

## Linee guida e percorsi diagnostico-terapeutici *ovvero* Gli indispensabili salvagente per non annegare nel mare della letteratura scientifica

---

### Settantacinque RCT's e undici revisioni sistematiche al giorno: come faremo a restare a galla?

Quando Archie Cochrane rimproverava alla classe medica di non avere revisioni critiche di tutti i lavori controllati randomizzati, venivano pubblicati circa 14 *report* al giorno. Oggi vengono pubblicati, ogni giorno, 75 RCT's (*Randomized Control Trial*) e 11 revisioni sistematiche di letteratura e la crescita è continua<sup>1</sup>.

Benché *trial*, revisioni e valutazioni di *health technology* abbiano indiscutibilmente un impatto maggiore, il prodotto principale della sintesi di letteratura è la revisione narrativa non sistematica. Solo una minoranza dei *trial* viene analizzata in revisioni sistematiche aggiornate. Con questi vincoli, la visione di Cochrane non sarà mai raggiunta senza alcuni seri cambiamenti in corso d'opera.

Per incrociare i bisogni di pazienti, medici e decisori occorre ridurre i lavori non necessari e dare priorità alle revisioni sistematiche. Razionalizzare e rinnovare i metodi delle revisioni è necessario per riuscire a trovare valide risposte alle domande di tanti pazienti.

Infine, l'accesso di pazienti e medici a tali risorse deve essere libero.

Trenta anni dopo il rimprovero di Archie Cochrane sentiamo la necessità di riconsiderare la misura con cui professionisti della salute, utenti finali e decisori politici possono oggi usare “riepiloghi critici” di lavori per prendere le loro decisioni.

Stiamo annegando in un mare di informazioni, più spesso spazzatura. D'altra parte, sempre 30 anni fa (deve essere stato un buon periodo) Theodore Sturgeon, autore di letteratura *mainstream* stupidamente indicizzato nella fantascienza, scriveva “ il 90% di tutto è spazzatura “ (“*shit*”, per la precisione).

Tutti pubblicano dappertutto. Non esiste società scientifica, ordine professionale, bocciofila, che non ritenga necessaria una rivista, organo ufficiale; ci sono le riviste gratuite sostenute dalla pubblicità, più o meno occulta, delle aziende farmaceutiche, che faremmo bene a buttare senza neanche scartare; ci sono le tante (issime) riviste con abbonamento, cartacee ed elettroniche, autorevoli e non, per leggere un decimo delle quali non ci basterebbe la vita.

### **Perché si pubblica tanto?**

In ordine decrescente di motivazione:

- 1) su spinta e con fondi delle aziende farmaceutiche, con la speranza che X risulti un poco più efficace o un poco meno nocivo di Y ( guai se “*p*” supera 0,05!);
- 2) per costruire o consolidare una carriera scientifica/universitaria;
- 3) per la gloria del ricercatore;
- 4) per rispondere ad un bisogno di migliore conoscenza.

### **Come selezionare il materiale da leggere?**

Anche eliminando la letteratura narrativa, i casi clinici, i casi-controllo, i lavori non randomizzati controllati, e soprattutto le revisioni non sistematiche di letteratura con le quali si può affermare tutto e il suo contrario, ci rimangono, come giustamente ricordano Hilda Bastian & Co, 75 *RCT's* e 11 Revisioni sistematiche al giorno.

Impossibile per utenti, decisori clinici e politici, prendere decisioni basate su riepiloghi critici esaustivi e aggiornati delle evidenze disponibili.

### Come scegliere il materiale da buttare?

Senza una solida conoscenza di metodologia clinica e statistica applicata è praticamente impossibile decidere da soli cosa buttare e cosa tenere.

Lo deve fare qualcun altro al posto nostro.

La rilettura critica di letteratura e l'elaborazione di revisioni sistematiche effettuata con rigore metodologico (un esempio a portata di mano il "Dossier Statine" di Battaglia e Saffi Giustini recuperabile sul sito ASCO<sup>2</sup>) diventa strumento indispensabile per assistere il processo decisionale.

Ma giustamente osserva Bastian, la diffusione di molti centri di revisione, di fatto, moltiplica lo sforzo necessario, producendo anche qui ridondanza. Allora è condivisibile la proposta degli AA di collaborazioni internazionali di revisione nelle varie aree con elaborazione di pochi prodotti finali condivisi e accessibili da tutti.

Nel 2009, in un *meeting* internazionale a Colonia, nasce un progetto collaborativo chiamato "Keep Up" con l'obiettivo di armonizzare gli *standard* e aggregare i risultati aggiornati. Questa collaborazione, avviata dal *German Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG)* e alla quale partecipano la *Cochrane Collaboration*, *Duodecim*, lo *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* e il *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*, cercherà di fornire una piattaforma per affrontare le questioni pratiche e metodologiche correlate al mantenimento dell'aggiornamento dell'informazione. Anche così, però, rimane il rischio che il carico di lavoro correlato all'elaborazione delle revisioni sia tale da allontanare sempre più nel tempo l'implementazione delle conoscenze prodotte dai RCT's.

Le Linee Guida (LG) sono "raccomandazioni di comportamento clinico prodotte attraverso un processo sistematico coerenti con le conoscenze del rapporto costo-beneficio degli interventi sanitari per assistere medici e pazienti nella scelta delle modalità di assistenza più appropriate in specifiche circostanze cliniche"<sup>3</sup>.

Quindi solidi consigli, basati sulla migliore letteratura disponibile, per aiutare il medico e il paziente ad eseguire la scelta più efficace, più sicura, più sostenibile ed orientarsi nello scenario sterminato, spesso poco nitido o addirittura contraddittorio, della letteratura clinica.

Quindi, sostanzialmente, uno strumento di orientamento di fronte a quei 75 RCT's e 11 Revisioni Sistematiche quotidiane di cui ci raccontavano Hilda Bastian e collaboratori.

Una Linea Guida si accetta per principio, come la migliore sintesi dei dati disponibili? Ovviamente no e anche una LG deve essere sot-

toposta ad un'analisi critica ancora più rigorosa di quella che potremmo usare per esaminare la qualità di una pubblicazione scientifica. Ancora più rigorosa perché, a differenza di uno studio controllato, randomizzato o meno, una LG fa orientamento, buona pratica clinica, appropriatezza e quindi deve essere esaminata nei suoi aspetti principali.

Grilli<sup>4</sup> e Battaglia<sup>5</sup> hanno raccomandato una *check-list* di qualità per l'analisi rapida di una Linea Guida, con punteggio che va da 0 a 9+++ , a seconda della qualità con cui vengono definiti tre parametri:

- 1) figure professionali e competenze coinvolte nel processo di sviluppo della LG;
- 2) fonti di informazioni utilizzate;
- 3) *grading* delle raccomandazioni.

Il punto 3, il *grading* delle raccomandazioni, deve essere considerato ineludibile in una LG di qualità; ogni LG può darsi una propria scala di raccomandazioni e qualità di evidenza, l'importante è che venga chiaramente esplicitata. A titolo di esempio segue il *grading* del gruppo *GRADE*<sup>6,7</sup>, spesso usata come riferimento (*Tabella 1*).

**Tabella 1 - "Grading" di raccomandazioni ed evidenze secondo il Working Group "GRADE"**

Forza della raccomandazione	Qualità delle evidenze	Applicazione nella pratica clinica
GRADO 1 A	FORTE	ALTA

I benefici superano chiaramente gli effetti indesiderati o viceversa.

Evidenza consistente da *RCT*, senza limitazioni importanti o, eccezionalmente, evidenza forte da studi osservazionali.

Applicazione nella maggior parte dei pazienti nella maggior parte dei casi; è molto improbabile che ulteriori ricerche possano modificare la valutazione dell'effetto.

Forza della raccomandazione	Qualità delle evidenze	Applicazione nella pratica clinica
GRADO 1 B	FORTE	MODERATA

I benefici superano chiaramente gli effetti indesiderati o viceversa.

Evidenza da *RCT* con limitazioni importanti o evidenza molto forte da studi osservazionali.

Applicazione nella maggior parte dei pazienti nella maggior parte dei casi; ulteriori ricerche di alta qualità potrebbero avere un impatto importante sulla valutazione dell'effetto e potrebbero modificare la valutazione stessa.

Forza della raccomandazione	Qualità delle evidenze	Applicazione nella pratica clinica
GRADO 1 C	FORTE	BASSA/MOLTO BASSA

I benefici superano chiaramente gli effetti indesiderati o viceversa.  
 Evidenza per almeno un risultato cruciale da studi osservazionali, da sequenze di casi o da *RCT* con serie limitazioni o evidenza indiretta.  
 Applicazione nella maggior parte dei pazienti in molte circostanze; è molto probabile che ulteriori ricerche di alta qualità abbiano un impatto importante sulla valutazione dell'effetto e potrebbero modificare la valutazione stessa.

Forza della raccomandazione	Qualità delle evidenze	Applicazione nella pratica clinica
GRADO 2 A	DEBOLE	ALTA

I benefici e gli effetti indesiderati sono abbastanza bilanciati.  
 Evidenza consistente da *RCT*, senza limitazioni importanti o, eccezionalmente, evidenza forte da studi osservazionali.  
 L'azione più opportuna potrebbe variare a seconda delle circostanze o delle preferenze del paziente; è molto improbabile che ulteriori ricerche modifichino la valutazione dell'effetto.

Forza della raccomandazione	Qualità delle evidenze	Applicazione nella pratica clinica
GRADO 2 B	DEBOLE	MODERATA

I benefici e gli effetti indesiderati sono abbastanza bilanciati.  
 Evidenza da *RCT* con limitazioni importanti o evidenza molto forte da studi osservazionali.  
 L'azione più opportuna potrebbe variare a seconda delle circostanze o delle preferenze del paziente; ulteriori ricerche di alta qualità potrebbero avere un impatto importante sulla valutazione dell'effetto e potrebbero modificare la valutazione stessa.

Forza della raccomandazione	Qualità delle evidenze	Applicazione nella pratica clinica
GRADO 2 C	DEBOLE	BASSA/MOLTO BASSA

I benefici e gli effetti indesiderati sono abbastanza bilanciati.  
 Evidenza per almeno un risultato cruciale da studi osservazionali, da una sequenza di casi o da *RCT* con serie limitazioni o evidenza indiretta.  
 Altre alternative potrebbero essere ugualmente ragionevoli; è molto probabile che ulteriori ricerche di alta qualità abbiano un impatto importante sulla valutazione dell'effetto e potrebbero modificare la valutazione stessa.

**Non bastavano le Linee Guida internazionali?  
A cosa servono gli adattamenti nazionali  
e i Percorsi Diagnostico-Terapeutici (PDT) locali?**

Linee Guida ce ne sono tante, forse anche troppe, e non dicono sempre la stessa cosa. È il caso di sviluppare LLGG di interesse nazionale, inevitabilmente elaborate sulla base di quelle internazionali e LLGG regionali (PDT compresi), inevitabilmente elaborate sulla base di quelle nazionali?

La risposta è: SÌ.

Scrivere delle LLGG non vuol dire che qualcuno le leggerà; leggere una LG non vuol dire condividerla; condividere una LG non vuol dire implementarla nella propria pratica quotidiana.

Già nel 1993 Grimshaw e Russell<sup>8</sup> distinguevano **LLGG a bassa efficienza**, elaborate a livello nazionale, diffuse attraverso l'editoria medica e ad applicazione indiscriminata, da LLGG ad **alta efficienza**, elaborate a livello interno, diffuse attraverso un percorso educativo specifico e ad applicazione sul bisogno del singolo paziente.

Le barriere che esistono tra la pubblicazione di una LG e la sua diffusa applicazione nella pratica clinica quotidiana possono essere abbattute da tre diversi interventi:

**1) Disseminazione:** non basta pubblicare su una rivista, anche autorevolissima, una LG. Bisogna diversificare gli strumenti di diffusione: cartacei e informatici (c'è una *App smartphone* per tutto, perché non per ricordare i punti cardine di una LG?) certo, ma non bastano. Bisogna uscire dalle "cattedrali" del sapere e incontrare chi domani dovrà applicare quelle raccomandazioni, clinici specialisti e generalisti, meglio se in percorsi strutturati e capillari che, in forma di piccoli gruppi, esaminino e commentino i contenuti espressi.

**2) Condivisione:** dalle analisi critiche di tanti si possono sviluppare osservazioni interlocutorie strettamente correlate alla pratica clinica quotidiane nella realtà del contesto in cui si opera. Non si può applicare quello che non si condivide o che appare non sostenibile.

**3) Implementazione:** strumenti indispensabili potranno essere programmi di *audit*, di osservazione degli esiti nell'applicazione delle raccomandazioni, che ne evidenzino incongruità e limiti.

I PDT territoriali possono sintetizzare questi tre interventi, se riescono a prevedere articolati strumenti di disseminazione, condivisione e verifica dell'implementazione costituendo un formidabile strumento di ritorno di informazione sui limiti applicativi delle diverse realtà locali in cui saranno avviati e sugli esiti in termini di salute del singolo e della collettività e di appropriato uso delle risorse disponibili per il perseguimento di questi ultimi.

---

## Bibliografia

- 1) Bastian H, et al. Seventy-Five Trials and Eleven Systematic Reviews a Day: How Will We Ever Keep Up? *PLoS Med* 2010; 7: e1000326. doi:10.1371/journal.pmed.1000326.
- 2) <http://www.progettoasco.it/critical-appraisal-dossier-sullutilizzo-delle-statine-2/#.U3hRbWeKDcs>.
- 3) Institute of Medicine. Guidelines for clinical practice: From Development to Use. National Academic Press, Washington 1992.
- 4) Grilli R, et al. Practice guidelines developed by specialty societies: the need for a critical appraisal. *Lancet* 2000; 355: 103-6.
- 5) Battaglia A et al. Capitolo "Linee Guida per la prevenzione cardiovascolare" nel libro "Prevenzione Cardiovascolare in Medicina Generale". Hippocrates – Milano – 2005 ISBN 88-89297 – 14-X.
- 6) Guyatt GH, et al. Rating quality of evidence and strength of recommendations GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336: 924-6.
- 7) Guyatt GH, et al. Rating quality of evidence and strength of recommendations: Going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008; 10: 336: 1049 – 51.
- 8) Grimshaw JM, Russell IT. Effect of clinical guidelines on medical practice: a systematic review of rigorous evaluations. *Lancet* 1993; 342: 1317-22.