimento. A tale scopo si eseguono determinazioni su una medesima serie di persone sospettate di trovarsi in una certa condizione che s'intende rivelare. La parola **test** è riferibile a qualsiasi metodo per ottenere informazioni aggiuntive sullo stato di salute di un soggetto. Include cioè informazioni provenienti da prove di laboratorio, *imaging*, prove funzionali, anatomo patologiche, nonché dalla storia e dall'esame obiettivo. La condizione che interessa, **il target dell'indagine**, può essere propria di una particolare malattia o di una qualsiasi altra situazione che richieda un intervento clinico, ad esempio l'inizio, la modifica o la fine di una terapia.

Sotto questo punto di vista, lo **standard di riferimento** è considerato il miglior metodo disponibile per stabilire la presenza o l'assenza del *target* dell'indagine. Può essere dunque essere un metodo, ma anche una combinazione di metodi, inclusi test di laboratorio, indagini radiologiche, anatomo patologiche, o il monitoraggio dei soggetti nel tempo (*follow-up*). Il termine **accuratezza** si riferisce alla concordanza (espressa quantitativamente) tra l'informazione ottenuta dal test in studio e lo standard di riferimento. L'accuratezza diagnostica può essere espressa in molti modi: sensibilità e specificità, *likelihood ratio*, *odds ratio* diagnostiche o come area sottostante una curva ROC (4-6).

Esistono parecchie potenziali minacce alla validità interna ed esterna di uno studio di accuratezza diagnostica. Una rassegna di questo tipo di studi - pubblicati tra il 1978 e il 1993 in quattro delle più importanti riviste mediche - ha svelato (nel migliore dei casi) una qualità mediocre (7). Inoltre ha dimostrato che spesso mancavano le informazioni su elementi chiave del disegno, dell'esecuzione e dell'interpretazione dei test (7). La carenza di informazioni critiche è stata confermata da alcune metanalisi (8,9). Come per qualsiasi altro tipo di ricerca, gli errori nell'architettura di uno studio possono condurre a risultati affetti da *bias*. Un rapporto di studiosi olandesi ha chiarito che studi diagnostici con certe caratteristiche d'impostazione sono associati a stime viziate e troppo ottimistiche dell'accuratezza diagnostica, in paragone a studi che non posseggono quei difetti (10).

Al *Cochrane Colloquium* tenutosi a Roma nel 1999, il *Cochrane Diagnostic and Screening Test Methods Working Group* ha discusso sul basso livello metodologico degli studi diagnostici e sulla qualità sub-ottimale dei rapporti che servivano a descriverli. Mosso dalla constatazione che studi di cattiva qualità sopravvalutano l'accuratezza diagnostica, il Gruppo ha ritenuto che il primo passo fosse migliorarne la qualità espositiva. In seguito al successo dell'iniziativa CONSORT (11-13), si è deciso di seguirne l'esempio e di sviluppare in modo analogo una *checklist* di punti essenziali, da utilizzare per i rapporti sull'accuratezza diagnostica di un test.

L'obiettivo dell'iniziativa *Standards for Reporting Diagnostic Accuracy* (STARD) è dunque di migliorare la qualità espositiva degli studi di accuratezza diagnostica. Un rapporto completo e accurato permette al lettore di individuare i *bias* potenziali dello studio (**validità interna**) e di esprimere un giudizio sulla possibilità di generalizzarne e applicarne i risultati (**validità esterna**).

METODI

Il gruppo direttivo dello STARD (v. *appendice con il nome dei membri e altri dettagli*) ha condotto una vasta ricerca delle pubblicazioni sul modo di eseguire studi sui test diagnostici ed esporne i risultati. Sono stati utilizzati MEDLINE, EMBASE e il *Cochrane Research and Methods database*. Inoltre, i membri del gruppo hanno esaminato la bibliografia degli articoli, i loro archivi personali e hanno contattato altri esperti nel campo. Dopo una revisione delle pubblicazioni più rilevanti è stato compilato un lungo elenco di voci da includere eventualmente nella *checklist*.

In seguito è stata indetta una riunione di consenso di due giorni, alla quale sono stati invitati ricercatori, editori, esperti di metodologia e membri di organizzazioni professionali. L'intento del *meeting* era di ridurre il lungo elenco dei potenziali elementi della *checklist* e di discutere sul modo migliore di organizzarla e di presentarla.

La conferenza ha compreso sessioni ristrette e sessioni plenarie. I membri di ogni sessione ristretta si sono concentrati nell'esame di un gruppo di voci affini del lungo elenco e le loro osservazioni sono state poi discusse nelle sessioni plenarie. Alla fine del primo giorno era già disponibile una prima stesura della *checklist*. Nel secondo giorno questa versione è stata ancora discussa e modificata da tutti i partecipanti del *consensus meeting*. E' seguito un giro finale di commenti formulati per posta elettronica da tutti membri del gruppo STARD. La versione del documento espressa dalla conferenza è stata quindi sottoposta ad una prova sul campo dai potenziali utilizzatori, che hanno aggiunto altri commenti. Resa disponibile in Internet al CONSORT website (www.consort-statement.org) ha raccolto altre osservazioni. Dopo una discussione finale in seno allo STARD Group, si è giunti alla *checklist* presentata in questo articolo.

RISULTATI

L'esame delle esistenti linee guida per gli studi diagnostici ha fruttato 33 elenchi di argomenti. Sulla base di questo materiale e dei suggerimenti del gruppo direttivo e di tutto il gruppo di lavoro STARD è stata preparata una lunga lista di 75 voci inseribili nella *checklist*. Nella riunione di consenso del 16 e 17 settembre 2000, il gruppo di lavoro ha ridotto il numero dei punti chiave a 25 e introdotto importanti modifiche di struttura e di linguaggio. Dopo i commenti e le critiche nei successivi stadi della valutazione, il risultato è la versione della *checklist* presentata nella **tabella 1**.

Il **diagramma di flusso** dà informazioni sui metodi di reclutamento dei pazienti (es. se in serie consecutiva di persone con specifici sintomi, oppure con modalità caso-controllo), sull'ordine di esecuzione delle determinazioni, sul numero di pazienti sottoposti sia al test in studio che al test di riferimento

(v. **figura 1**). Quello mostrato è un prototipo di diagramma di flusso che riguarda il disegno più comunemente adoperato nella ricerca diagnostica.

DISCUSSIONE

Lo scopo della **checklist STARD** è di migliorare la qualità dell'esposizione degli studi di accuratezza diagnostica. La scelta dei suoi elementi e di quelli del diagramma di flusso mira ad assicurare che non vi siano ambiguità nel modo di presentare e di descrivere i punti chiave del disegno di uno studio, la sua esecuzione e i suoi risultati. Abbiamo suddiviso i punti della *checklist* nelle classiche **sezioni di un articolo** di ricerca medica (Introduzione, Metodi, Risultati, Discussione). Il gruppo STARD sottolinea che tutti i punti della lista devono essere considerati, tuttavia non intende indicarne l'ordine né il posto che essi devono occupare nell'articolo. E' per questo che nella *checklist* abbiamo inserito una colonna che indica il **numero della pagina** cui essi si riferiscono.

Considerazioni generali sullo sviluppo della checklist STARD.

Il criterio informatore della *checklist* STARD è stato la scelta di elementi in grado di far da guida al lettore in un giudizio sui potenziali *bias* dello studio e sulla pratica applicabilità dei risultati. Altre due considerazioni generali hanno aiutato a modellarne la forma e il contenuto. Primo: si è ritenuto che una *checklist* unica per gli studi di accuratezza in tutti i campi della diagnostica fosse più gradita di una *checklist* per ciascuno di essi. Infatti, benchè la valutazione di un test di *imaging* differisca da quella di un test di laboratorio, le differenze sono ritenute più di quantità che di qualità. Secondo: questa è una *checklist* specifica, mirata agli studi di accuratezza diagnostica. Ciò significa che le istruzioni generali sul modo di descrivere una ricerca – ad esempio gli *Uniform Requirements for Manuscripts submitted to Biomedical Journals* (14) – non riguardano la nostra *checklist*.

Punti chiave della lista: la loro logica e l'importanza di un documento esplicativo

La decisione di includere certi elementi nella *checklist* è basata sulle loro evidenti relazioni con i vizi di valutazione (*bias*) (validità interna) o con le variazioni nella stima dell'accuratezza diagnostica (validità esterna). L'evidenza rilevata è di livello diverso, secondo la qualità degli articoli - di tipo narrativo, con spiegazioni teoriche, o di elaborazione statistica (*statistical modelling*¹), oppure riportanti dati empirici ricavati da studi in condizioni reali. Questa eterogeneità spiega la necessità di un **documento esplicativo**. In esso il significato e la logica di ciascun elemento saranno commentati e sarà fatta una sintesi del tipo e della quantità dell'evidenza. Un documento di tal

genere è in grado di favorire la comprensione, la disseminazione e l'utilizzo della *checklist* STARD. Perciò noi progettiamo di far coincidere la sua pubblicazione definitiva con quella del relativo commento. Così ha agito il gruppo CONSORT, che ha pubblicato il documento esplicativo insieme alla *checklist* revisionata (15). I membri del gruppo CONSORT ritengono che parte delle critiche alla loro prima *checklist* sarebbero state evitate in presenza di opportune spiegazioni.

¹ *Abbiamo interpellato sul significato del termine H. Reitsma, dello STARD Working Group, che ha dato la seguente spiegazione: "Per statistical modelling intendiamo lo studio degli effetti di omesse verifiche di risultati positivi o negativi in una tabella 2x2 sui parametri dell'accuratezza. Le alterazioni delle caratteristiche del test sono confrontate con la situazione di base (Diamond GA. Med Decis Making 1992;12:22-3)" (NdT).*

Il diagramma di flusso

Un diagramma di questo tipo ha richiesto un notevole impegno da parte del gruppo di lavoro. Un **diagramma di flusso** ha la capacità di comunicare informazioni vitali sull'architettura di uno studio e sulla trasparenza del lavoro eseguito (16). Nel progetto CONSORT sui trial randomizzati il diagramma è un elemento chiave, ma il suo ruolo potrebbe essere ancor più vitale negli studi diagnostici, data la varietà dei disegni impiegati in questo campo di ricerca. L'uso dei diagrammi di flusso per le descrizioni degli studi sull'accuratezza diagnostica può fornire elementi su:

- Il campionamento e la selezione dei partecipanti (validità esterna);
- Il flusso dei partecipanti in funzione del tempo di esecuzione e dei risultati dei test, in particolare il numero dei soggetti che non sono sottoposti al test in studio e/o al test di riferimento (potenziale *verification bias* (17,18);
- Il numero di pazienti che partecipa a ciascuno stadio dello studio, che identifica il corretto denominatore per frequenze e proporzioni (validità interna).

In questo documento noi forniamo un prototipo generale di diagramma di flusso ma altri esempi, relativi a diversi disegni, si trovano al CONSORT Web site (www.consort-statement.org).

Valutazione e revisione

Ci riserviamo di valutare l'impatto del documento sulla qualità degli articoli sull'accuratezza diagnostica per mezzo di uno studio prima-dopo (13). La *checklist* sarà regolarmente aggiornata e revisionata in base alle nuove

evidenze disponibili o ai commenti di chi la usa. Perciò diamo il benvenuto a qualsiasi commento sul contenuto e sulla forma della presente versione.

BIBLIOGRAFIA

1. Guyatt GH, Tugwell PX, Feeny DH, Haynes RB, Drummond M. A framework for clinical evaluation of diagnostic technologies. *Can Med Assoc J* 1986;134:587-594.
2. Fryback DG, Thornbury JR. The efficacy of diagnostic imaging. *Med Decis Making* 1991;11:88-94.
3. Kent DL, Larson EB. Disease, level of impact, and quality of research methods. Three dimensions of clinical efficacy assessment applied to magnetic resonance imaging. *Invest Radiol* 1992;27:245-254.
4. Griner PF, Mayewski RJ, Mushlin AI, Greenland P. Selection and interpretation of diagnostic tests and procedures. Principles and applications. *Ann Intern Med* 1981;94:557-592.
5. Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH, Tugwell P. The selection of diagnostic tests. In: Sackett D, editor. *Clinical Epidemiology*. 2nd ed. Boston/Toronto/London: Little, Brown and Company; 1991. p. 47-57.
6. Metz CE. Basic principles of ROC analysis. *Semin Nucl Med* 1978;8:283-298.
7. Reid MC, Lachs MS, Feinstein AR. Use of methodological standards in diagnostic test research. Getting better but still not good. *JAMA* 1995;274:645-651.
8. Nelemans PJ, Leiner T, de Vet HCW, van Engelshoven JMA. Peripheral arterial disease: Meta-analysis of the diagnostic performance of MR angiography. *Radiology* 2000;217:105-114.
9. Devries SO, Hunink MGM, Polak JF. Summary receiver operating characteristic curves as a technique for meta-analysis of the diagnostic performance of duplex ultrasonography in peripheral arterial disease. *Acad Radiol* 1996;3:361-369.
10. Lijmer JG, Mol BW, Heisterkamp S, Bossel GJ, Prins MH, van der Meulen JH, et al. Empirical evidence of design-related bias in studies of diagnostic tests. *JAMA* 1999;282:1061-6.
11. Begg C, Cho M, Eastwood S, Horton R, Moher D, Olkin I, et al. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement. *JAMA* 1996;276:637-9.
12. Moher D, Schulz KF, Altman D. The CONSORT statement: Revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *JAMA* 2001;285:1987-1991.

13. Moher D, Jones A, Lepage L. Use of the CONSORT statement and quality of reports of randomized trials. A comparative before-and-after evaluation. JAMA 2001;285:1992-1995.
14. International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. JAMA. 1997;277:927-934. Available at: ACP Online, <http://www.acponline.org>.
15. Altman DG, Schulz KF, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne D, Gøtzsche PC, Lang T. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: Explanation and elaboration. Ann Intern Med 2001;134:663-694.
16. Egger M, Jüni, Barlett C. Value of flow diagrams in reports of randomized controlled trials. JAMA 2001;285:1996-1999.
17. Panzer RJ, Suchman AL, Griner PF. Workup bias in prediction research. Med Decis Making 1987;7:115-119.
18. Begg CB. Biases in the assessment of diagnostic tests. Stat Med 1987;6:411-423.

Esempio

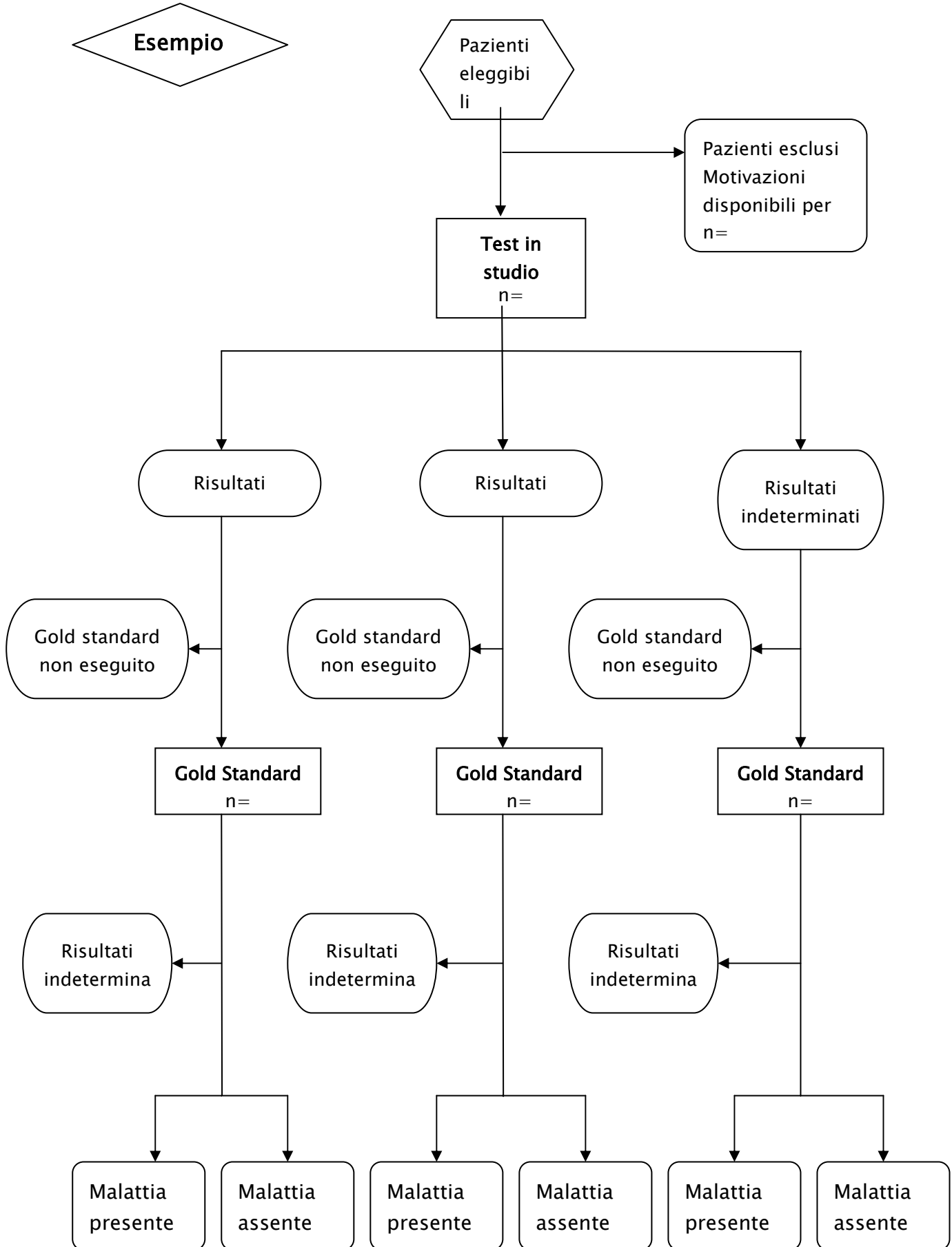


Diagramma di flusso per uno studio sull'accuratezza diaagnostica

Checklist di elementi da verificare per migliorare la presentazione degli studi sull'accuratezza diagnostica

SEZIONE ED ARGOMENTO	N.	DESCRIZIONE	Pag.
TITOLO/RIASSUNTO/ PAROLE CHIAVE	1	Articolo sullo studio dell'accuratezza diagnostica (raccomandato il MeSH heading 'sensitivity and specificity')	
INTRODUZIONE	2	Quesiti che sono oggetto di ricerca, p.es.: <i>stima dell'accuratezza diagnostica o confronto dell'accuratezza tra test o gruppi di partecipanti</i>	
METODI			
Partecipanti	3	La popolazione dello studio: criteri d'inclusione ed esclusione, ambienti e luoghi ove sono stati raccolti i dati	
	4	Reclutamento dei partecipanti: è basato sulla sintomatologia attuale, sui risultati di test già eseguiti, o sul fatto che i partecipanti erano già stati sottoposti al test in studio o a quello di riferimento?	
	5	Campionamento dei partecipanti: è stato eseguito su una serie consecutiva di pazienti definiti con i criteri di selezione (3) e (4)? Se no, specificare come i pazienti sono stati selezionati.	
	6	Raccolta dei dati: l'identificazione dei partecipanti e la raccolta dati sono state effettuate prima che il test in studio e il riferimento fossero eseguiti (studio prospettivo) o dopo (studio retrospettivo)?	
Standard di riferimento	7	Lo standard di riferimento e la sua logica	
Metodologia dei test	8	Specifiche tecniche dei materiali e dei metodi impiegati, inoltre particolari sul come e quando le misure sono state eseguite (e/o citare i riferimenti per il test in studio e il gold standard)	
	9	Definizione e spiegazione delle unità, dei cutoff e/o	

		delle categorie di risultati del test in studio e del test di riferimento	
	10	Il numero, l'addestramento e l'esperienza delle persone (a) che eseguono e (b) interpretano il test in studio e il gold standard	
	11	Precisazioni sul fatto che gl'interpreti del test in studio e del gold standard fossero all'oscuro dei rispettivi risultati ("cecità"); descrizione di qualsiasi informazione loro disponibile	
Metodi statistici	12	Metodi per calcolare i parametri dell' accuratezza diagnostica o per fare paragoni; inoltre i metodi statistici impiegati per quantificare l'incertezza (es. intervalli di confidenza al 95%)	
	13	Metodi per calcolare la riproducibilità, se impiegati	
RISULTATI			
Partecipanti	14	Numero al momento di esecuzione dello studio, inclusi l'inizio e la fine del reclutamento	
	15	Caratteristiche cliniche e demografiche (es. età, sesso, spettro dei sintomi, patologia intercorrente, trattamenti in corso, centro di reclutamento)	
	16	Quanti partecipanti idonei ai criteri d'inclusione sono o non sono stati sottoposti al test in studio e/o al test di riferimento; spiegazioni sul perché alcuni partecipanti sono stati eventualmente esclusi dall'uno o dall'altro (è utile servirsi di un diagramma di flusso)	
Standard di riferimento	17	Intervallo tra esecuzione del test in studio e del test di riferimento; notizie su eventuali trattamenti interposti	
	18	Spettro di gravità della malattia indagata (definirne i criteri) in coloro che ne sono affetti; descrivere altre diagnosi nei partecipanti che invece ne sono esenti	
Risultati	19	Tabella dei risultati del test in studio in confronto a quelli del test di riferimento; per serie continue di risultati (<i>non dicotomici</i>) distribuzione del test in studio in confronto a quelli del test di riferimento	
	20	Risultati indeterminati, risultati mancanti e fuori scala del test in studio stratificati in paragone ai risultati del gold standard; precisare i provvedimenti adottati	
	21	Inconvenienti a carico del test in studio e del test di	

		riferimento	
Interpretazione	22	Stime dell'accuratezza diagnostica e misure dell'incertezza (es. intervalli di confidenza al 95%)	
	23	Stime della variabilità dell'accuratezza diagnostica tra sottogruppi di partecipanti, tra gl' interpreti dei risultati e tra centri di studio (se effettuate)	
	24	Misure della riproducibilità del test (se effettuate)	
DISCUSSIONE			
	25	Applicabilità clinica degli studi eseguiti	

APPENDICE

Membri del gruppo direttivo STARD

Patrick Bossuyt

Academic Medical Center, Dep of Clinical Epidemiology,
Amsterdam, The Netherlands

Constantine Gatsonis

Brown University, Centre for Statistical Sciences
Providence, United States of America

Les Irwig

University of Sydney, Dep of Public Health &
Community Medicine, Sydney, Australia

David Moher

Thomas C. Chalmers Centre for Sys. Reviews
Ottawa, Ontario, Canada

Riekje de Vet

Free University, Institute for Research in Extramural
Medicine, Amsterdam, The Netherlands

David Bruns

Clinical Chemistry
Charlottesville, United States of America

Paul Glasziou

Mayne Medical School, Dep. of Social &
Preventive Medicine, Herston, Australia

Jeroen Lijmer

Academic Medical Center, Dep of Clinical
Epidemiology, Amsterdam, The Netherlands

Drummond Rennie

Journal of the American Medical Association,
Jacksonville, United States of America

Membri del Gruppo di lavoro STARD

Doug Altman

Institute of Health Sciences, Centre for Statistics in
Medicine, Oxford, United Kingdom

Colin Begg

Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, Dep
Epidemiology & Biostatistics, New York , United States
of America

Harry Büller

Academic Medical Center, Dep of Vascular
Medicine, Amsterdam, The Netherlands

Frank Davidoff

Annals of Internal Medicine
Philadelphia, United States of America

Paul Dieppe

Dept Social Medicine
University of Bristol, Bristol, United Kingdom

Rijk van Ginkel

Academic Medical Center, Dep of Clinical Epidemiology,
Amsterdam, The Netherlands

Gordon Guyatt

McMaster University, Clinical Epidemiology and
Biostatistics, Hamilton, Canada

Richard Horton

The Lancet,
London, United Kingdom

Stuart Barton

British Medical Journal,
BMA House, London, United Kingdom

William Black

Dartmouth Hitchcock Medical Center, Dep of
Radiology, United States of America

Gregory Campbell

US FDA, Center for Devices and Radiological Health
Rockville, United States of America

Jon Deeks

Institute of Health Sciences, Centre for Statistics in
Medicine, Old Road, United Kingdom

Kenneth Fleming

John Radcliffe Hospital, Oxford, United Kingdom

Afina Glas

Academic Medical Center, Dep of Clinical
Epidemiology, Amsterdam, The Netherlands

James Hanley

McGill University, Dep Epidemiology & Biostatistics,
Montreal, Canada

Myriam Hunink

Erasmus Medical Center, Dep Epidemiology &
Biostatistics, Rotterdam, The Netherlands

Jos Kleijnen

NHS Centre for Reviews and Dissemination
York, United Kingdom

Erik Magid

Amager Hospital, Dep Clinical Biochemistry
Copenhagen, Denmark

Matthew McQueen

Hamilton Civic Hospitals, Dep of Laboratory Medicine
Hamilton, Canada

John Overbeke

Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde,
Amsterdam, The Netherlands

Anthony Proto

Radiology Editorial Office, Richmond, United States
of America

David Sackett

Trout centre,
Ontario, Canada

Harold Sox

Dartmouth Hitchcock Medical Center
Dep of Medicine, Lebanon, United States of America

Stephan Walter

McMaster University, Clin Epidemiology and
Biostatistics, Hamilton, Canada

Andre Knottnerus

Maastricht University, Netherlands School of Primary
Care Research, Maastricht, The Netherlands

Barbara McNeil

Harvard Medical School, Dep of Health Care Policy,
Boston, United States of America

Andrew Onderdonk

Channing Laboratory, Boston, United States of
America

Christopher Price

St Bartholemew's - Royal London School of Medicine
and Dentistry, London, United Kingdom

Hans Reitsma

Academic Medical Center, Dep of Clinical Epidemiology,
Amsterdam, The Netherlands

Gerard Sanders

Academic Medical Center, Dep of Clinical Chemistry
Amsterdam, The Netherlands

Sharon Straus

Mt. Sinai Hospital, Toronto, Canada