



Programma nazionale
per le linee guida

MANUALE METODOLOGICO

Come produrre, diffondere
e aggiornare raccomandazioni
per la pratica clinica

maggio 2002



ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ



CeVEAS

Ente per la valutazione
dell'efficacia dell'assistenza sanitaria

EDITORE
ZADIG

Il Programma nazionale per le linee guida (PNLG)

In Italia, l'elaborazione di linee guida e di altri strumenti di indirizzo finalizzati al miglioramento della qualità dell'assistenza avviene all'interno del Programma nazionale per le linee guida (PNLG), previsto dal Piano sanitario nazionale 1998-2000 e DL 229/99. Questi documenti propongono l'adozione di linee guida come richiamo all'utilizzo efficiente ed efficace delle risorse disponibili e come miglioramento dell'appropriatezza delle prescrizioni.

Con queste finalità prende il via quindi il Programma nazionale per le linee guida, coordinato dall'Istituto superiore di sanità (ISS) e dall'Agenzia per i servizi sanitari regionali (ASSR) con i compiti specifici di:

- produrre informazioni utili a indirizzare le decisioni degli operatori, clinici e non, verso una maggiore efficacia e appropriatezza, oltre che verso una maggiore efficienza nell'uso delle risorse;
- rendere le informazioni facilmente accessibili;
- seguirne l'adozione esaminando le condizioni ottimali per l'introduzione nella pratica;
- valutarne l'impatto, organizzativo e di risultato.

Gli strumenti utilizzati per perseguire questi fini sono appunto linee guida clinico-organizzative, documenti di indirizzo all'implementazione e documenti di indirizzo alla valutazione dei servizi.

PNLG

Come produrre, diffondere e aggiornare
raccomandazioni per la pratica clinica

MANUALE METODOLOGICO

Data di pubblicazione: maggio 2002

Data di aggiornamento: maggio 2004

Redazione
Maria Luisa Clementi, Zadig, Milano

Progetto grafico
Chiara Gatelli

Impaginazione
Giovanna Smiriglia

Stampa
Arti Grafiche Passoni srl, Milano

Presentazione

Nell'ultimo decennio le linee guida, intese come strumento di razionalizzazione del comportamento clinico-organizzativo, sono balzate prepotentemente alla ribalta sullo sfondo della notevole variabilità di erogazione di prestazioni sanitarie e dell'avvento della medicina basata sulle prove.

Una forte necessità di cambiamento è stata percepita anche nel nostro paese, specialmente nelle aree in cui permangono disegualianze e inefficienze del Servizio sanitario.

Per dare una risposta a questa esigenza di rinnovamento è stato avviato il Programma nazionale per le linee guida (PNLG) che ha come scopo la preparazione, la divulgazione, l'aggiornamento e l'implementazione delle linee guida intese come ausili razionali, etici ed efficienti, rivolti a decisori e utenti, per l'erogazione dei servizi sanitari.

I molteplici prodotti del PNLG comprendono linee guida vere e proprie, documenti di indirizzo, rapporti di technology assessment e revisioni sistematiche su argomenti specifici, che vanno dagli interventi preventivi o terapeutici a quelli di diagnosi e riabilitazione.

La varietà dei prodotti e la complessità dei metodi impiegati per produrli impone l'uso di metodologie aggiornate, rigorose e soprattutto improntate a una totale trasparenza, onde permettere agli utenti interessati di ripercorrere il cammino metodologico che ha condotto alla stesura dei documenti.

E' in questa ottica che l'Istituto superiore di sanità e l'Agenzia per i servizi sanitari regionali propongono questo manuale metodologico, guida sintetica ai metodi usati da prestigiose agenzie internazionali ed esplicitazione di quelli usati dal nostro Programma, frutto di un approccio collaborativo e interdisciplinare.

Il Presidente dell'Istituto superiore di sanità
Enrico Garaci

Il Direttore dell'Agenzia per i servizi sanitari regionali
Laura Pellegrini

Questo manuale è stato prodotto da una commissione congiunta dell'Istituto superiore di sanità (ISS) e dell'Agenzia per i servizi sanitari regionali (ASSR)

HANNO COLLABORATO

Alfonso Mele, Istituto superiore di sanità, Roma
Elvira Bianco, Istituto superiore di sanità, Roma
Rosalia Cirrincione, Istituto superiore di sanità, Roma
Thomas Jefferson, Istituto superiore di sanità, Roma
Nicola Magrini, CeVEAS Modena
Anna Vittoria Ciardullo, CeVEAS Modena
Anna Maria Marata, CeVEAS Modena
Roberto Satolli, Zadig, Milano
Luca Carra, Zadig, Milano
Luciano Saggiocca, AO Santobono Pausilipon, Napoli
Laura Pellegrini, Agenzia per i servizi sanitari regionali, Roma
Bruno Rusticali, Agenzia per i servizi sanitari regionali, Roma
Gianfranco Gensini, Università di Firenze
Andrea Conti, Università di Firenze
Marco Trabucchi, Università di Tor Vergata, Roma

RINGRAZIAMENTI

Si ringraziano **Annibale Biggeri, Achille Caputi, Claudio Galanti, Luigi Ferrucci e Dino Vanni** del gruppo di studio della Fondazione SmithKline.

Si ringraziano inoltre **Lucio Capurso, Giuseppe Ippolito e Tommaso Langiano**

Indice

1	Introduzione	pag.	9
1.1	A cosa servono le raccomandazioni per la pratica clinica	»	10
1.2	Il Programma nazionale per le linee guida	»	11
1.3	Perché un manuale	»	12
1.4	Come leggere questo manuale	»	13
1.5	Note	»	14
2	I diversi strumenti a disposizione	»	15
2.1	Quali raccomandazioni per la pratica clinica?	»	16
2.2	Le linee guida	»	16
2.3	Le conferenze di consenso	»	18
2.4	La valutazione di appropriatezza	»	19
2.5	Il <i>technology assessment</i>	»	21
2.6	Quale metodo scegliere?	»	22
2.7	Note	»	24
3	I criteri per la scelta degli argomenti	»	27
3.1	Quali priorità?	»	28
3.1.1	Il modello epidemiologico	»	28
3.1.2	Il modello della richiesta	»	28
3.1.3	Il modello della disponibilità di prove di efficacia	»	29
3.1.4	Il modello economico	»	29
3.1.5	La scelta del Programma nazionale linee guida	»	30
3.2	Note	»	31
4	Metodologia per produrre raccomandazioni basate sulle prove	»	33
4.1	I requisiti metodologici essenziali	»	34
4.2	La multidisciplinarietà	»	34
4.3	Le revisioni sistematiche della letteratura	»	35
4.4	La graduazione delle raccomandazioni (<i>grading</i>)	»	36

4.5	Gli indicatori di monitoraggio	»	38
4.6	Linee guida tra nuova produzione e adattamento	»	38
4.7	Note	»	39
5	Le dimensioni economiche ed etiche	»	41
5.1	Introduzione	»	42
5.1.1	Linee guida, prove scientifiche e valutazioni economiche	»	42
5.1.2	Valutazione economica della produzione, diffusione e implementazione di una linea guida	»	44
5.2	Considerazioni di bioetica	»	45
5.3	I conflitti di interesse	»	46
5.4	Note	»	48
6	La presentazione e la disseminazione delle linee guida	»	51
6.1	La presentazione dei documenti	»	52
6.1.1	Struttura	»	54
6.1.2	Grafica e impaginazione	»	56
6.2	La disseminazione dei documenti	»	56
6.3	Valutazione della qualità espositiva (<i>check-list</i>)	»	58
6.4	Note	»	59
7	Le fasi del processo di implementazione	»	61
7.1	Implementazione e adattamento locale	»	62
7.1.1	Fattori che facilitano, fattori che ostacolano	»	62
7.1.2	Le strategie di intervento	»	64
7.1.3	Gli interventi professionali	»	64
7.2	L'aggiornamento	»	66
7.3	La valutazione	»	67
7.3.1	Esempi di indicatori di monitoraggio e valutazione	»	69
7.4	Note	»	69
8	Sintesi del metodo adottato dal PNLG per la produzione di linee guida	»	71
8.1	Note	»	75

9	Considerazioni giuridiche	»	77
9.1	Considerazioni generali	»	78
9.2	Il valore giuridico delle linee guida nell'accertamento della responsabilità professionale	»	78
9.3	Note	»	79
	Appendici	»	81
	Appendice 1. Costruzione del gruppo multidisciplinare. Esempio di percorso di elaborazione di una linea guida	»	82
	Appendice 2. <i>Grading</i> delle raccomandazioni. Esempi di alcuni metodi messi a punto a livello internazionale	»	87
	Appendice 3. La Banca Dati di linee guida del PNLG e la valutazione della qualità metodologica delle linee guida	»	98
	Bibliografia di riferimento	»	107

1

Introduzione

1.1 A cosa servono le raccomandazioni per la pratica clinica

Negli ultimi anni la ricerca in campo medico e biologico ha prodotto una tale quantità di nuove conoscenze che è diventato difficile per il medico prendere decisioni cliniche fondate sulle prove scientifiche disponibili, a meno che egli non operi in un ambito molto ristretto o specialistico.

Per ovviare a queste difficoltà, che i tradizionali manuali di medicina non possono affrontare per i tempi tecnici che ne caratterizzano la redazione e la pubblicazione, sono stati messi a punto nuovi strumenti di diffusione delle conoscenze e di aiuto alle decisioni nella pratica medica, come le revisioni sistematiche, le metanalisi, le rassegne di letteratura, i sistemi decisionali basati su modelli formali e le analisi economiche.

A partire dagli anni ottanta, per rispondere a queste esigenze di trasferimento delle conoscenze prodotte dalla ricerca biomedica si sono sviluppate le «linee guida», le «conferenze di consenso» e i rapporti di «technology assessment» allo scopo di produrre raccomandazioni utili a orientare la pratica clinica. In molti casi, le linee guida possono anche aiutare le strutture e gli operatori sanitari a razionalizzare l'uso di risorse migliorando nel contempo la qualità degli esiti clinici.

Secondo una definizione autorevole, le linee guida (LG) sono «raccomandazioni di comportamento clinico, elaborate mediante un processo di revisione sistematica della letteratura e delle opinioni di esperti, con lo scopo di aiutare i medici e i pazienti a decidere le modalità assistenziali più appropriate in specifiche situazioni cliniche».¹ La definizione di LG sopra riportata segna, inoltre, la differenza tra linee guida e altri strumenti. I cosiddetti «protocolli», per esempio, sono schemi di comportamento predefiniti e vincolanti utilizzati nel corso di sperimentazioni. Si dicono invece «profili di cura» o «percorsi diagnostico-terapeutici» i risultati degli adattamenti delle linee guida alle situazioni locali, con le loro specifiche caratteristiche organizzative e gestionali.

Le linee guida nascono quindi per rispondere a un obiettivo fondamentale: assicurare il massimo grado di appropriatezza degli interventi, riducendo al minimo quella parte di variabilità nelle decisioni cliniche che è legata alla carenza di conoscenze e alla soggettività nella definizione delle strategie assistenziali.

I risultati attesi riguardano:

- l'utenza, che ha la possibilità di essere maggiormente informata e consapevole dei ragionamenti scientifici a sostegno dei trattamenti ricevuti;
- le aziende sanitarie, che possono definire e ottimizzare i processi di cura e pianificare, conseguentemente, i propri investimenti;
- i diversi livelli istituzionali (Stato, Regione, Azienda), che possono ridurre le disuguaglianze nella allocazione dei servizi, anche attraverso i processi di program-

mazione, e facilitare il monitoraggio e la valutazione della qualità delle prestazioni erogate;

- i professionisti, che hanno nelle linee guida uno strumento di educazione medica continua, ma anche di miglioramento del rapporto con i cittadini-pazienti e di tutela rispetto ai rischi medico-legali.

1.2 Il Programma nazionale per le linee guida

Il decreto legislativo 229/99 e il Piano sanitario nazionale (PSN) 1998-2000 propongono l'adozione di linee guida come richiamo all'utilizzo efficiente ed efficace delle risorse disponibili e come miglioramento dell'appropriatezza delle prescrizioni. In particolare il decreto legislativo 229/99 richiama le linee guida e i percorsi diagnostico-terapeutici «allo scopo di favorire, all'interno di ciascuna struttura sanitaria, lo sviluppo di modalità sistematiche di revisione e valutazione della pratica clinica e assistenziale e di assicurare l'applicazione dei livelli essenziali di assistenza. L'erogazione dell'assistenza, dei servizi e delle prestazioni sanitarie da parte dell'SSN è vincolata alla presenza di prove scientifiche di significativo beneficio in termini di salute. Al Piano sanitario nazionale è affidato il compito di indicare un primo gruppo di linee guida e i relativi percorsi terapeutici».

Con queste finalità e in questo contesto normativo prende il via quindi il Programma nazionale per le linee guida (PNLG), coordinato dall'Agenzia per i servizi sanitari regionali e dall'Istituto superiore di sanità (con il suo progetto sui Percorsi diagnostico-terapeutici), con i compiti specifici di:

- produrre informazioni utili a indirizzare le decisioni degli operatori, clinici e non, verso una maggiore efficacia e appropriatezza, oltre che verso una maggiore efficienza nell'uso delle risorse;
- renderle facilmente accessibili;
- seguirne l'adozione esaminando le condizioni ottimali per la loro introduzione nella pratica;
- valutarne l'impatto, organizzativo e di risultato.

Gli strumenti utilizzati per perseguire questi fini sono appunto linee guida clinico-organizzative, rapporti di *technology assessment*, documenti di indirizzo all'implementazione e documenti di indirizzo alla valutazione dei servizi.

Questo manuale metodologico, dedicato all'analisi dei modi di produzione, diffusione e aggiornamento di tali raccomandazioni, trova collocazione nell'ambito del PNLG.

1.3 Perché un manuale

Questo manuale operativo è stato sviluppato come strumento per indirizzare l'attività del Programma nazionale per le linee guida (PNLG). Nella sua preparazione si è tenuto conto dell'esigenza di essere operativi senza tuttavia rinunciare, soprattutto sugli aspetti più critici, a indicare le questioni aperte e quindi la necessità di scegliere una delle possibili alternative. Si ritiene che i principi generali del manuale possano essere utili per ambiti di produzione e/o di adattamento locale diversi da quello nazionale.

L'ipotesi di lavoro che sta alla base di questo manuale è che le linee guida non costituiscano un prodotto a sé stante, ma piuttosto uno strumento che ha lo scopo di produrre e diffondere raccomandazioni per la pratica clinica in forme facilmente utilizzabili dal medico.

Questo manuale si differenzia perciò da molti altri prodotti simili poiché propone una *lettura integrata* dei diversi approcci alla produzione di raccomandazioni per la pratica clinica presentando, pur in modo sintetico, potenzialità e limiti di ciascuno di loro. Si ipotizza cioè un *continuum*, ma anche differenze sostanziali – da non dimenticare – tra:

- documenti strutturati che – a partire da revisioni sistematiche della letteratura – identifichino una serie specifica di raccomandazioni corredata da indicatori di monitoraggio (quelle che oggi in letteratura vengono definite *evidence-based practice guidelines*);
- processi di consultazione multiprofessionale e interdisciplinare (l'esempio più noto è quello delle conferenze di consenso);
- sviluppo di criteri dettagliati di appropriatezza medico-tecnica relativi a procedure-interventi (il metodo più noto e già applicato alla produzione di alcune linee guida è quello della Rand Corporation);
- documenti di indirizzo per l'implementazione delle linee guida nei servizi e per l'*audit* e la valutazione dei servizi.

Si vedrà come questi diversi approcci abbiano un senso allorché riescano a formulare raccomandazioni di comportamento clinico basate su una valutazione analitica delle evidenze scientifiche disponibili che sia:

- *sistematica*, cioè attenta al reperimento e alla valutazione critica di tutte le informazioni rilevanti e pertinenti;
- trasparente ed *esplicita* nella interpretazione e nell'attribuzione di valore alle singole raccomandazioni;
- *condivisa* tra i diversi operatori sanitari e i pazienti/cittadini coinvolti.

Questa preoccupazione per le *regole* di base per la elaborazione di raccomandazioni *evidence-based* deriva non tanto da un'opzione di principio, ma soprattutto da studi che hanno messo in luce come i modi di conduzione e realizzazione delle conferen-

ze di consenso o la trasparenza e il rigore metodologico di molte linee guida esistenti prodotte da società scientifiche, lascino molto a desiderare.²⁻³ E' noto, inoltre, che quando la produzione di LG è condotta secondo regole esplicitate e condivise e attraverso la supervisione di istituzioni *super partes* (si pensi alle esperienze di agenzie nazionali o regionali in Inghilterra, Francia, Scozia, Svezia, USA e Canada) o nell'ambito di programmi nazionali di ricerca e sviluppo o di valutazione di tecnologie sanitarie, per le quali la qualità del risultato e l'omogeneità nelle raccomandazioni prodotte sono senza dubbio superiori rispetto a quello conseguito da singole società scientifiche o gruppi professionali.

1.4 Come leggere questo manuale

Il manuale presenta (nel capitolo 2) una sintetica rassegna dei diversi metodi che possono portare alla produzione di raccomandazioni per la pratica clinica:

- linee guida propriamente dette;
- conferenze di consenso;
- metodi multiprofessionali per la produzione di criteri di appropriatezza (con specifico riferimento al metodo della Rand Corporation);
- rapporti di valutazione tecnologica (Technology Assessment).

Nell'ambito del PNLG devono essere esplicitati i criteri sulla base dei quali saranno scelti gli argomenti che diventano oggetto di produzione di raccomandazioni per la pratica clinica (capitolo 3). Tra i diversi metodi disponibili (epidemiologico, della richiesta, della disponibilità di prove, economico e della variabilità) quello che viene adottato dal PNLG con lo scopo di combinare rigore scientifico e una maggiore probabilità di successo nella implementazione appare quello basato sia sul dato epidemiologico sia sulla disponibilità delle prove.

Gli elementi metodologici essenziali per elaborare raccomandazioni fondate sulle prove di efficacia per la pratica clinica (capitolo 4) sono tre:

- multidisciplinarietà delle competenze degli attori del processo (medici, pazienti, manager eccetera);
- uso (o realizzazione quando non siano già disponibili) di revisioni sistematiche di letteratura;
- valutazione esplicita della qualità delle prove e della forza con la quale devono essere adottate e implementate le singole raccomandazioni.

Il capitolo 5, invece, prende in considerazione gli aspetti economici ed etici con i quali, inevitabilmente, la produzione di raccomandazioni ha a che fare, sia nel calibrare co-

sti e benefici delle cure, sia nell'affrontare il tema molto delicato ed essenziale dei conflitti d'interesse.

Un altro punto affrontato dal manuale riguarda la presentazione e la comunicazione delle raccomandazioni cliniche. La semplice produzione di questi documenti, infatti, non porta ad alcun cambiamento in assenza di adeguate strategie di diffusione che tengano conto delle condizioni di lavoro in cui si trovano a operare i destinatari delle stesse (capitolo 6). Le moderne tecnologie dell'informazione e della comunicazione consentono di adottare modalità di diffusione delle linee guida sempre più efficaci: documenti multimediali consultabili accedendo a siti web specializzati, strumenti di aiuto alle decisioni tenendo conto dei dati disponibili sul singolo paziente, sistemi di gestione dei processi di cura definiti sulla base delle linee guida adottate.

Nel capitolo 7 del manuale viene presentata una sintesi delle conoscenze oggi disponibili sull'efficacia dei diversi metodi di adozione delle raccomandazioni. I modi per implementare questi documenti prodotti dal PNLG andranno peraltro discussi e valutati a livello regionale, per armonizzarli al meglio con le specifiche strategie locali. In altre parole, una volta che una linea guida è stata formulata, occorre realizzare un sistema efficace per la presentazione, la diffusione e l'aggiornamento della stessa.

Il capitolo 8 è costituito da una sintesi del sistema adottato dal PNLG per l'elaborazione di linee guida.

Nel capitolo 9 del manuale – considerazioni giuridiche – viene affrontato un tema interessante per il medico pratico, vale a dire il valore giuridico delle linee guida nell'accertamento della responsabilità professionale.

Una serie di appendici, infine, consente esemplificazioni e approfondimenti dei temi trattati.

1.5 Note

1. Field MJ, Lohr KN (eds). *Guidelines for Clinical Practice: from development to use*. 1992, Institute of Medicine, National Academy Press, Washington, DC.
2. Shaneyfelt TM, Mayo-Smith MF, Rothwangl J. Are guidelines following guidelines? The methodological quality of clinical practice guidelines in the peer-reviewed medical literature. *JAMA* 1999; 281: 1900-05.
3. 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: 103-06.

2

I diversi strumenti a disposizione

2.1 Quali raccomandazioni per la pratica clinica?

Numerosi lavori pubblicati in questi ultimi anni su autorevoli riviste scientifiche sottolineano che i requisiti minimi di una LG, sui quali nessuno apertamente dissente (multidisciplinarietà, valutazione sistematica della letteratura come base delle deliberazioni e graduazione delle raccomandazioni in funzione della cogenza delle prove che le sostengono) sono raramente soddisfatti. Ecco perché chi ha contribuito alla stesura di questo manuale ha scelto di considerare centrale il prodotto («raccomandazioni per la pratica clinica») e di ritenere utile considerare approcci diversi, a patto che sia valutabile la qualità e trasparenza del processo di produzione.

Questo manuale identifica e illustra gli approcci che sono stati ritenuti di maggior rilievo poiché, sia pur con modalità diverse, consentono di produrre raccomandazioni valide, rilevanti e applicabili. Essi sono i seguenti:

- linee guida;
- raccomandazioni definite con il metodo delle conferenze di consenso;
- raccomandazioni definite mediante un rapporto di *technology assessment*;
- raccomandazioni definite con la metodologia della valutazione della appropriatezza clinica.

2.2 Le linee guida

La definizione dell'Institute of Medicine delle LG («raccomandazioni di comportamento clinico, elaborate mediante un processo di revisione sistematica della letteratura e delle opinioni di esperti, con lo scopo di aiutare i medici e i pazienti a decidere le modalità assistenziali più appropriate in specifiche situazioni cliniche»), se da un lato aiuta a definire alcune caratteristiche e finalità delle linee guida, non pone nessun vincolo o regola per quanto riguarda i modi di produzione. Non deve quindi stupire che – a differenza di quanto si vedrà per le conferenze di consenso e il metodo dell'appropriatezza – esistano prodotti differenti che, pur essendo considerati tutti ugualmente come esempi di linee guida, rappresentano il risultato di processi tra loro molto diversi.

Ci si imbatte così in linee guida che altro non sono se non un tradizionale libro di testo su un determinato argomento (privo di qualunque riferimento a metodi di produzione e spesso anche privo di bibliografia) oppure in rappresentazioni molto schematiche di processi di diagnosi o cura espressi mediante diagrammi di flusso senza riportare i risultati della revisione critica necessaria delle prove scientifiche che li giustificano. Poiché anche le agenzie internazionali deputate alla produzione (o al coordinamento di tale produzione) hanno modi e tempi differenti, sembra opportuno pro-

porre una distinzione che, riconoscendo un'ampia variabilità nelle procedure di lavoro (numero e caratteristiche degli esperti coinvolti, modi di organizzarsi, referaggio esterno eccetera), si limiti a valutare il rispetto di alcuni principi fondamentali. In base a questi principi, è utile distinguere tra «*evidence-based guidelines*» (EBG) e «*not evidence-based guidelines*» (NEBG). La differenza fondamentale tra EBG e NEBG riguarda l'importanza attribuita dagli estensori della linea guida a tre questioni epistemologiche:

- la multidisciplinarietà del gruppo responsabile della produzione della linea guida;
- la valutazione sistematica delle prove scientifiche disponibili quale base per le raccomandazioni formulate;
- la classificazione delle raccomandazioni in base alla qualità delle prove scientifiche che le sostengono.

I REQUISITI PER LO SVILUPPO E L'APPLICABILITÀ DI UNA LINEA GUIDA EVIDENCE-BASED

1. Una linea guida per la pratica clinica dovrebbe basarsi sulle migliori prove scientifiche disponibili e includere una dichiarazione esplicita sulla **qualità delle informazioni** utilizzate (*Levels of evidence*) e **importanza/rilevanza/fattibilità/priorità** della loro implementazione (*Strenght of recommendation*).
2. Il metodo usato per sintetizzare le informazioni deve essere quello delle **revisioni sistematiche** (da aggiornare se già disponibili o da avviare *ex novo* se non disponibili) o dell'aggiornamento di linee guida basate su prove di efficacia già prodotte da altri gruppi o agenzie.
3. Il processo di sviluppo di una linea guida deve essere **multidisciplinare** e dovrebbe includere anche rappresentanti dei cittadini/pazienti. Il coinvolgimento multidisciplinare di tutti gli operatori sanitari, di esperti metodologi e di cittadini/pazienti migliora la qualità delle linee guida, poiché la condivisione favorisce la sua adozione nella pratica.
4. Una linea guida dovrebbe **esplicitare le alternative** di trattamento e i loro effetti sugli esiti.
5. Una linea guida dovrebbe essere **flessibile e adattabile** alle mutevoli condizioni locali. Dovrebbe includere le prove relative a differenti popolazioni target e diversi contesti geografici e clinici, considerare i costi e prevedere gli aggiustamenti a differenti sistemi di valori e preferenze dei pazienti.
6. Nel produrre una linea guida dovrebbero essere esplicitati i possibili **indicatori di monitoraggio** utili a valutarne l'effettiva applicazione.
7. Una linea guida dovrebbe essere **aggiornata** con regolarità per evitare che le raccomandazioni divengano obsolete.
8. Una linea guida dovrebbe essere **chiara**, dotata di una struttura semplice e di un linguaggio comprensibile, esplicitando in modo inequivocabile i punti ritenuti fondamentali e le aree di incertezza.

Accanto a questi tre, vi sono altri requisiti che condizionano l'applicabilità e l'accettazione di una linea guida. Tra questi vanno ricordati il rispetto di criteri minimi di chiarezza, flessibilità e applicabilità e la definizione di indicatori opportuni per monitorare e valutare gli esiti indotti dall'adozione della linea guida in termini sia di efficienza nell'uso delle risorse sia di efficacia nel conseguimento degli obiettivi clinici desiderati.

Mentre si rimanda all'Appendice 1 per l'illustrazione dei dettagli inerenti la conduzione del lavoro – come, per esempio, la scelta del gruppo promotore e degli esperti coinvolti, la scelta fra gruppo singolo, sottogruppi di lavoro o altro, la tempistica (dipendente dalla complessità e dall'articolazione del quesito) – si riassumono nella tabella riportata a pag. 17 i requisiti più importanti sopra menzionati (i criteri 1-3 sono quelli essenziali per distinguere tra EBG e NEBG, mentre quelli indicati dai punti 4-8 riguardano applicabilità e impatto).

2.3 Le conferenze di consenso

Il metodo delle conferenze di consenso, inizialmente messo a punto dai National Institutes of Health (NIH) statunitensi e successivamente ripreso e utilizzato con modifiche e aggiustamenti sia da agenzie di *technology assessment* di vari paesi sia da società scientifiche e singoli gruppi professionali, consiste nella stesura di raccomandazioni da parte di una giuria al termine di una presentazione e consultazione di esperti che sintetizzano le conoscenze scientifiche su un dato argomento.¹⁻²

La giuria, composta da specialisti e non specialisti (solitamente coordinata da un presidente non esperto del settore) ascolta le relazioni di esperti su alcune domande o aspetti controversi della malattia o procedura in questione. L'analisi critica della letteratura, condotta preliminarmente dal comitato promotore, permette alla giuria un confronto tra prove disponibili e pareri o relazioni degli esperti.

Al termine delle relazioni la giuria si riunisce e, a porte chiuse, definisce le risposte sui quesiti principali per una presentazione pubblica. La presentazione si svolge alla presenza di esperti, di rappresentanti dei pazienti e della comunità scientifica e consente un primo dibattito pubblico delle raccomandazioni elaborate.

I limiti principali di questo approccio sono:

- la limitatezza del numero dei quesiti affrontabili;
- la mancanza, spesso, di una revisione sistematica delle prove disponibili;
- il peso eccessivo dato al parere degli esperti;
- il tempo generalmente limitato per la redazione di raccomandazioni da parte della giuria.

A questi limiti, che sono stati ampiamente e ripetutamente analizzati nella letteratura specializzata, si è tentato di porre rimedio negli ultimi anni cercando di strutturare in

modo più rigoroso sia la scelta dei temi, sia le modalità di preparazione della conferenza di consenso. Pur non esistendo una rassegna aggiornata dei diversi metodi utilizzati a livello internazionale,³ oggi nella programmazione delle conferenze di consenso si dà più spazio al lavoro del comitato promotore e si commissionano documenti preparatori, talvolta anche nel formato di revisioni sistematiche di letteratura. Inoltre, a conferenza conclusa, si lascia più tempo per ricevere commenti da parte di tutte le parti interessate alle deliberazioni della giuria. In Italia, sebbene il modello prevalente di conferenza di consenso sia ancora quello «un po' veloce e implicito quanto a regole di organizzazione e realizzazione», vi sono stati alcuni esempi di conferenze di consenso organizzate secondo regole e metodi codificati, come per esempio le conferenze di consenso del Consiglio nazionale delle ricerche sul «follow up nel tumore alla mammella»⁴ oppure la recente conferenza di consenso sulla «riabilitazione del traumatizzato cranico»,⁵ così come la conferenza di consenso dell'Istituto superiore di sanità sulla «gestione intraospedaliera del personale HBsAg o anti-HCV positivo».⁶

2.4 La valutazione di appropriatezza

Questo metodo, messo a punto dai ricercatori della Rand Corporation (USA), rappresenta un modello, molto strutturato e articolato, di produzione del consenso.⁷

La sua principale novità, nel panorama delle formulazioni possibili di raccomandazioni di comportamento clinico, è costituita dal riconoscimento di tre punti:

- limitatezza di classificazioni dicotomiche (giusto/sbagliato) dei comportamenti clinici;
- difficoltà di trarre solamente dagli studi clinici indicazioni «personalizzate» per la definizione della migliore assistenza da fornire a specifiche categorie di pazienti;
- necessità di integrare la valutazione delle prove scientifiche con l'esperienza e il giudizio, multidisciplinare, di esperti.

Caratteristiche principali del metodo RAND:

- *La definizione di appropriatezza.* Secondo il metodo Rand un intervento può definirsi appropriato quando la sua prescrizione/utilizzo è in grado di garantire, con ragionevole probabilità, più beneficio che danno al paziente. Secondo la definizione Rand, l'esperto che formula un giudizio di appropriatezza/inappropriatezza deve considerare i benefici di tipo clinico e non essere influenzato da considerazioni di carattere economico.
- *Il metodo di produzione.* Viene selezionato un panel multidisciplinare cui viene fornita una revisione della letteratura sull'argomento in questione. Il gruppo promotore identifica – sulla base della revisione della letteratura – i fattori che devono essere

considerati nel valutare se una certa procedura è o non è appropriata e costruisce tanti «scenari clinici» quanti sono quelli che risultano dalla possibile combinazione dei fattori considerati. Questo fa sì che il metodo possa arrivare – secondo la complessità dell'argomento – a produrre un numero molto elevato di scenari: se per una certa procedura è importante considerare solamente due fattori come sesso (maschio/femmina) ed età (per esempio <35, 35-60, >60) gli scenari saranno in totale sei. Se i fattori sono 7 e ognuno è diviso in tre livelli, il numero di scenari può diventare assai più numeroso. Ogni scenario viene valutato due volte e poi si costruisce, sulla base di algoritmi specifici, il giudizio finale.

- *L'ambito di applicazione.* La valutazione di appropriatezza si applica soprattutto alla definizione di criteri per la valutazione di test diagnostici e procedure/interventi, mentre è decisamente meno applicabile alla costruzione di criteri per la valutazione di percorsi complessi (per esempio nella gestione del paziente con malattie croniche). In Italia il metodo Rand è stato utilizzato per l'elaborazione di criteri di appropriatezza per la valutazione del bypass e dell'angioplastica coronarica⁸ (vedi <http://www.pnlg.it> e <http://www.assr.it>), per le indicazioni alla chirurgia della cataratta, per l'uso appropriato di test diagnostici nel follow up del tumore della mammella e in altre condizioni specifiche.⁹
- *I limiti.* Il metodo, oltre ad avere il campo di applicazione preferenziale sopra indicato, presenta alcuni limiti che ne rendono impossibile un'applicazione generalizzata.

ASPETTI POSITIVI DEL METODO RAND

- Modalità di consenso strutturata che tende a dare a ogni membro del *panel* eguale ruolo e peso.
- Esplicita ammissione che i risultati degli studi clinici, anche di buona qualità, richiedono una «interpretazione clinica» per essere applicati ai pazienti reali.
- Esplicitazione delle variabili cliniche che determinano il processo di elaborazione dei criteri.
- Superamento della logica giusto/sbagliato a favore di una maggiore articolazione di giudizio (per ogni intervento/procedura l'indicazione può essere considerata appropriata, incerta o inappropriata). Integrazione delle competenze cliniche con le sintesi della letteratura.

ASPETTI CRITICI DEL METODO RAND

- La definizione non esplicita di appropriatezza.
- La difficoltà di capire quali fattori pesano maggiormente nel giudizio dei singoli membri del gruppo (quali benefici, quali rischi, quale rapporto ottimale tra le due dimensioni).
- L'effettiva riproducibilità del metodo (che è stata misurata solo raramente).
- La complessità del lavoro di valutazione richiesto ai membri del *panel* (il numero di scenari clinici da valutare può diventare imponente).
- Impossibilità di coinvolgimento delle figure non tecniche.

2.5 Il *technology assessment*

La valutazione delle tecnologie sanitarie (*technology assessment*) consiste nella valutazione di benefici, rischi e costi (clinici, sociali, economici, di sistema) del trasferimento delle tecnologie sanitarie nella pratica clinica.¹⁰

Il *technology assessment* (TA) si pone a un livello di complessità superiore rispetto ai tre approcci descritti nei precedenti paragrafi ed è mirato a fornire ad amministratori e decisori della sanità le informazioni necessarie per fare scelte appropriate sul piano dell'efficienza allocativa. Caratteristiche essenziali del TA sono l'enfasi nell'utilizzo di metodi di valutazione rigorosi e la capacità di affrontare non solo le implicazioni cliniche ma anche quelle organizzative, gestionali, economiche e sociali dell'uso di una tecnologia sanitaria.

Elementi essenziali del processo di TA sono:

- identificazione dei quesiti da affrontare;
- trasformazione del quesito in domande cui è possibile dare una risposta sulla base delle informazioni scientifiche disponibili;
- descrizione e valutazione dello stato attuale dell'utilizzo della tecnologia oggetto di indagine;
- revisione sistematica o rapida delle informazioni relative a efficacia e sicurezza della tecnologia;
- valutazione delle implicazioni sanitarie, organizzative e sociali dell'uso della tecnologia;
- identificazione delle possibili decisioni da assumere in funzione delle valutazioni emerse dai punti precedenti e presentazione delle raccomandazioni principali.

Nel Regno Unito è invalso anche l'uso delle cosiddette revisioni rapide. Si tratta di revisione sistematiche condotte entro periodi limitati su quesiti singoli ben definiti e con ricerche e valutazioni della qualità dei singoli studi limitate.

In alcune circostanze particolari i rapporti di *technology assessment* sono fonti utili per la produzione di raccomandazioni anche per la pratica clinica. Questo avviene quando le raccomandazioni riguardano l'uso o meno di una determinata tecnologia in senso generale o all'interno di categorie ampie di pazienti.

Esempi tipici di esercizi di TA che hanno prodotto raccomandazioni per la pratica clinica riguardano i rapporti – preparati da diverse agenzie internazionali – sullo screening mammografico, sull'utilizzo di tecnologie chirurgiche, e sull'uso di tecnologie diagnostiche.

Nella tabella sottostante vengono esemplificate le tappe attraverso cui rapporti di *technology assessment* possono divenire fonti di riferimento per la formulazione di raccomandazioni per la pratica clinica; il caso descritto riguarda lo sviluppo di raccomandazioni per l'uso clinico della tomografia a emissione di positroni in diverse malattie oncologiche.

SEQUENZA DELLE ATTIVITÀ PER LO SVILUPPO DI RACCOMANDAZIONI CLINICHE PER L'USO DELLA TOMOGRAFIA A EMISSIONE DI POSITRONI (PET) IN CAMPO ONCOLOGICO

- Definizione dei quesiti.
- Ricerca della letteratura rilevante relativamente a:
 - a. *performance del test*,
 - b. sua efficacia diagnostica,
 - c. impatto sulla decisione clinica,
 - d. impatto sull'*outcome* del paziente.
- Ricerca delle informazioni sull'attuale stato di utilizzo della tecnologia.
- Ricerca informazioni sul possibile impatto organizzativo, gestionale ed economico.
- Revisione sistematica dei dati sulla efficacia e sicurezza.
- Insediamento del gruppo multidisciplinare.
- Discussione all'interno del gruppo multidisciplinare delle regole metodologiche da adottare nella revisione della letteratura e loro condivisione.
- Definizione delle raccomandazioni/criteri di appropriatezza.
- Identificazione delle eventuali aree prioritarie per programmi di ricerca.
- Preparazione del rapporto e sua revisione da parte di un gruppo indipendente di utilizzatori e amministratori.
- Preparazione documento finale.
- Diffusione e implementazione.

2.6 Quale metodo scegliere?

Può essere utile definire alcuni criteri generali per orientarsi nella scelta (o nell'utilizzo) dell'approccio da adottare.¹¹ Esso dipenderà dalle caratteristiche del tema medico preso in considerazione, dalla natura e quantità di prove scientifiche disponibili, dal pubblico cui le raccomandazioni andranno indirizzate, dalle risorse e dal tempo a disposizione.

In genere, si ritiene più utile produrre raccomandazioni attraverso un processo formale di sviluppo di *linee guida* quando ci si trovi in presenza di almeno una delle condizioni qui di seguito descritte:

- il tema da trattare è ampio e richiede che siano affrontati non solo gli aspetti strettamente scientifici ma anche i problemi di tipo organizzativo e gestionale; in altre parole, se si tratta di affrontare un problema che può essere organizzato in numerosi quesiti e sotto-quesiti;
- le prove scientifiche disponibili sono tali da fornire la base per raccomandazioni chia-

re e dettagliate sugli aspetti principali di trattamento (diagnosi, trattamento, follow up) precisando ciò che è e ciò che non è appropriato e ciò che deve essere oggetto di studi ulteriori.

Il lavoro consiste principalmente nello strutturare una presentazione delle conoscenze disponibili per favorirne la diffusione e l'utilizzo nella pratica medica (per esempio la gestione di pazienti affetti da una certa malattia) e non a risolvere aspetti controversi che, ove presenti, non dovrebbero assumere una rilevanza particolare.

Il metodo di produzione di *linee guida basate sulle prove* permette:

- l'analisi di una vasta letteratura da parte del gruppo di lavoro che redige le raccomandazioni e la presa in considerazione dell'opinione degli esperti su aspetti non coperti dagli studi;
- la stesura di raccomandazioni dettagliate su una strategia clinica che può essere molto complessa.

La produzione di raccomandazioni attraverso una *conferenza di consenso* può essere invece più indicata quando:

- il tema da trattare è limitato e può essere suddiviso in pochi quesiti principali;
- il tema da trattare è controverso e necessita di un dibattito pubblico sulle diverse posizioni e una presa di posizione da parte di una giuria multiprofessionale. La controversia è data generalmente dalle prove disponibili che possono essere contraddittorie, frammentarie o insufficienti per sostenere in modo chiaro uno specifico intervento sanitario che tende invece a diffondersi in modo accelerato o inappropriato.

La scelta del *metodo RAND* appare giustificata se:

- il tema da trattare richiede un approfondimento clinico molto specifico e si vogliono produrre raccomandazioni molto dettagliate per un uso mirato al paziente individuale;
- le raccomandazioni riguardano procedure o interventi e non percorsi assistenziali complessi;
- le raccomandazioni possono venire utilizzate per produrre criteri di *audit* clinico.

Infine l'approccio *technology assessment* è utile quando la valutazione deve andare al di là dei problemi legati alla efficacia e sicurezza e deve analizzare anche l'impatto complessivo della tecnologia.

CRITERI DI MASSIMA PER LA SCELTA DEL TIPO DI APPROCCIO ALLA PRODUZIONE DI RACCOMANDAZIONI PER LA PRATICA CLINICA

Linea guida	<i>Consensus Conference</i>	Criteri di appropriatezza	<i>Technology Assessment</i>
Il tema da trattare è vasto e può essere suddiviso in numerosi quesiti principali e secondari che non riguardano solo la dimensione clinica, ma anche quella organizzativa e gestionale.	Il tema da trattare è limitato e può essere suddiviso in pochi quesiti specifici.	Il tema da trattare richiede un approfondimento clinico molto specifico e si vogliono produrre raccomandazioni dettagliate per un uso mirato al paziente individuale.	Il problema riguarda una tecnologia specifica di cui si devono valutare non solo degli aspetti clinici ma anche quelli organizzativi, gestionali, economici e sociali.
Si dispone di una buona quantità di dati a favore o contro l'uso della tecnologia in oggetto.	La controversia riguarda soprattutto la dimensione scientifica (di qualità delle prove) ed è necessario formulare sia raccomandazioni per la pratica clinica sia indirizzi per lo sviluppo della ricerca.	Le raccomandazioni riguardano procedure o interventi e non percorsi assistenziali complessi.	La tecnologia in oggetto è destinata ad avere un impatto complesso sul sistema sanitario ed è necessario sviluppare modelli in grado di prevederne utilizzo e gestione.
E' necessario formulare raccomandazioni di comportamento relative alle diverse dimensioni della assistenza (clinica, organizzativa, interpersonale eccetera).	La questione da affrontare si trova in fase embrionale e si deve insistere fortemente per ottenere investimenti di ricerca ad essa dedicati.	Le raccomandazioni possono venire utilizzate per produrre criteri di <i>audit</i> clinico.	Il problema in oggetto richiede una valutazione da parte di competenze e professionalità differenti.

2.7 Note

1. Fink A, Kosecoff J, Chassin M, Brook RH. Consensus methods: characteristics and guidelines for use. *American Journal of Public Health* 1984; 74: 979-83.
2. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. *Les Conférences de consensus. Base méthodologique pour leur réalisation en France*. Paris: ANDEM, 1990.
3. Wortman PM, Smyth JM, Langenbrunner JC, Yeaton WH. Consensus among experts and research synthesis. A comparison of methods. *Int J Technol Assess Health Care* 1998; 14: 09-22.
4. Consensus Conference on 'Follow-up of Breast Cancer Patients'. *Ann Oncol* 1995;6 Suppl 2: 69-70.

5. Consensus Conference. Modalità di trattamento riabilitativo del traumatizzato cranio-encefalico in fase acuta, criteri di trasferibilità in strutture riabilitative e indicazioni a percorsi appropriati. *Giornale Italiano Medicina Riabilitativa* 2001; 15(1) *special issue*.
6. Consensus conference. *Malattie infettive*. Gestione intraospedaliera del personale HBsAg o anti-HCV positivo. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 28-29 ottobre 1999. Disponibile sul sito: <http://www.pnlg.it/003cons/2000cons.htm>
7. Brook R, Chassin M, Fink A, Solomon DH et al. A method for the detailed assessment of the appropriateness of medical technologies. *Int J Technol Assess Health Care* 1987; 2(1) 53-63.
8. Schweiger C, Mazzotta G, Rapezzi C, Grilli R (coordinatori). Indicazioni per l'uso appropriato della coronarografia e degli interventi di rivascolarizzazione coronarica. Roma, ottobre 2000. Disponibile sul sito: <http://www.pnlg.it/002coro/lg-coro1.htm>
9. Grilli R, Brescianini S, Lo Scalzo A, Amicosante V, Petricone G, Taroni F (a cura di). Rapido accesso alla diagnosi per il paziente con sospetta patologia oncologica. Roma, aprile 2000. Disponibile sul sito: <http://www.pnlg.it/001onco/lg-onco1.htm>
10. Liberati A, Sheldon TA, Banta HD. EUR-ASSESS Project Subgroup report on Methodology. Methodologica guidance for the conduct of health technology assessment. *Int J Technol Assess Health Care* 1997; 13: 186-219.
11. Grilli R, Penna A, Liberati A. *Migliorare la pratica clinica: come promuovere e implementare linee guida*. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 1995.

3

**I criteri per la scelta
degli argomenti**

3.1 Quali priorità?

Un programma che si pone l'obiettivo di migliorare l'appropriatezza degli interventi attraverso la produzione e l'implementazione di linee guida deve necessariamente operare scelte di priorità.¹⁻² Sono stati sviluppati diversi criteri per la valutazione della rilevanza clinico-epidemiologica di un problema, o l'impatto potenziale che il miglioramento dell'appropriatezza dei comportamenti professionali può avere sulla salute e sulla qualità dell'assistenza.

In questo breve capitolo vengono descritti i vari modelli e criteri per le definizioni delle priorità.

3.1.1 Il modello epidemiologico

In questo modello la priorità nella scelta degli argomenti dipende dal peso della malattia o della situazione sanitaria misurato in base all'incidenza della stessa o delle sue complicanze (morbilità e mortalità), alla disponibilità di interventi efficaci e infine all'incertezza documentata da ampia variabilità clinica.

I vantaggi di questo modello sono notevoli. E' una misurazione che si basa su dati rilevati in modo routinario, in larga parte disponibili e considerati oggettivi. Il concetto è semplice, intuitivo e accettato a livello internazionale.

Gli svantaggi sono legati alla concezione essenzialmente medica che sta alla base del modello e al quale sfuggono l'impatto sociale di questioni complesse e multifattoriali come la tossicodipendenza o di malattie croniche come la sclerosi multipla.

Il cancro della mammella e del colon per la patologia oncologica, l'asma e l'ipertensione per quella cronico-degenerativa rappresentano solo alcuni esempi di cause principali di morbilità e mortalità dell'adulto in cui sono state messe in rilievo inapproprietezza o sottoutilizzo di cure efficaci. L'uso di linee guida basate su prove potrebbe avere un grande impatto sul miglioramento dell'assistenza e sugli esiti in questo gruppo di pazienti.

3.1.2 Il modello della richiesta

Assegna maggior peso ai temi presenti sull'agenda dei pazienti/utenti, cioè all'insieme dei bisogni di informazione, e talvolta di rassicurazione, espressi dall'opinione pubblica, dalle associazioni dei malati e dai singoli pazienti. E' un modello di sicura popolarità e risponde sia al bisogno immediato degli utenti di avere maggiori conoscenze sia a quello di ricevere risposte appropriate. Gli svantaggi sono legati alla possibile natura transitoria della richiesta, spesso influenzata dai *mass media* e dalla conseguente funzione diseducativa rappresentata da questo approccio «reattivo».

Ogni anno viene per esempio posta una grande attenzione non solo al tema della prevenzione dell'influenza ma anche a quello della gestione dell'infezione acuta con una conseguente diffusione di consigli e raccomandazioni attraverso i *media* nazionali. Per

quanto la malattia, specialmente per i soggetti non a rischio e non candidati alla vaccinazione, sia sostanzialmente benigna, la pressione esercitata dal bisogno di informazioni sulle cure appropriate può giustificare la decisione di produrre una linea guida per utenti e medici curanti basata su prove di efficacia.

3.1.3 Il modello della disponibilità di prove di efficacia

Assegna la priorità a temi per i quali gli effetti degli interventi sono stati valutati con disponibilità di studi e dati. Una variante di questo modello è il *modello della qualità delle prove* nel quale si affianca alla disponibilità dei dati il criterio della loro qualità. La crescente attività di produzione di revisioni sistematiche ottenute con metodologie rigorose ed esplicite da parte di agenzie quali la Cochrane Collaboration sta aumentando l'interesse a considerare l'uso di questi strumenti come una strategia particolarmente efficiente per individuare basi scientifiche atte a orientare i comportamenti verso l'appropriatezza. Se applicato come modello principale di selezione potrebbe tuttavia portare alla scelta di argomenti di scarsa importanza per la comunità di riferimento. Inoltre, un obiettivo non secondario delle revisioni sistematiche per le linee guida è quello di individuare aree dove non sono disponibili prove scientifiche di buona qualità e orientare la ricerca futura su quegli aspetti rilevanti per la pratica clinica. Una conseguenza dell'applicazione prevalente di questo modello potrebbe anche essere quella di ancorare la produzione di linee guida alle conoscenze esistenti, rinunciando a influenzare i criteri di allocazione delle risorse per la ricerca verso aspetti importanti per la pratica.

3.1.4 Il modello economico

Secondo questa impostazione, in qualsiasi contesto decisionale vi è ristrettezza di risorse, pertanto la valutazione e le decisioni di utilizzo di queste comportano un costo (costo-opportunità) inteso come rinuncia di opportunità alternative, e un beneficio inteso come conseguenza positiva della decisione.

Un'ulteriore applicazione decisionale è quella della cosiddetta analisi marginale. Il fatto che in sanità i costi sono fissi e solo una minima parte di essi (i costi marginali) possono essere destinati a impieghi alternativi, comporta che alla loro utilizzazione corrispondano massimi benefici. Le analisi di tipo economico, in pratica, si propongono di sostenere le scelte attraverso l'adozione di criteri di valutazione espliciti e l'uso di dati il più possibile oggettivi e validi.

La produzione di raccomandazioni sull'uso di farmaci ipocolesterolemizzanti per la riduzione del rischio ischemico cardiovascolare rappresenta un esempio pertinente in cui, accanto alla valutazione dell'efficacia, l'analisi economica è particolarmente importante per l'individuazione dei candidati all'intervento e per le implicazioni che ne derivano in termini di risorse.

Qualsiasi *modello misto* condivide pregi e difetti dei singoli componenti.

3.1.5 La scelta del Programma nazionale per le linee guida

A livello nazionale il modello epidemiologico appare il più trasparente e, probabilmente, il più oggettivo dei modelli sin qui esaminati ed è proposto come il più importante criterio da adottare nella scelta degli argomenti. La produzione *ex novo* di linee guida comporta un notevole impegno di tempo e risorse. In un contesto locale o comunque di risorse limitate, il modello della disponibilità e qualità delle evidenze scientifiche potrebbe rappresentare, proprio per la sua efficienza, il modello più adeguato per avviare un programma di miglioramento dell'assistenza basato su prove che abbia un rapido impatto sulla pratica clinica.

L'applicazione dei diversi modelli, soprattutto epidemiologico ed economico, per la scelta degli argomenti oggetto delle linee guida presuppone l'acquisizione di dati correnti o raccolti *ad hoc* al fine di stimare indicatori per valutare l'importanza del tema e l'effetto dell'applicazione delle linee guida. I sistemi di sorveglianza correnti sono finalizzati a misurare lo stato di salute di una popolazione, i suoi determinanti e il loro andamento nel tempo.

Le principali categorie di indicatori che possono essere individuati per la valutazione della rilevanza del tema e il monitoraggio degli interventi in Italia sono schematicamente riassunti in:

- Fattori demografici e socio-economici
 - popolazione (popolazione totale, distribuzione per età, nati vivi, parità, età della madre, tassi di fertilità);
 - fattori socio-economici (istruzione, lavoro, condizioni abitative, immigrazione e distribuzione etnica).
- Stato di salute
 - mortalità (grezza, specifica e standardizzata);
 - morbilità specifica per malattia (malattie infettive soggette a notifica, sistemi di sorveglianza speciali per malattie a elevato impatto quali: tumori, epatiti virali acute, AIDS, malattie cardiovascolari, trapianti, malformazioni congenite, incidenti, infortuni domestici e sul lavoro).
- Determinanti di salute
 - sistemi di sorveglianza per la valutazione della prevalenza di fattori e comportamenti a rischio (obesità, basso peso alla nascita, stato nutrizionale, abitudine al fumo e abuso di sostanze stupefacenti, tossicodipendenza, alcol);
 - condizioni di vita e di lavoro.
- Interventi di prevenzione e cura
 - coperture vaccinali;
 - screening neonatali;
 - ricoveri ospedalieri (schede di dimissione ospedaliera e DRG);
 - uso di farmaci ed eventi avversi.

3.2 Note

1. Batista RN, Hodge MJ. Setting priorities and selecting topics for clinical practice guidelines. *CMAJ* 1995; 153: 1233-36.
2. Henshall C, Oortwijn W, Stevens A, Granados A, Banta D. Priority setting for health technology assessment. Theoretical considerations and practical approaches. Priority setting Subgroup of the EUR-ASSESS Project. *Int J Technol Assess Health Care* 1997; 13: 144-85.

4
**Metodologia
per produrre
raccomandazioni
basate sulle prove**

4.1 I requisiti metodologici essenziali

In questo capitolo vengono descritti i requisiti metodologici essenziali per la produzione di una linea guida¹⁻³:

1. La multidisciplinarietà
2. Le revisioni sistematiche della letteratura
3. La graduazione delle raccomandazioni (*grading*)
4. Gli indicatori di monitoraggio

4.2 La multidisciplinarietà

La necessità di coinvolgere un *gruppo multidisciplinare* di esperti nel gruppo di lavoro responsabile della produzione di raccomandazioni per la pratica clinica è stata confermata da una serie di studi empirici (per gli aspetti organizzativi della formazione del gruppo di lavoro multidisciplinare si rimanda all'Appendice I). Sul piano teorico la multidisciplinarietà (che è cosa diversa dalla multiprofessionalità) è necessaria per garantire:

- la valutazione dei benefici e degli effetti avversi degli interventi da parte di professionalità e punti di osservazione e valutazione diversi;
- l'integrazione della dimensione organizzativa, gestionale, etica ed economica accanto a quella dell'efficacia clinica;
- l'integrazione del punto di vista e dei valori degli utenti accanto a quello degli erogatori e degli amministratori.

Studi empirici hanno documentato che gruppi multiprofessionali tendono a dare valutazioni più conservative sulla indicazione all'uso di tecnologie o interventi sanitari rispetto a gruppi monospecialistici o monodisciplinari.

Se la multiprofessionalità della composizione dei *panel* responsabili di produrre raccomandazioni per la pratica clinica è in generale accettata in termini di principio, assai più critica è la realizzazione di una reale multidisciplinarietà operativa.

La partecipazione di pazienti e di altre figure non mediche può essere molto importante per portare all'interno del gruppo di lavoro prospettive diverse e per assicurare che le loro preoccupazioni e aspettative siano tenute in considerazione. La partecipazione dei pazienti o di loro rappresentanti è anche importante per il destino delle raccomandazioni, poiché una partecipazione e conoscenza attiva del contenuto delle raccomandazioni può essere importante nella fase di implementazione. E' assolutamente necessario peraltro tenere conto della necessità che la metodologia di lavoro garantisca che i membri del gruppo che hanno meno esperienza nella stesura delle linee guida (per esempio i rappresentanti dei pazienti) abbiano realmente la possibilità e la capacità di esprimere il loro punto di vista.

A questo scopo si devono sviluppare e sperimentare modalità innovative quali:

- attività di informazione e di *empowerment* dei rappresentanti dei cittadini/pazienti che devono partecipare ai gruppi di lavoro;
- aumento del numero di rappresentanti per categoria (se i rappresentanti di pazienti e di altre figure sono 2 o 3 invece di 1, la partecipazione può essere maggiore);
- articolazione maggiore del lavoro preparatorio utilizzando *focus group* di rappresentanti di specifiche categorie;
- previsione di sezioni specifiche del documento finale, contenenti le raccomandazioni, nel quale sono riportati i giudizi e le aspettative dei pazienti e delle altre categorie di soggetti rilevanti.

Da questo punto di vista, le conferenze di consenso – almeno nei casi in cui questo aspetto è stato considerato e valutato attentamente – sembrano finora aver offerto maggiori possibilità di partecipazione e consultazione.

4.3 Le revisioni sistematiche della letteratura

La grande quantità di pubblicazioni prodotte su uno stesso argomento, le carenze metodologiche di una parte importante delle ricerche condotte, i limiti del processo di *peer review* (revisione tra pari), la tendenza a pubblicare più frequentemente gli studi positivi di quelli negativi (nota come *publication bias*) insieme con la documentazione dei limiti del tradizionale processo di revisione della letteratura affidata agli esperti (le cosiddette *review* narrative o tradizionali), sono tutti motivi che hanno contribuito all'affermarsi del metodo e dei principi delle revisioni sistematiche (RS).

Negli ultimi dieci anni – in particolare grazie al contributo della Cochrane Collaboration – si sono affinati i metodi per realizzare RS e si sono accumulate conoscenze importanti sulle loro potenzialità e sui loro limiti.

Ma cosa è una RS e in che cosa differisce dalle revisioni tradizionali di letteratura?

Una revisione sistematica può essere definita come una «valutazione delle conoscenze disponibili su un determinato argomento nella quale tutti gli studi rilevanti sono identificati e valutati criticamente». Qualora la natura del quesito e la qualità dei dati lo consentano, a una RS si può associare una metanalisi, ovvero una sintesi quantitativa dell'effetto dell'intervento utilizzando tecniche statistiche appropriate a quantificare il contributo dei singoli studi senza annullare l'unicità delle caratteristiche di ciascuno.

Condizione essenziale per la realizzazione di una RS è che essa venga pianificata e condotta sulla base di un protocollo che prevede la definizione:

- dei quesiti;
- degli studi (cioè delle caratteristiche del loro disegno), dei soggetti/pazienti e degli interventi;

- degli esiti sulla base dei quali l'efficacia e la sicurezza degli interventi andrà misurata;
- delle strategie di ricerca dell'informazione;
- del modo in cui viene valutata la qualità metodologica (validità interna) e la completezza delle informazioni riportate (validità esterna).

La disponibilità di revisioni sistematiche ben condotte è condizione necessaria per la produzione di raccomandazioni per la pratica clinica. Come si è visto nel capitolo 2, è importante sia come elemento caratterizzante delle linee guida basate sulle prove di efficacia, sia come indicatore di validità di una conferenza di consenso o del processo di produzione di criteri di appropriatezza per una certa procedura/intervento.

4.4 La graduazione delle raccomandazioni (*grading*)

Definire il grado di validità delle informazioni scientifiche poste alla base di una serie di raccomandazioni e chiarire quanta importanza si attribuisce alla loro applicazione costituisce uno dei caratteri distintivi del processo di produzione di linee guida basate sulle prove di efficacia.

E' attualmente in corso un lavoro di valutazione critica e di sistematizzazione dei diversi metodi utilizzati da agenzie e gruppi internazionali (attualmente ne esistono oltre 10) da parte di un gruppo di lavoro della Cochrane Collaboration.

In attesa che sia reso disponibile un sistema unificato e condiviso riteniamo utile definire alcuni punti fermi che devono essere tenuti presenti nell'uso dei sistemi di *grading* sia per quanto riguarda la qualità delle prove (che verrà chiamato in italiano «livello delle prove» derivandolo dall'inglese dove il termine di riferimento è *levels of evidence*) sia per quanto riguarda la «forza delle raccomandazioni» che da esse possono essere derivate (in inglese il termine di riferimento è *strength of recommendations*).

Il livello di prova (LdP) si riferisce alla probabilità che un certo numero di conoscenze sia derivato da studi pianificati e condotti in modo tale da produrre informazioni valide e prive di errori sistematici.

La forza della raccomandazione (FdR) si riferisce invece alla probabilità che l'applicazione nella pratica di una raccomandazione determini un miglioramento dello stato di salute della popolazione, obiettivo cui la raccomandazione è rivolta.

La rilevanza delle decisioni (RdD) si riferisce infine a un indicatore che misura l'entità delle conseguenze prevedibili.

In altre parole, l'LdP dipende dalla certezza che si può avere dell'esattezza e della precisione circa l'effetto di un intervento, mentre la FdR riguarda il grado di convinzione con cui si ritiene che una certa raccomandazione debba essere implementata. E' chiaro quindi che il livello di prova condiziona – con intensità variabile a seconda del tipo e complessità

del quesito – ma non determina completamente la FdR. Quest’ultima, a sua volta, dipenderà dall’LdP quanto maggiore è la specificità del quesito e l’applicabilità diretta del disegno di studio del *trial* controllato e randomizzato (essendo il *trial* il livello apicale dei differenti sistemi di *grading* degli LdP).

Complessivamente, quindi, si può affermare che l’LdP dipende da:

- appropriatezza del disegno di studio utilizzato (qualità metodologica a priori);
- rigore e qualità di conduzione e analisi dello studio (controllo dell’errore sistematico);
- dimensione dell’effetto clinico/epidemiologico misurato (controllo dell’errore casuale);
- appropriatezza e rilevanza degli indicatori di esito utilizzati (rilevanza clinico-epidemiologica).

La FdR invece dipende da:

- valutazione complessiva dell’LdP secondo quanto sopra definito;
- valutazione della applicabilità dello specifico comportamento contenuto nella raccomandazione;
- tipo di difficoltà e barriere previste nell’applicazione della raccomandazione;
- accettabilità culturale e sociale della specifica raccomandazione.

La maggior parte dei sistemi di classificazione dei livelli di prova – anche perché sviluppati per valutare quesiti relativi all’efficacia degli interventi – considera come livello di prova più alto quello che deriva le informazioni da studi controllati randomizzati (talvolta introducendo sottoclassi in base al numero e alla dimensione degli studi) e come livello più basso le prove basate sulla opinione di esperti in assenza di dati empirici. Il numero di classi varia nei differenti sistemi con un *range* compreso tra 4 e 12.

Si va da sistemi di classificazione che fanno discendere in modo rigido la FdR dal relativo LdP (il sistema di *grading* dell’LdP e delle FdR utilizzato nelle linee guida scozzesi del SIGN – Scottish Intercollegiate Guideline Network – adotta questa filosofia) a sistemi nei quali, pur tenendo conto dell’LdP, la determinazione della FdR viene modulata considerando la complessità del quesito, l’effettiva possibilità di condurre studi randomizzati sull’argomento e la percezione socio-culturale del problema. In posizione per così dire intermedia tra questi due estremi si trovano sistemi di *grading* dell’LdP e della FdR che affiancano alla considerazione della validità a priori del disegno di studio la valutazione della precisione dei risultati e della omogeneità (coerenza) tra risultati di studi diversi.

Nell’Appendice 2 vengono presentati e commentati i sistemi di *grading* messi a punto da diversi organismi nazionali e internazionali:

- Canadian Task Force on the Periodic Health Examination e successivamente ripreso dalla US Preventive Task Force americana
- US Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ, già AHCPR)

- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN) scozzese
- Mc Master University
- Centre for evidence based medicine (CEBM) di Oxford
- Centro per la valutazione della efficacia della assistenza sanitaria (CeVEAS) di Modena
- American Heart Association (AHA)
- American Society of Clinical Oncology (ASCO).

Il Programma nazionale per le linee guida ha adottato il sistema di *grading* sviluppato dal CeVEAS di Modena riportato per esteso in Appendice 2.

4.5 Gli indicatori di monitoraggio

E' importante verificare nel tempo se almeno le principali raccomandazioni sono state effettivamente implementate, indipendentemente dall'approccio adottato per produrle, in modo da valutarne l'impatto (vedi 7.3). Per questo esse devono essere accompagnate dalla specificazione dei benefici attesi e da indicatori appropriati che permettano un'attività di *audit* clinico. Nel definire questi indicatori si deve tenere presente:

- la loro rilevanza clinico-epidemiologica;
- la rilevanza dell'indicatore per i professionisti che saranno chiamati ad applicare quella raccomandazione;
- la fattibilità dei cambiamenti (di tipo comportamentale, organizzativo eccetera) che sono richiesti per poter mettere in atto il comportamento raccomandato;
- la disponibilità di dati (meglio se correnti) per misurare l'indicatore prescelto.

Nell'Appendice 3 si riporta un esempio di raccomandazioni seguite dalla specificazione dei benefici attesi e dei relativi indicatori di monitoraggio.

4.6 Linee guida tra nuova produzione e adattamento

Il numero di linee guida disponibili nelle varie aree della medicina è in continua crescita. Questo fa sì che prima di imbarcarsi nella produzione di una linea guida ex-novo si debba attentamente considerare quali linee guida sono già disponibili su un determinato argomento, quale è la loro qualità e pertinenza rispetto alle necessità locali, o più generali, alle quali la disponibilità di una linea guida dovrebbe far fronte.

A livello internazionale sono state sviluppate «banche dati» di linee guida proprio allo scopo di rendere accessibili agli utilizzatori l'esistente, mentre a livello nazionale è stata realizzata dal CeVEAS di Modena, nell'ambito del progetto «percorsi diagnostico-

terapeutici», una banca dati di linee guida in italiano contenente una valutazione critica delle LG esaminate ed una sintesi conclusiva che riporta le principali raccomandazioni tratte dalle LG pubblicate.

Mentre si rimanda alla Appendice 3 per una presentazione più ampia della «banca dati» italiana sulle linee guida sviluppata nell'ambito del PNLG, tra le banche dati più accessibili ricordiamo quella americana (www.guideline.gov), quella canadese (www.cma.ca/cpgs) e quella neozelandese (www.nzgg.org.nz.library.cfm), oltre ai singoli siti di Agenzie internazionali (SIGN, www.sign.ac.uk; ANAES, www.anes.fr; per elenco completo vedi sito PNLG, www.pnlg.it) che elencano e spesso rendono disponibile *online* le linee guida da loro prodotte.

Premesso quindi che si raccomanda sempre di verificare la disponibilità di linee guida già esistenti prima di imbarcarsi nella produzione di una nuovi documenti, è comunque vero che una qualche forma di adattamento alla realtà alla quale la linea guida andrà applicata si rende quasi sempre necessaria.

Per questo motivo è utile raccomandare che anche nella fase di adattamento locale si proceda secondo le tappe già identificate per quanto riguarda la produzione *ex novo* rispettando in particolare il principio della interdisciplinarietà e l'osservanza generale dei criteri utilizzati per il *grading* e l'articolazione e definizione delle raccomandazioni. In particolare se si decide di procedere all'adattamento locale di una linea guida di cui si riconosce la validità metodologica originale. E' importante argomentare ed esplicitare sempre le ragioni di modifica e deviazione dalle raccomandazioni originarie.

4.7 Note

1. Jackson R, Feder G. Guidelines for clinical guidelines. *BMJ* 1998; 317: 427-28.
2. North of England Evidence-based Guidelines Development Project. Methods of developing guidelines for efficient drug use in primary care. *BMJ* 1998; 316: 1232-35.
3. Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J. Developing guidelines. *BMJ* 1999; 318: 593-96.

5
**Le dimensioni
economiche
ed etiche**

5.1 Introduzione

Diverse indagini mettono in luce che le linee guida sono spesso percepite dagli operatori come strumenti promossi dalle autorità sanitarie per contenere i costi dell'assistenza più che per migliorare l'efficacia e l'appropriatezza degli interventi.¹⁻²

Le linee guida, promuovendo l'uso appropriato degli interventi sanitari, possono essere uno strumento di contenimento di costi inappropriati, ma anche di identificazione di bisogni assistenziali non soddisfatti.³ La realtà assistenziale infatti presenta anche situazioni di mancata erogazione di cure necessarie⁴ specie con riferimento a gruppi socioeconomici di pazienti in posizione svantaggiata rispetto all'accessibilità ai servizi.⁵ Pertanto, la diffusione di linee guida, soprattutto se dirette ai medici di medicina generale e ai pazienti, può anche determinare un aumento al ricorso alle prestazioni sanitarie.⁶ In generale, quindi, anche se prevalentemente orientate all'appropriatezza clinica, le raccomandazioni non possono ignorare la valutazione dei benefici marginali rispetto all'unità di costo, scoraggiando l'uso di interventi con benefici troppo esigui rispetto alle risorse impiegate e quindi con un elevato costo/opportunità.

Rispetto a queste argomentazioni, sembra opportuno prendere in considerazione almeno tre aspetti, per i quali una valutazione degli aspetti economici appare importante:

- il costo legato alla elaborazione, alla diffusione e alla implementazione di una linea guida, come componente dei costi di iniziative di politica sanitaria volte a modificare la pratica clinica;
- l'inserimento, nella fase di elaborazione delle raccomandazioni, di riflessioni relative agli aspetti economici (tipicamente di costo-efficacia) ma anche organizzativi, così da coinvolgere una pluralità di punti di vista diversi;
- valutazione dell'impatto economico per il sistema sanitario in seguito all'implementazione di una linea guida.

5.1.1 Linee guida, prove scientifiche e valutazioni economiche

L'importanza di integrare le valutazioni cliniche con quelle economiche in una linea guida viene sottolineata in diversi documenti metodologici.⁷⁻⁸ Il Committee on Clinical Practice Guidelines statunitense raccomanda che ciascuna LG comprenda informazioni sull'impatto economico degli interventi sanitari e delle loro alternative.⁹ Tuttavia a tale riguardo si pongono almeno due questioni:

- Quale peso relativo assegnare all'impatto economico degli interventi rispetto alla loro efficacia e appropriatezza clinica?
- Come individuare ed eventualmente superare i problemi metodologici delle valutazioni economiche disponibili?

Rispetto al primo problema, ponendosi in un'ottica di razionalizzazione e non di razionamento, le valutazioni economiche dovrebbero servire a integrare quelle cliniche.

Un intervento sanitario dovrebbe essere senz'altro raccomandato quando il beneficio che ne deriva è evidente dal punto di vista scientifico e rilevante da quello clinico, a meno che tale beneficio (marginale) sia troppo piccolo rispetto alle risorse consumate, soprattutto nel caso esista una valida alternativa. In ogni caso, non sarebbe corretto utilizzare le linee guida per limitare o escludere interventi sicuramente efficaci e rilevanti a livello della popolazione, sulla base di considerazioni di costo-efficacia, soprattutto quando non esistano alternative paragonabili. Il discorso sarebbe naturalmente diverso se, a fronte di benefici non sufficientemente dimostrati, vi fossero dei costi rilevanti da sostenere: in casi come questo le analisi economiche possono fornire ulteriori elementi per sottolineare l'incongruenza di tali interventi rispetto a obiettivi di sanità pubblica. D'altra parte una adeguata considerazione degli aspetti economici nell'ambito della formulazione di raccomandazioni è anche fortemente dipendente dal soggetto produttore della linea guida: è certamente minore nelle linee guida prodotte dalle società scientifiche, più interessate agli aspetti puramente clinici, mentre è un aspetto rilevante nelle linee guida prodotte da istituzioni pubbliche.

Infine, la composizione stessa del gruppo che elabora la linea guida è un fattore determinante rispetto al grado di attenzione riservato agli aspetti diversi dalle evidenze di efficacia clinica; la presenza di pazienti, amministratori, economisti ed esperti di sanità pubblica favorisce l'ampliamento dei punti di vista e la differenziazione del peso dato ai singoli aspetti.

Per quanto riguarda la seconda questione, l'utilizzo (come anche la realizzazione *ex-novo*) di analisi economiche, emergono diversi problemi metodologici. Le valutazioni meno soggette a bias sono quelle basate sui risultati di studi controllati randomizzati (RCT). Tuttavia non sempre i risultati ottenuti in condizioni rigorosamente controllate (quali sono quelle di un RCT) sono trasferibili alla pratica assistenziale, soprattutto nella valutazione delle risorse consumate.⁸ La trasferibilità dei risultati è legata anche al contesto geografico e al differente valore monetario che le risorse consumate possono avere in diversi paesi. La disponibilità di dati sui volumi di risorse consumate piuttosto che sui costi sostenuti può permettere di superare questo problema, applicando i costi «locali» ai volumi di risorse.¹⁰

Si deve anche tenere in conto che non sempre gli estensori di una linea guida hanno a disposizione valutazioni economiche relative al problema specifico in esame e, quando presenti, la loro qualità metodologica è piuttosto scarsa, come dimostrano alcune revisioni sistematiche sull'argomento.¹¹⁻¹² A questo proposito, è interessante il documento metodologico della SIGN per cui «..l'economia sanitaria è ancora a un livello di sviluppo relativamente giovane e molti studi non raggiungono gli standard metodologici necessari per essere incorporati come evidenze di una LG...». Queste considerazioni mettono in luce il problema della qualità delle valutazioni economiche presenti in letteratura. Uno studio recente di valutazione delle revisioni sistematiche della qualità degli studi economici ha messo in luce gravi e diffuse lacune metodologiche.¹³

I lavori economici presenti in letteratura dovrebbero essere sempre analizzati attraverso griglie di valutazione standardizzate, quale per esempio quella prevista per gli studi pubblicati sul *British Medical Journal*.¹⁴⁻¹⁵

È comunque difficile valutare l'impatto complessivo di un intervento, che spesso non è univoco e determina benefici difficilmente quantificabili (i cosiddetti benefici «intangibili») anche utilizzando indicatori che considerino gli effetti sulla qualità della vita (Quality Adjusted Life Year, QALY).

L'insieme delle questioni sopra esposti determina in pratica una scarsa considerazione degli aspetti economici nella formulazione delle raccomandazioni.

Si segnala come esempio positivo la linea guida di recente pubblicazione dell'ACCP¹⁶ per la profilassi antitrombotica, che propone l'applicazione di un nuovo sistema di graduazione della forza delle raccomandazioni. Esso si basa non solo sulla qualità tecnica delle prove, ma anche sul rapporto tra i benefici da un lato, e i rischi e i costi dall'altro, aggiungendo ai tradizionali gradi A, B e C, il livello di certezza circa il rapporto costi/benefici (1 elevata certezza; 2 minor certezza).

Tra gli altri tentativi a livello internazionale, si segnala la teorizzazione da parte di Mason et al.⁸ delle linee guida *cost-effective*, in cui la forza della raccomandazioni viene definito anche sulla base dell'impatto sul consumo di risorse, applicando i risultati degli studi al contesto locale economico e organizzativo, sulla base di considerazioni di rilevanza delle informazioni e di possibilità di generalizzare le conclusioni.

5.1.2 Valutazione economica della produzione, diffusione e implementazione di una linea guida

Tra gli aspetti economici relativi all'uso delle linee guida, grande rilevanza ha la stima dell'impatto economico conseguente all'implementazione di questo strumento. Per produrre questa stima l'uso degli strumenti tradizionali di valutazione economica, come le analisi costo-efficacia, può risultare inappropriato. Infatti, il risultato di una analisi economica, il cosiddetto rapporto costo-efficacia, prevede il confronto fra i benefici incrementali delle alternative in esame e le risorse incrementali per ottenerli, dove i primi sono espressi in termini univoci come gli anni di vita salvati, gli eventi evitati eccetera. Le LG, invece, spesso prevedono non un unico risultato, bensì un insieme di cambiamenti clinico-organizzativi, che con maggiori difficoltà potrebbero essere riassunti in un unico indicatore (per esempio mortalità, morbilità, soddisfazione professionale degli operatori, miglioramento delle conoscenze professionali, soddisfazione dei pazienti).

Per superare queste problematiche è stato sviluppato un nuovo approccio *balance sheet*⁹ in cui i risultati non vengono espressi con un unico indicatore, ma sono presentati in termini di benefici per i pazienti, determinati dalla produzione e implementazione della LG, e di risorse impiegate in questo processo, senza una loro monetizzazione. Il ricorso a un dato monetario o altrimenti quantificabile avviene solo quando possibile, fa-

cilmente reperibile e significativo. In termini operativi si ottiene una lista di costi e benefici delle opzioni alternative in esame, che può essere usata volta per volta in modo flessibile come base per indagini più specifiche.

In generale, le risorse considerate nella fase di produzione e implementazione della LG riguardano i costi diretti (ricoveri, farmaci, visite eccetera) e indiretti (le perdite di produttività dei pazienti e dei *caregivers* legate a una certa patologia/intervento), oltre agli stessi costi di produzione e implementazione. Si ricorda che la scelta del punto di vista di una valutazione economica incide sulla identificazione dei costi da includere nel lavoro: quello del terzo pagante tiene conto solo dei costi diretti, mentre quello dei pazienti, il più completo, anche di quelli indiretti.

Infine, nella valutazione economica della LG dovranno anche essere tenuti in considerazione gli eventuali incentivi previsti sia per gli operatori che hanno aderito alle raccomandazioni della LG, sia per i partecipanti al gruppo di lavoro che ha sviluppato, diffuso e implementato il documento e che valuta nel tempo i cambiamenti ottenuti.

Nella produzione di linee guida la valutazione dei benefici rispetto alle risorse consumate può fornire informazioni utili ai decisori.

Analisi economiche possono essere effettuate a margine del processo di valutazione di impatto di una linea guida, considerando i costi di produzione e implementazione e i diversi esiti clinici e organizzativi – peraltro non facilmente rilevabili o riassumibili in indicatori specifici.

L'uso di analisi economiche nel processo di produzione di una linea guida deve essere limitato a studi che si rivelano soddisfacenti alla luce dei criteri di qualità del *British Medical Journal*, e con il vantaggio di mettere in evidenza valutazioni che potrebbero condizionare, in modo implicito, la formulazione delle raccomandazioni, e quindi rendendo tale processo più trasparente: inoltre possono fornire importanti elementi per valutare la sostenibilità economica organizzativa di un intervento sanitario – soprattutto a livello locale – per poterne efficacemente realizzare la messa in pratica.

5.2 Considerazioni di bioetica

Un quadro etico di riferimento delle linee guida è stato proposto da Beauchamps e Childress¹⁷ che, su questo tema, hanno sottolineato la presenza di una stretta connessione fra dibattito filosofico e realtà pratica. L'approccio fa riferimento a quattro principi fondamentali:

- principio di beneficenza;
- principio di non-maleficenza;
- principio di rispetto per l'autonomia;
- principio di giustizia.

L'etica costituisce una forte garanzia nei confronti di comportamenti opportunistici in

situazione di asimmetria di conoscenze come quelle che si delineano nel rapporto medico-paziente e, più in generale, in quello tra istituzione e cittadino. Le linee guida si trovano ad affrontare quotidianamente questioni etiche rilevanti legate alla natura stessa dell'attuale professione medica¹⁸ e a sue possibili distorsioni, come:

- il possibile conflitto tra le raccomandazioni desunte dalle linee guida con la libertà di cura rivendicata dal paziente da un lato, e la simmetrica libertà di terapia invocata dallo stesso Codice deontologico dei medici dall'altro;¹⁹
- la mancanza di comunicazione dei vari attori all'interno del contesto di cura;²⁰
- l'uso improprio della tecnologia, che porta sia alla spersonalizzazione del rapporto medico-paziente sia a un ingiustificato aumento delle spese;
- la richiesta infinita e distorta di cure da parte del paziente;
- l'influenza di interessi economici e di fattori di mercato che spesso trasformano le strutture di assistenza in imprese economiche a fini di lucro;
- i conflitti di interesse (vedi 5.3);
- la rappresentanza di tutti gli attori (specialisti, medici di medicina generale, infermieri, associazioni di pazienti, amministratori) nella stesura delle linee guida.

5.3 I conflitti di interesse

L'influenza e il peso del conflitto di interessi in campo medico è crescente oggetto di attenzione anche nella letteratura medica internazionale.²¹⁻²³ Numerosi studi hanno dimostrato l'esistenza di diversi tipi di influenze e di condizionamenti che possono alterare il comportamento di clinici e ricercatori e produrre distorsioni nella letteratura scientifica. I principali errori sistematici (*bias*) sono rappresentati da pubblicazioni multiple dei lavori più positivi²⁴⁻²⁶ e da distorsioni a favore degli studi non negativi finanziati dallo sponsor.²⁷⁻³⁰ Produrre raccomandazioni per la pratica clinica è un percorso particolarmente sensibile, e per la credibilità e il successo del Programma nazionale per le linee guida è essenziale osservare la massima trasparenza sia nell'area metodologica sia nella scelta di tutti gli attori coinvolti nel processo.

I potenziali conflitti di interesse sono molteplici e possono derivare:

- da condizionamenti economici (a causa di sponsorizzazioni improprie dell'industria per la produzione di linee guida o per la realizzazione di conferenze di consenso);
- da condizionamenti culturali e professionali (quando la promozione di una certa tecnologia o intervento è occasione di acquisizione di prestigio professionale e di categoria per gruppi o società scientifiche);
- da condizionamenti legati a necessità di contenimento dei costi (quando l'interpretazione delle prove scientifiche e le conseguenti raccomandazioni entrano in contrasto con le compatibilità economiche)

Si ritiene opportuno raccomandare, indipendentemente dal metodo di produzione utilizzato, la massima trasparenza nella esplicitazione:

- degli obiettivi delle raccomandazioni prodotte;
- dei criteri di scelta delle entità e dei membri coinvolti nei gruppi di lavoro e dei loro potenziali conflitti di interesse attribuibili a rapporti di consulenza o collaborazione con enti, gruppi o istituzioni che potrebbero beneficiare o essere danneggiati dal contenuto delle raccomandazioni;
- delle modalità di lavoro attraverso cui le raccomandazioni sono state prodotte documentando le fonti di informazione utilizzate, come sono state valutate eccetera;
- delle fonti di finanziamento per la produzione e disseminazione delle raccomandazioni.

La dichiarazione del conflitto di interessi per il Programma nazionale delle linee guida prevede per i singoli membri del *panel* la sottoscrizione di una dichiarazione che espliciti in maniera chiara il suo stato d'essere in termini di:

- apporto finanziario o di altro genere a supporto della ricerca;
- incarichi o rapporti finanziari con qualsiasi organizzazione o ente con interessi finanziari o in conflitto di interessi finanziari derivanti dall'argomento oggetto della linea guida o dalla documentazione discussa nella linea guida;
- presenza o assenza di interessi finanziari nella linea guida in questione.

Modulo per la dichiarazione di conflitto di interessi adottato dal PNLG

Dichiarazione di conflitto di interessi

Dichiaro che ogni e qualsiasi apporto finanziario o di altro genere a supporto della ricerca è chiaramente identificato nella linea guida.

Dichiaro che i miei incarichi o rapporti finanziari (per esempio: attività dipendente, consulenze occasionali o stabili, possesso di azioni o partecipazioni agli utili, finanziamenti o brevetti ottenuti o in via di ottenimento) con qualsiasi organizzazione o ente con interessi finanziari o in conflitto di interessi finanziari derivanti dall'argomento oggetto della linea guida o dalla documentazione discussa nella linea guida, vengono completamente esplicitati qui o in un allegato.

Dichiaro di non avere alcun interesse finanziario in questa linea guida.

Argomento della linea guida:

Firma

Data

Eventuali rapporti finanziari

5.4 Note

1. Grilli R, Penna A, Zola P, Liberati A. Physician's view of practice guidelines. *Soc Sci med* 1996; 43: 1283-87.
2. Formoso G, Liberati A, Magrini N. Practice guidelines: useful and «participative» method? Survey of Italian physicians by professional setting. *Arch Int Med* 2001; 161: 2037-42.
3. Burnand B. Clinical practice guidelines. A public health perspective. *European Journal of Public Health* 1999; 9:83-85.
4. Filardo G, Maggioni AP, Mura G, Valagussa F et al. The consequences of underuse of coronary revascularisation: results of a cohort study in Italy. *Europ Heart Journal* 2001; 22: 654-62.
5. Rapiti E, Perucci CA, Agabiti N et al. Socioeconomic inequalities in health care efficacy. Three examples in Lazio region. *Epidemiol Prev* 1999; 23: 153-60.
6. Katon W, Von Korff M, Lin E et al. Collaborative management to achieve treatment guidelines. Impact on depression in primary care. *JAMA* 1995; 273: 1026-31.
7. Cluzeau F, Littlejohns P, Grimshaw J, Feder G. *Appraisal instrument for clinical guidelines*. St George's Hospital Medical School, London, May 1997. (disponibile al sito: <http://www.sghms.ac.uk/phs/hceu/form.htm>).
8. Mason J et al. A framework for incorporating cost-effectiveness in evidence-based clinical practice guidelines. *Health Policy* 1999; 47: 37-52.
9. McIntosh E, Donaldson C, Ryan M. Recent advances in the methods of cost-benefit analysis in health care: matching the art to the science. *Pharmacoeconomics* 1999; 15: 357-67.
10. Aucott JN, Pelecanos E, Dombrowsky R et al. Implementation of local guidelines for cost-effective management of hypertension. A trial of the firm system. *J General Internal Medicine* 1996; 11: 139-46.
11. Barber JA, Thompson SG. Analysis and interpretation of cost data in randomised controlled trials: review of published studies. *BMJ* 1998; 317: 1195-200.
12. Hill SR, Mitchell AS, Henry DA. Problems with the interpretation of pharmacoeconomic analyses: a review of submissions to the Australian Pharmaceutical Benefits Scheme. *JAMA* 2000; 283: 2116-21.
13. Jefferson TO, Demicheli V, Vale L. The quality of systematic reviews of economic evaluations in healthcare. *JAMA* 2002 (in stampa).
14. Drummond MF, Jefferson TO. Guidelines for authors & peer reviewers of economic submissions to the BMJ. *BMJ* 1996; 313: 275-83.
15. Rennie D, Luft HS. Pharmacoeconomic analyses. Making them transparent, making them credible. *JAMA*, 2000; 283: 2158-60.
16. Guyatt G, Schunemann H, Cook D et al. Grades of recommendation for antithrombotic agents. *Chest* 2001; 119: 3S-7S.
17. Beauchamps TL, Childress JF. *Principles of Biomedical Ethics*. Oxford University Press 1994.
18. Helman CG. *Culture Health & Illness*. 3rd ed. Oxford: Butterworth-Heinemann, 1994

19. Santosuosso A. *Libertà di cura e libertà di terapia*. Roma: Pensiero Scientifico Editore, 1998
20. Moja E, Vegni E, *La visita medica centrata sul paziente*, Cortina editore, 2000.
21. Davidoff F, DeAngelis CD, Drazen JM, Hoey J, Hojgaard L, Horton R, Kotzin S, Nylenna M, Overbeke AJ, Sox HC, Sox HC, Van Der Weyden MB, Wilkes MS. Sponsorship, authorship, and accountability. *Ann Intern Med* 2001; 135: 463-66.
22. Papanikolaou GN, Ioannidis JP. Declaring competing interests. Types of competing interests would be of interest. *BMJ* 2001; 323: 1187-88.
23. Morin K, Rakatansky H, Riddick FA Jr, Morse LJ, O'Bannon JM 3rd, Goldrich MS, Ray P, Weiss M, Sade RM, Spillman MA. Managing conflicts of interest in the conduct of clinical trials. *JAMA* 2002; 287: 78-84.
24. Gotzsche PC. Reference bias in reports of drug trials. *BMJ* 1987;295(6599):654-56.
25. Huston P, Moher D. Redundancy, disaggregation, and the integrity of medical research. *Lancet* 1996; 347: 1024-26.
26. Tramer MR, Reynolds DJ, Moore RA, McQuay HJ. Impact of covert duplicate publication on meta-analysis: a case study. *BMJ* 1997; 315: 635-40.
27. Barnes DE, Bero LA. Why review articles on the health effects of passive smoking reach different conclusions. *JAMA* 1998; 279: 1566-70.
28. Stellfox HT, Chua G, O'Rourke K, Detsky AS. Conflicts of interests in the debate over calcium channels blockers. *N Engl J Med* 1998; 338: 101-06.
29. Dong BJ, Hauck WW, Gambertoglio JG, Gee L, White JR, Bubp JL, Greenspan FS. Bioequivalence of generic and brand-name levothyroxine products in the treatment of hypothyroidism. *JAMA* 1997; 277: 1205-13.
30. Rennie D. Thyroid storm. *JAMA* 1997; 277: 1238-43.

6

La presentazione e la disseminazione delle linee guida

6.1 La presentazione dei documenti

Poco si sa di quanto lo stile e la forma influenzino l'adesione alle linee guida. Una recente revisione sistematica della letteratura ha esaminato gli ostacoli che limitano la capacità dei medici di adeguarsi alle raccomandazioni cliniche, individuando diverse categorie di barriere. Tra queste vi sono quelle legate alle caratteristiche formali dei documenti, che vengono giudicati «non facili da usare», «confusi» o «inadatti». ¹ D'altra parte si ritiene che i clinici abbiano bisogno di linee guida che siano semplici, specifiche e facili da consultare. ²

L'autorevolezza e la chiarezza delle raccomandazioni e l'uso di un linguaggio non ambiguo e di termini ben definiti (anche attraverso un glossario) sono condizioni necessarie, ma probabilmente non sufficienti ad assicurare il successo di uno strumento che si propone di assistere e indirizzare le decisioni cliniche. Occorre anche che le raccomandazioni siano presentate in una forma che ne renda facile e rapida la consultazione, come pure l'apprendimento e la memorizzazione.

E' dunque opportuno definire la struttura generale dei documenti e le caratteristiche di forma e stile (dal punto di vista dei testi e della grafica) che dovrebbero essere rispettate in linea di principio, pur con le variazioni che potranno essere suggerite dalla specificità dei temi trattati.

La struttura e la forma più adatte dipendono dai destinatari, dallo scopo e dall'argomento delle raccomandazioni.

Ai clinici e ai pazienti interessa maggiormente la prospettiva dell'efficacia, che risponde ai quesiti nella forma in cui si pongono nella pratica clinica («Quali interventi sono indicati per un paziente con determinate caratteristiche?»). Le domande nella prospettiva dell'appropriatezza appartengono più spesso al quadro di riferimento dei tecnici specialisti di singole procedure («Per quali pazienti è indicato un determinato intervento?») e si prestano meno alle esigenze di multidisciplinarietà più volte richiamate. Lo stesso vale per le domande nella prospettiva organizzativa, che riguardano soprattutto i responsabili della gestione del Servizio sanitario nazionale ai suoi vari livelli.

Perciò in questo capitolo si definiscono soprattutto la struttura e la forma di linee guida centrate sulla dimensione dell'efficacia, nella convinzione che principi simili valgano, con poche variazioni, per documenti sull'appropriatezza e l'organizzazione.

Il titolo del documento dovrebbe indicarne il contenuto con la maggior precisione compatibile con la necessaria concisione: definire una classe di pazienti (in base alla patologia, all'età ed eventualmente ad altre caratteristiche) e l'ambito di interventi su cui si articolano le raccomandazioni. Per esempio: «Prevenzione dell'ictus» o «Terapia farmacologica della vasculopatia periferica».

Le categorie di pazienti e gli ambiti di intervento possono essere più o meno ampi. Un eccesso di genericità conduce alla produzione di documenti ipertrofici, ardui da con-

sultare e da ricordare. Per converso, un eccesso di specificità genera una polverizzazione di documenti, difficili da reperire al momento del bisogno.

Queste considerazioni devono concorrere a guidare la scelta degli argomenti anche se non vi sono dati empirici sulle dimensioni ottimali delle linee guida.

La struttura tipo della linea guida, insieme a considerazioni sulla grafica e sull'impaginazione e sulla valutazione della qualità espositiva (*check list*), viene descritta nel paragrafo 6.3. Essa fa riferimento a linee guida centrate su categorie elementari di pazienti, cioè non suddivisibili in sottoclassi nosologiche più omogenee (per esempio «angina da sforzo stabile», anziché «cardiopatía ischemica»). Documenti più ampi possono essere concepiti come insiemi di capitoli, ciascuno dotato della struttura standard, preceduti da un'introduzione generale che affronti i nodi decisionali e le raccomandazioni comuni. Una volta terminato il lavoro del gruppo multidisciplinare di esperti, il testo del documento, già articolato nelle diverse sezioni e dotato degli annessi previsti, dovrebbe essere sottoposto a una redazione finale da parte di professionisti editoriali specializzati e grafici, prima di essere pubblicato.

E' compito della redazione verificare che il documento abbia la struttura generale prevista e intervenire per conferire al testo alcune caratteristiche di stile che rendano uniforme tutta la produzione editoriale.

Questi interventi riguardano la correttezza lessicale, grammaticale e sintattica, la coerenza interna e la leggibilità del testo. Per quanto riguarda il lessico dovrà essere utilizzato il vocabolario di uso comune della lingua italiana, avendo cura per la precisione e per la chiarezza nella scelta dei vocaboli. Al lessico comune vanno aggiunti tutti i termini tecnici necessari per l'argomento specifico, ma vanno evitati quelli gergali, anche se di uso corrente. Un elenco condiviso di termini tecnici accettabili può essere SNOMED, un server terminologico generale per la medicina, che comprende la classificazione ICD9, oppure il prontuario farmaceutico per la specificazione dei principi attivi oppure ancora l'insieme delle parole chiave utilizzate in Medline, tradotte in italiano.

La redazione dovrebbe comunque garantire l'uniformità di uso dei termini tecnici all'interno di ogni singolo documento, producendo anche il glossario da allegare in appendice. E' buona regola anche ridurre al minimo indispensabile l'uso delle sigle. Queste ultime riducono la leggibilità del testo e ne ostacolano la comprensione da parte dei non specialisti e devono perciò essere usate con parsimonia, riservandole a locuzioni ripetitive di alta frequenza.

La redazione interviene pure sulla forma grammaticale e sintattica, non solo per correggere eventuali errori, ma anche per favorire la leggibilità e la chiarezza, secondo le raccomandazioni contenute in diversi manuali di stile. Si darà la preferenza a frasi brevi, semplici e lineari, ovvero si eviterà per quanto possibile gli incisi, le subordinate e le forme verbali implicite come il gerundio. Le raccomandazioni in particolare dovrebbe-

ro essere formulate, per quanto possibile, in forma attiva e affermativa, con il soggetto esplicito e con i verbi in modi e tempi semplici.

Un altro compito della redazione riguarda la verifica e l'applicazione delle norme di stile editoriale, che devono essere stabilite preliminarmente a cura della redazione per tutti i documenti.

6.1.1 Struttura

Dall'analisi di linee guida prodotte dalle più accreditate organizzazioni internazionali, emergono alcune indicazioni relative alla struttura del documento.

Il testo, per esempio, dovrebbe essere preceduto da alcune informazioni essenziali:

- l'indicazione degli autori delle raccomandazioni, con la specificazione della qualifica e del ruolo svolto nell'elaborazione;
- l'indicazione di eventuali finanziamenti;
- un'avvertenza («Note per gli utilizzatori», da ripetere sempre uguale) dove si riassume il significato delle linee guida nazionali. Nell'avvertenza si ricorda che le decisioni cliniche sul singolo paziente richiedono l'applicazione delle raccomandazioni, fondate sulle migliori prove scientifiche, alla luce dell'esperienza clinica e di tutte le circostanze di contesto.
- la data in cui il documento è stato redatto e, quando possibile, l'indicazione della durata di prevedibile validità, prima degli aggiornamenti.

Introduzione al documento. Il documento inizia con un'introduzione, nella quale si definiscono, con dettaglio maggiore rispetto a quello possibile nel titolo, l'argomento e l'ambito delle linee guida. Inoltre si definiscono gli scopi e i destinatari del documento e si argomenta la necessità delle raccomandazioni, documentando per quanto possibile la rilevanza del tema, la variabilità dei comportamenti clinici in materia e l'incidenza economica delle diverse decisioni. Le definizioni dei concetti presenti nell'introduzione e dei principali termini ricorrenti nel documento devono essere presentate in un glossario allegato in appendice, che comprenda anche la spiegazione delle sigle ritenute necessarie nel testo.

Corpo del documento. L'esposizione dovrebbe iniziare con una esplicita identificazione delle decisioni chiave che si pongono nella pratica clinica a proposito della categoria di pazienti e degli interventi in esame.

In molte condizioni cliniche i nodi decisionali sono numerosi, per cui la chiave di successo per produrre linee guida utilizzabili consiste nell'identificare le decisioni più rilevanti, in base alle possibili conseguenze che possono avere per i malati.

Altre decisioni (per esempio la scelta tra diversi principi attivi della stessa famiglia o tra diversi test di valutazione del rischio) devono comunque essere prese dal clinico, ma comportano conseguenze di minor peso: se vengono affrontate dalle linee guida, oc-

corre comunque indicare chiaramente (anche con artifici grafici), la diversa gerarchia di rilevanza rispetto alle decisioni principali.

A ogni snodo decisionale rilevante si associano le raccomandazioni che gli autori delle linee guida hanno formulato sulla base di una valutazione critica delle migliori prove empiriche disponibili. Ogni raccomandazione è accompagnata, per quanto possibile, da una esplicita formulazione del vantaggio atteso, in termini di miglioramento della prognosi o, in forma subordinata, di altri obiettivi intermedi.

Il risultato atteso deve essere presentato in una forma direttamente rilevante per il singolo paziente, ovvero in termini di benefici e rischi assoluti, e non relativi. Le formulazioni più appropriate a questo scopo utilizzano unità di misura come il numero di eventi per 100 pazienti trattati (o non trattati), o il numero di pazienti da trattare per evitare un evento (*number needed to treat*, NNT). Altre unità di misura pertinenti riguardano i rapporti di costo-efficacia delle diverse opzioni.

La forza delle raccomandazioni, graduata in classi, deve essere chiaramente indicata (anche con artifici grafici) come miglior stima della probabilità che l'applicazione della raccomandazione porti ai risultati attesi.

Nell'esposizione delle raccomandazioni, inoltre, deve essere esplicitato in quale modo è possibile tenere conto delle preferenze del paziente nella scelta tra diverse opzioni. Per esempio, potrebbe essere utile raccomandare il comportamento clinico appropriato nel caso che il paziente rifiuti la procedura di prima scelta (un intervento chirurgico di rivascolarizzazione coronarica, per esempio).

Inoltre è necessario affrontare, con una breve discussione, gli eventuali aspetti pratici (per esempio la disponibilità della radioterapia nella decisione sulla chirurgia della mammella) o di contesto che possono condizionare la decisione nel singolo caso concreto. Per finire, la sequenza delle decisioni chiave e delle relative raccomandazioni, con i relativi esiti attesi, deve poter essere riassunta in una *flowchart* o algoritmo informale. Si fornisce così un riassunto visivo del percorso decisionale nelle sue tappe principali, con l'indicazione chiara della rilevanza e della forza delle raccomandazioni.

Appendici al documento. Spesso sono necessari alcuni allegati per completare le informazioni contenute nel corpo del documento:

- Sintesi delle informazioni scientifiche: per ogni decisione chiave gli utilizzatori devono trovare riassunte (anche con l'uso di tabelle) le migliori prove empiriche disponibili, con i riferimenti bibliografici e con i loro livelli di qualità, che costituiscono la base per graduare la forza delle raccomandazioni.
- Suggerimenti per l'individuazione di indicatori: gli utilizzatori devono poter derivare dalle raccomandazioni alcuni strumenti per valutare le proprie prestazioni, in termini di processi o di esiti.
- Suggerimenti per studi pilota: l'applicabilità e gli effetti delle linee guida dovranno

essere verificati preliminarmente attraverso esperienze pilota locali, il cui disegno generale può essere indicato nel documento nazionale.

- Raccomandazioni per la ricerca: le aree grigie, per le quali le prove di efficacia risultano assenti o insoddisfacenti, sono argomenti su cui è possibile raccomandare la programmazione di futuri progetti di ricerca.
- Messaggi chiave per i pazienti: la sintesi dei contenuti più rilevanti dal punto di vista dei pazienti costituisce la base per elaborare materiale destinato a tali interlocutori.
- Messaggi chiave per il medico pratico: una sintesi dei contenuti più rilevanti dal punto di vista pratico per il medico di medicina generale o per il medico ospedaliero non specialista della materia può essere utile come promemoria di consultazione rapida, per le decisioni da prendere al livello delle cure primarie.
- Glossario: contenente la definizione dei termini tecnici e delle (poche) sigle ricorrenti nel documento.

6.1.2 Grafica e impaginazione

I più importanti esempi di linee guida dispongono anche di un progetto grafico uniforme per i documenti, che comprende i seguenti elementi:

- logo del programma;
- formato e gabbia delle pagine;
- gerarchia dei titoli per le sezioni, i capitoli e i paragrafi;
- uso dei caratteri, dei corpi e dei caratteri speciali (grassetti e corsivi);
- simboli grafici per rendere evidenti i gradi di rilevanza e forza delle raccomandazioni;
- formato per le tabelle, gli schemi riassuntivi e gli algoritmi.

6.2 La disseminazione dei documenti

Per essere utilizzate meglio, le linee guida devono essere presentate in diversi modi, che ne esaltino da un lato l'aspetto formativo-esplicativo, dall'altro la semplicità di utilizzo, anche prevedendo la varietà dei possibili utenti. I documenti devono essere duttili, devono poter essere aggiornati velocemente in funzione della rapida evoluzione delle conoscenze e di facilitarne l'utilizzo nella specifica condizione di lavoro dell'utente. Possono essere quindi considerati diversi modi e tecnologie di presentazione e diffusione, adeguati alle singole condizioni. Pur non rispecchiando appieno le caratteristiche di immediatezza che le linee guida hanno, la redazione di un volume di testo di concezione tradizionale appare indispensabile. Questa versione, infatti, non contiene solo le raccomandazioni e i suggerimenti delle linee guida, ma anche la presentazione del processo decisionale da cui esse sono scaturite e la necessaria bibliografia. Gli aspetti culturali e formativi, che tradizionalmente giustificano questa modalità di presentazione, fanno delle

linee guida sull'argomento in questione un vero e proprio testo di studio aggiornato.

L'opuscolo è il supporto più adeguato alla presentazione, su carta, di linee guida. Per essere facilmente consultato è opportuno che non superi le 60 pagine e abbia un formato tascabile. Sono auspicabili pagine o bordi colorati, che ne delimitino le varie sezioni.

Un pieghevole, di dimensioni ridotte, contenente una estrema sintesi del lavoro, costituisce un metodo di presentazione molto gradito, soprattutto dai medici di medicina generale. Questo formato, tuttavia, dovrebbe sempre essere integrato dal volume completo, in quanto, a volte, la concisione delle frasi e la selezione di alcuni aspetti del tema oggetto della linea guida potrebbero dare origine a uno strumento eccessivamente ridotto.

Il pieghevole, comunque, costituisce un mezzo molto valido per estrapolare alcune raccomandazioni, indirizzate a specifici utilizzatori e per creare del materiale di informazione sanitaria da distribuire a cittadini o pazienti.

Un modo, graficamente molto gradevole, di rappresentare opportuni suggerimenti in presenza di determinati argomenti, sono i diagrammi di flusso o *flowchart*, serie di affermazioni a cascata, che si susseguono, secondo un filo logico, esprimendo un algoritmo decisionale basato su variabili categoriche, del tipo sì/no, vero/falso, lieve/medio/grave. Graficamente esse possono essere riportate in un poster da appendere in studio oppure in fogli plastificati, da tenere sulla scrivania. Questi strumenti, poi, costituiscono l'anello di congiunzione fra supporti cartacei e informatici, in quanto gli algoritmi che ne sono alla base possono essere ben rappresentati all'interno di un sistema computerizzato per fornire suggerimenti in tempo reale.

Se è vero che, a giudizio degli esperti, già dal 2003, le riviste mediche su carta saranno completamente sostituite dalla loro versione *on line*, anche la presentazione delle linee guida non può esimersi da questa irreversibile trasformazione. Gli aspetti positivi di questa evoluzione sono evidenti, sia in fase di costruzione e sviluppo delle raccomandazioni (siti internet che permettano una discussione a distanza fra gli esperti), che in fase di diffusione, applicazione e implementazione, con le opportunità di interazione (forum di valutazione, collegamenti ipertestuali), che la messa in rete offre. Bisogna ricordare però che l'informazione in internet non è un bene durevole: anche per questo canale sono indispensabili continui aggiornamenti.

Altra evoluzione, ormai molto diffusa in alternativa al supporto cartaceo, è la tecnologia di lettura di dati digitalizzati con il laser. I CD-ROM e i DVD possono contenere testi completi, versioni ridotte, filmati, registrazioni audio, animazioni grafiche, biblioteche di articoli e altro, il tutto nello spazio di una sottile lamina di metallo, di 12 cm di diametro. Se si pensa alla quantità annuale di materiale cartaceo di supporto alle linee guida prodotte solo nel nostro paese, il paragone appare improponibile.

Le raccomandazioni potrebbero essere presentate come set di diapositive. In verità, questo formato è più utile per la parte formativa e culturale, insita nella linea guida.

Videocassette per l'esplicitazione di alcune manovre, difficilmente spiegabili con un testo,

possono costituire il supporto ideale per la diffusione di alcuni aspetti di linee guida. Le tecnologie dell'informazione e della comunicazione possono essere di ausilio in tutti i momenti del ciclo di vita di una linea guida. La presentazione digitale, però, rispetto a quella cartacea, consente di:

- rappresentare un *iper-flowchart* che, come un ipertesto, può essere navigato, può essere personalizzato e rimandare, ove possibile, alle diverse versioni della linea guida (per esempio, quella per il medico e quella per il paziente), a seconda della tipologia di utente collegato;
- rappresentare in modo compatto la forza della raccomandazione e la rilevanza delle decisioni (per esempio usando simboli convenuti, con colori diversi, collegati a riferimenti bibliografici o a stralci di testo);
- integrare dizionari di termini standardizzati o glossari.

Oltre ai vantaggi sopra indicati, il formalismo informatizzato facilita la distribuzione e l'utilizzo della linea guida poiché consente, laddove esiste una cartella clinica elettronica, di collegare la linea guida ai dati del paziente, e di offrire quindi, in tempo reale, un supporto decisionale all'utente. I suggerimenti in tempo reale sono utili anche per verificare l'aderenza alla linea guida. Infatti il medico utente può accettare il suggerimento, e quindi eseguire l'azione, oppure rifiutarlo dandone una motivazione. In ogni momento l'utente può vedere quale porzione della linea guida è stata già applicata per il singolo paziente e cosa resta da fare. L'analisi delle azioni effettivamente eseguite e delle motivazioni per le azioni non eseguite costituisce un ottimo *feedback* per il miglioramento dell'implementazione.

Infine, occorre sfruttare le tecnologie dell'informazione e della comunicazione per la *gestione del servizio* di mantenimento e distribuzione delle linee guida. A tal scopo esiste già un sito Internet all'indirizzo www.pnlg.it, per la gestione di un archivio di linee guida rappresentate in modo omogeneo. Questa soluzione offre numerosi vantaggi.

Le linee guida devono essere rivedute ed eventualmente corrette con scadenza periodica; il metodo di distribuzione elettronico garantisce che i medici utenti stiano sempre usando la versione più aggiornata.

Un archivio elettronico di linee guida può essere interrogato secondo vari parametri di ricerca, in modo che un potenziale utente possa sapere quali sono le linee guida su un determinato argomento, oppure per una determinata sottopopolazione.

6.3 Valutazione della qualità espositiva (*check-list*)

La seguente scheda presenta una possibile *check-list* da utilizzare per la valutazione di una linea guida. Essa tiene conto di aspetti quantitativi e qualitativi e presenta indicazioni circa eventuali «punteggi» per la valutazione del singolo punto.

**Maneggevolezza del documento
(range per numero di raccomandazioni chiave)**

- alta < 8
- media 8-12
- bassa > 12

Specificità/genericità (valutazione qualitativa)

- categoria omogenea (per esempio: angina stabile da sforzo; piede diabetico)
- piccolo insieme di categorie omogenee (meno di 4) (per esempio: angina pectoris; complicanze microvascolari del diabete)
- categoria ampia (per esempio: cardiopatia ischemica; diabete di tipo II)

**Indicazione di: autori, finanziamenti,
data di emissione, data di aggiornamento**

- sì, no

Indicazione di: scopi, destinatari

- sì, no

Sintesi delle informazioni scientifiche

- classificazione di qualità sì, no

Sintesi delle raccomandazioni

- classificazione di forza sì, no
- classificazione di rilevanza sì, no
- indicazione dei vantaggi attesi sì, no
- unità di misura assolute sì, no
- ruolo delle preferenze del paziente sì, no

**Flowchart o altri riassunti delle
raccomandazioni chiave**

- sì, no

Messaggi chiave

- per i pazienti sì, no
- per il medico pratico sì, no
- per l'organizzazione dell'assistenza sì, no

**Glossario dei termini
e delle sigle**

- sì, no

**Linguaggio e veste grafica
(valutazione da + a +++)**

- chiarezza
- semplicità
- facilità di consultazione

6.4 Note

1. Cabana M, *et al.* Why don't physicians follow clinical practice guidelines? *JAMA* 1999; 282: 1458-65.
2. Jackson R, Feder G. Guidelines for clinical guidelines. *BMJ* 1998; 317: 427-28.

7

Le fasi del processo di implementazione

7.1 Implementazione e adattamento locale

Le linee guida sono uno degli interventi della politica del Servizio sanitario nazionale per la promozione della efficacia e della appropriatezza clinica, nell'ambito dei rapporti tra i diversi livelli decisionali di governo del SSN: governo centrale, regioni, aziende. L'implementazione consiste nell'introdurre nella pratica corrente le linee guida utilizzando strategie di intervento appropriate, atte cioè a favorirne l'utilizzo e a rimuovere i fattori di ostacolo al cambiamento.¹

7.1.1 Fattori che facilitano, fattori che ostacolano

Un obiettivo non secondario raggiunto attraverso l'implementazione è quello di superare barriere di tipo strutturale e organizzativo che sono spesso fonte di disuguaglianza nell'accesso agli interventi sanitari.

Implementazione significa anche agire attivamente rispetto alla soluzione di un problema; esistono prove scientifiche che indicano che non basta semplicemente presentare e diffondere le linee guida; è necessario che queste entrino nella pratica clinica e siano radicate in un sistema culturale di cambiamento complessivo volto a un'assistenza migliore e più efficace.

Viene spesso sottolineato il fatto che gli ostacoli all'utilizzo delle linee guida nella pratica medica sono culturali e comportamentali, mentre è indubbio che esistono impedimenti strutturali e organizzativi altrettanto rilevanti. Clinici favorevoli ad applicare linee guida potrebbero essere demotivati se non addirittura scoraggiati dall'ambiente di lavoro che non offre loro un adeguato supporto.

Tra i fattori che inducono il clinico a modificare i propri comportamenti attraverso l'applicazione di linee guida per uno specifico quesito e che guidano il processo di cambiamento, sono stati individuati:

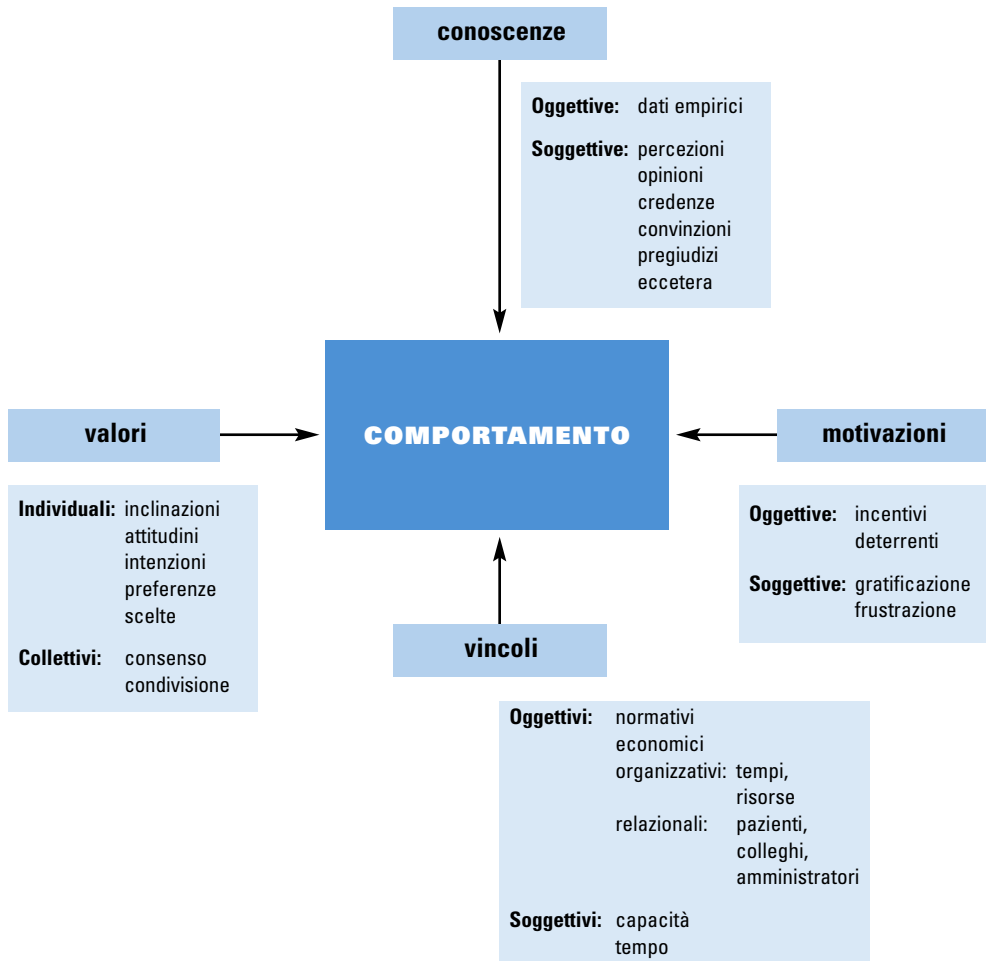
- fattori strutturali;
- fattori organizzativi;
- fattori legati ad abitudini consolidate tra gli stessi operatori;
- fattori individuali legati alle conoscenze, agli atteggiamenti e alla pratica;
- fattori relativi all'interazione medico-paziente legati prevalentemente a carenze di comunicazione o aspettative del paziente.

Alcuni fattori individuati, che ostacolano l'implementazione delle linee guida, sono relativi alle barriere esterne (caratteristiche dei pazienti, tempi stretti, mancanza di risorse, vincoli organizzativi, nessun incentivo), altri riguardano invece gli atteggiamenti e il comportamento dei singoli operatori.

Anche un'informazione carente o distorta può impedire l'adesione alle raccomandazioni: il modo di diffondere e disseminare il contenuto delle linee guida può influenzare

la loro applicazione. Inoltre non è infrequente una certa inerzia, una incapacità a cambiare le proprie abitudini ormai consolidate da anni di pratica professionale.

Come già messo in evidenza da esperienze in altri paesi europei, è necessario comprendere i fattori locali che possono influenzare il processo di cambiamento e coinvolgere tutti i futuri utilizzatori e beneficiari delle linee guida. Ci si riferisce in particolare ai manager o ai decisori nelle strutture sanitarie che hanno un ruolo attivo di promozione dell'efficacia clinica e dello sviluppo professionale attraverso la creazione di gruppi particolarmente competenti e attenti allo sviluppo della *Evidence Based Medicine* (EBM).



7.1.2 Le strategie di intervento

E' possibile distinguere gli interventi di tipo generale che attengono alla struttura, all'organizzazione, alle risorse impiegate e interventi rivolti alle singole professionalità in ambito sanitario.

Nell'implementare su scala locale le linee guida prodotte è necessario che siano coinvolte non solo le figure professionali più direttamente interessate, ma che le raccomandazioni seguano l'intero percorso dell'assistenza, dai medici di base agli specialisti e ai medici ospedalieri.

7.1.3 Gli interventi professionali

Una recente revisione sistematica degli interventi di formazione permanente e di miglioramento dell'appropriatezza ha identificato tre gruppi di interventi *efficaci, probabilmente efficaci e inefficaci*:²

Interventi efficaci:

- formazione tramite *outreach visits*;
- *reminders* (manuale o computerizzato);
- interventi multipli (una combinazione che include due o più dei seguenti: *audit e feedback, reminders, processi di consenso locali, marketing*);
- incontri formativi interattivi.

Interventi probabilmente efficaci:

- *audit e feedback*;
- uso di *opinion leader* locali (clinici riconosciuti dai colleghi come autorevoli o influenti);
- processi di consenso locali;
- interventi mediati dai pazienti.

Interventi inefficaci:

- materiali formativi (distribuzione delle raccomandazioni, materiali audiovisivi e pubblicazioni elettroniche);
- incontri formativi didattici (come le lezioni frontali).

Lo sviluppo di nuove tecnologie applicate alla diffusione dell'informazione potrebbe rivelarsi in prospettiva importante nel migliorare l'accesso alle prove scientifiche e quindi potrebbe influenzare positivamente i comportamenti.

Il ruolo di persone considerate autorevoli (*opinion leader*), nonché l'appoggio e l'avallo di gruppi professionali, non solo a livello centrale (rappresentanti di agenzie o istituzioni nazionali), ma anche di gruppi direttamente coinvolti nell'adattamento locale di

linee guida, presenta delle grandi potenzialità solo se armonizzato in una strategia complessiva di implementazione più ampia.

Le visite di facilitatori (*outreach visit*), strategia assimilabile al modello utilizzato dalle case farmaceutiche, attraverso professionisti con *training* specifici che incontrano nel loro *setting* clinico gli operatori dando loro informazioni sull'applicazione di linee guida nell'intento di cambiare la pratica clinica, è uno dei metodi utilizzati soprattutto per modificare il comportamento relativo alla pratica prescrittiva ed è ritenuto di elevata efficacia. Seminari e conferenze che non abbiano una partecipazione attiva hanno un impatto quasi nullo. E' quindi necessario progettare questi interventi sulla base di principi dell'*adult learning*, attraverso programmi di formazione permanente per i medici; secondo tale metodo l'apprendimento è più efficace se si parte da problemi concreti e se viene riconosciuta l'utilità del percorso formativo rispetto al proprio contesto (per esempio a partire dalla discussione di casi clinici paradigmatici).

L'utilizzo di promemoria per i medici attraverso schede e *flowchart* è un efficace strumento di rinforzo.

Audit clinico e *feedback* costituiscono un sistema di monitoraggio di comportamenti professionali che ha lo scopo di migliorare la pratica clinica degli operatori considerati collettivamente, su obiettivi specifici. Si è dimostrato efficace nel ridurre i comportamenti inappropriati. L'efficacia sembra essere variabile e più utile per prescrizioni e uso di test diagnostici.

Strategie integrate di intervento: programmi formativi che usano due o più interventi sembrano avere un impatto maggiore rispetto agli interventi singoli. Per esempio, a una prima fase di diffusione delle linee guida, seguono incontri con *opinion leader* per la discussione dei punti critici e casi esemplari e un terzo intervento costituito dalla distribuzione di documentazione in diversi formati (opuscoli, dépliant, schede) per meglio guidare il percorso dell'operatore.

Accanto a interventi rivolti individualmente agli operatori, sono quasi sempre necessari interventi strutturali e organizzativi, quali per esempio una rimodulazione dei ruoli e delle competenze professionali necessarie alla gestione del problema, introduzione di nuove tecnologie non previste, modifica di percorsi diagnostico-terapeutici.

Gli interventi specifici sopra descritti devono necessariamente essere applicati in un contesto generale che incentiva l'attività verso l'appropriatezza (economici, opportunità formative, redistribuzione delle risorse).

SCHEMA DEI PASSAGGI ESSENZIALI ALLA IMPLEMENTAZIONE DELLE LINEE GUIDA

- Formazione di un gruppo multidisciplinare rappresentativo delle professionalità coinvolte nell'applicazione della linea guida; è opportuna la presenza di un facilitatore.
- Identificazione dei cambiamenti necessari attraverso il monitoraggio della pratica clinica corrente. E' necessario analizzare il contesto considerando le persone, i sistemi, le strutture, le influenze esterne e interne. Attraverso questo processo sarà possibile identificare i fattori ostacolanti o favorenti l'implementazione.
- Preparazione delle persone e del contesto. E' importante assicurarsi che i professionisti siano ricettivi, con un atteggiamento positivo e che abbiano le necessarie competenze per svolgere le procedure. Sono necessari tempo, entusiasmo e impegno, insieme a una buona comunicazione e supporto fattivo. E' inoltre importante coinvolgere i gruppi di pazienti che influenzano le modalità di applicazione nel contesto locale; è importante tener conto delle loro preferenze e punti di vista. Potrebbe essere importante acquisire nuove attrezzature o cambiare modalità di accesso ai servizi. Potrebbe essere utile l'adozione di promemoria in diversi formati.
- Scelta delle tecniche di implementazione da usare per promuovere l'uso delle linee guida nella pratica. Si dovrebbe tener conto delle potenziali barriere già identificate e usare le strategie di dimostrata efficacia.
- Azione collettiva e coordinata. Richiede che tutti siano d'accordo sugli obiettivi e l'adozione di un calendario che identifichi le scadenze per le azioni programmate lungo il percorso.
- Valutazione del progresso attraverso un monitoraggio regolare e revisione della procedura con un sistema di *feedback* insieme al gruppo. E' importante premiare il raggiungimento dell'obiettivo. I programmi possono essere modificati alla luce di difficoltà impreviste durante il processo di implementazione. E' sempre importante riconoscere il progresso compiuto, anche per piccoli passi, volto al miglioramento dell'assistenza.

7.2 L'aggiornamento

Per quanto riguarda l'aggiornamento, ogni documento di raccomandazioni dovrebbe specificare una data entro la quale il documento stesso dovrebbe essere oggetto di ri-analisi e valutazione alla luce di nuove informazioni nel frattempo divenute disponibili. Oltre a incorporare eventuali nuove informazioni, il processo periodico di revisione potrebbe permettere l'aggiunta di una nuova sezione precedentemente non considerata e la modifica di specifici indicatori di monitoraggio e, infine, l'ulteriore rifinitura di un aspetto problematico e controverso del documento.

Nel momento di affrontare la revisione di un documento di raccomandazioni possono verificarsi tre possibilità:

- il documento sia diventato del tutto obsoleto e debba essere completamente riconsiderato;

- il documento necessita solo di minori aggiustamenti che possono essere apportati dai responsabili della iniziale produzione con la sola consultazione esterna degli esperti originariamente coinvolti;
- il problema che aveva originato la produzione di raccomandazioni si sia di fatto risolto e che pertanto non vi sia più necessità della implementazione di specifiche raccomandazioni.

7.3 La valutazione

L'impatto e l'applicabilità nella pratica delle linee guida cliniche e organizzative devono essere sottoposti a una verifica a partire dalla valutazione degli indicatori di monitoraggio utilizzati. In questo modo si misurano gli effetti sul campo in termini di accettabilità e praticabilità da parte di operatori e pazienti, oltre che di compatibilità con gli assetti organizzativi e gestionali dei servizi.³

Già nella fase di produzione del documento devono essere identificate le raccomandazioni principali e definiti appropriati indicatori di monitoraggio (vedi capitolo 4.5). Questi indicatori devono riguardare aspetti chiave del processo assistenziale e, laddove possibile, riferirsi anche a esiti clinici e psicosociali rilevanti per i pazienti.

La possibilità di realizzare un processo continuo di *audit* e di restituzione delle informazioni relative alla effettiva adozione delle raccomandazioni è strettamente funzionale alla disponibilità di un buon sistema informativo corrente sulla attività clinica e i profili di attività. Questo rappresenta nel panorama italiano un ostacolo maggiore alle attività di *audit* ed è verosimilmente un fattore di ostacolo importante anche all'implementazione di linee guida.

Nell'ambito del PNLG viene attribuita particolare rilevanza alla valutazione di impatto sulla realtà clinica. Il Programma nazionale prevede tre distinti livelli di valutazione, corrispondenti ai tre diversi livelli decisionali e di applicazione delle linee guida:

- valutazione a livello regionale;
- valutazione a livello aziendale;
- valutazione a livello di singoli servizi.

La valutazione a livello regionale sarà realizzata sottoponendo il contenuto delle linee guida all'esame delle Regioni al fine di ottenere un primo giudizio sul grado di compatibilità con i rispettivi contesti organizzativi, sulle possibili modalità di applicazione nei contesti aziendali, attraverso la traduzione in percorsi diagnostico-terapeutici. Verrà infatti posta particolare attenzione al problema di raggiungere una adeguata standardizzazione delle modalità di definizione dei percorsi e di rilevazione degli indicatori.

TERAPIA CHIRURGICA

DEFINIZIONE

Scopo del trattamento chirurgico dei tumori infiltranti della mammella è il controllo locale della malattia nella speranza che ciò si traduca nella sua definitiva eradicazione. Il trattamento comprende la rimozione completa del tumore e la asportazione dei linfonodi ascellari omolaterali.

L'intervento chirurgico dovrebbe essere eseguito entro 15 giorni dalla diagnosi definitiva.

(Raccomandazione B, basata su prove di tipo VI)

Nelle pazienti con tumore primario di dimensioni inferiori a 3 cm il medico deve informare la paziente che l'intervento di mastectomia e quello di chirurgia conservativa con radioterapia forniscono analoghi risultati in termini di sopravvivenza globale.

(Raccomandazione A, basata su prove di tipo I)

Interventi mutilanti come mastectomia radicale secondo Halsted e allargata o superallargata, non devono essere eseguiti.

(Raccomandazione E, basata su prove di tipo I)

L'asportazione del tumore deve essere sempre radicale. **(Raccomandazione A, basata su prove di tipo III)**

Se la paziente è stata trattata con chirurgia conservativa e il tumore infiltra i margini, o è in stretta prossimità degli stessi, dovrebbe essere considerato un secondo intervento per garantire la radicalità chirurgica.

(Raccomandazione B, basata su prove di tipo III)

Nei casi in cui l'unico criterio indicativo per la mastectomia sia rappresentato dalle dimensioni, il medico dovrebbe informare la paziente della possibilità di eseguire un trattamento di chemioterapia primaria (o neo-adiuvante).

(Raccomandazione B, basata su prove di tipo II)

Nelle forme localmente avanzate e nelle forme infiammatorie (T4 o N2), il primo approccio terapeutico dovrebbe essere sempre chemioterapico riservando il trattamento locale a fasi successive.

(Raccomandazione B, basata su prove di tipo III)

Per poter definire correttamente lo stadio di malattia deve essere eseguito l'esame dei linfonodi del cavo ascellare.

(Raccomandazione A, basata su prove di tipo II)

Dovrebbero essere valutati i tre livelli linfonodali con l'intento di ottenere almeno dieci linfonodi.

(Raccomandazione B, basata su prove di tipo V)

La tecnica del «linfonodo sentinella» non deve essere eseguita se non in studi clinici documentati con protocolli scritti.

(Raccomandazione E, basata su prove di tipo VI)

BENEFICI ATTESI

Riduzione del numero di interventi conservativi o radicali inappropriati.

Contenimento del tasso di recidive locali entro il 5% a 10 anni.

Riduzione del numero di re-interventi per margini infiltrati.

Maggiore coinvolgimento della paziente nella decisione relativa al tipo di intervento chirurgico da effettuare.

INDICATORI DI MONITORAGGIO E VALUTAZIONE

Valutazione dell'appropriatezza del tipo di intervento chirurgico.

Intervallo tra diagnosi definitiva e intervento chirurgico.

Intervallo tra prima visita chirurgica e intervento.

Tempi di attesa del referto istologico completo.

Valutazione del numero di re-interventi.

Tempi di attesa per fisioterapia.

Intervallo tra intervento chirurgico e visita/consulenza oncologica.

IMPLICAZIONI ORGANIZZATIVE

Intervallo diagnosi definitiva - intervento chirurgico compreso entro 15 giorni.

Integrazione con radiologo e oncologo/radioterapista per la definizione del piano terapeutico.

Disponibilità dell'anatomopatologo per valutazione intraoperatoria della diagnosi.

Valutazione possibilità di eseguire valutazione intraoperatoria dei margini.

Disponibilità di un numero sufficiente di sedute operatorie (per garantire la tempestività dell'intervento chirurgico definita).

Posizionamento di reperti sul letto tumorale in caso di forte rimodellamento mammario.

Integrazione con fisioterapista per riabilitazione postchirurgica.

Disponibilità di competenze adeguate per il supporto psicologico dopo la chirurgia.

7.3.1 Esempi di indicatori di monitoraggio e valutazione

Un esempio di definizione di indicatori di monitoraggio è contenuto nelle Raccomandazioni per la terapia chirurgica tratte da: *Linea guida per il management del carcinoma mammario in provincia di Modena*, CeVEAS, Dicembre 2000 (per quanto riguarda i livelli di prova e la forza delle raccomandazioni definiti dal CeVEAS si rimanda all'Appendice 2).

7.4 Note

1. Feder G, Eccles M, Grol R, Griffiths C, Grimshaw J. Using clinical guidelines. *BMJ* 1999; 318: 728-30.
2. Bero LA, Grilli R, Grimshaw JM, Harvey E, Oxman AD, and Thomson MA. Getting research findings into practice: Closing the gap between research and practice: an overview of systematic reviews of interventions to promote the implementation of research findings. *BMJ* 1998; 317: 465-68.
3. Basinski ASK. Evaluation of clinical practice guidelines. *CMAJ* 1995; 1575-81.

8
**Sintesi del metodo
adottato dal PNLG
per la produzione
di linee guida**

Il Programma nazionale per le linee guida (PNLG) ha adottato la metodologia che è qui riassunta. Gli esempi sono tratti dalla *Linea guida sul trattamento della sindrome influenzale*.

Scelta degli argomenti. Il metodo epidemiologico (rilevanza in termini di incidenza, mortalità eccetera), quello della disponibilità delle prove (analizzando su banche dati la disponibilità di ultimi dati di efficacia di interventi sui problemi sanitari individuati) e pareri di operatori vengono combinati in modo semi-strutturato. Seguendo questo metodo misto si è individuata la sindrome influenzale come tema sanitario ricorrente, di grande impatto per il paese e per il quale vi è una base di prova strutturata crescente.

Scelta dei gruppi di lavoro. La scelta si basa sulle competenze specifiche degli esperti, sul loro curriculum e sulla rappresentatività in relazione all'argomento. Per il trattamento della sindrome influenzale sono stati scelti epidemiologi, pneumologi, infettivologi, farmacoepidemiologi e clinici pediatrici, rappresentanti di società scientifiche di medici e pediatri di famiglia, farmacisti e igienisti.

Definizione dei quesiti scientifici e piano di lavoro. I quesiti scientifici a cui dare risposta vengono definiti in sede di gruppo di lavoro durante la prima riunione del *panel* di esperti, nella quale vengono anche definiti i principali quesiti per la gestione del problema clinico. Il primo nodo decisionale nella gestione della sindrome influenzale ha riguardato l'esame della possibilità di diagnosticare con certezza ragionevole l'agente infettivo in questione. Fa parte di questa fase l'esame della banca dati CeVEAS alla ricerca di analoghe LG e dei più importanti quesiti clinici. La definizione dei quesiti scientifici viene discussa con i rappresentanti delle società scientifiche. Il primo quesito clinico individuato per la gestione della sindrome influenzale ha riguardato la possibilità per il medico di famiglia di fare diagnosi differenziale dell'agente infettivo in tempo reale tramite *kit* diagnostici rapidi.

Raccolta delle prove. Il PNLG ha adottato una struttura gerarchica di ricerca e valutazione delle evidenze. Le prove di efficacia e sicurezza vengono ricercate innanzitutto nella Cochrane Library (Clib)¹, e più precisamente nella banca dati di revisioni sistematiche (CDSR) prodotte dai Gruppi Cochrane o da altri (DARE). Qualora questo tentativo si riveli infruttuoso viene di nuovo consultata la Clib e altre banche dati bibliografiche per identificare singoli *trial* e/o studi comparativi non randomizzati.

Redazione ed evoluzione della bozza di LG. Una volta raccolte e valutate le prove (che vengono sintetizzate su apposite schede), il comitato di redazione procede a una prima stesura della LG e delle raccomandazioni. Questa bozza viene fatta circolare tra tutti coloro che contribuiscono al progetto (*panel*, rappresentanti società scientifiche e comitato di redazione del PNLG) per eventuali commenti. La bozza viene rivista e cambiata sulla base dei commenti ricevuti; pro-

blemi e opinioni ulteriori vengono esaminati durante la seconda e ultima riunione plenaria del gruppo di lavoro e con i rappresentanti delle società scientifiche.

Assegnazione *grading*. Nelle linee guida, le raccomandazioni vengono qualificate con un certo grado di Livello di prova (LDP) e di Forza della raccomandazione (FDR), espressi rispettivamente in numeri romani (da I a VI) e in lettere (da A a E). Il livello di prova si riferisce alla probabilità che un certo numero di conoscenze sia derivato da studi pianificati e condotti in modo tale da produrre informazioni valide e prive di errori sistematici. La FDR si riferisce invece alla probabilità che l'applicazione nella pratica di una raccomandazione determini un miglioramento dello stato di salute della popolazione obiettivo cui la raccomandazione è rivolta. Esistono diversi sistemi di gradazione per le prove di efficacia e per la forza delle raccomandazioni riportati in letteratura. Il sistema adottato dal PNLG si basa sulla rielaborazione messa a punto dal Centro per la valutazione della efficacia dell'assistenza sanitaria (CeVEAS). Questo sistema ha come principale caratteristica il fatto che la forza delle raccomandazioni non si basa soltanto sul tipo di disegno di studio ma tiene conto anche di altri fattori quali la fattibilità, l'accettabilità e l'economicità dell'intervento.

Presentazione editoriale della LG. L'autorevolezza e la chiarezza delle raccomandazioni, l'uso di un linguaggio non ambiguo e di termini ben definiti (anche attraverso un glossario) sono condizioni necessarie ad assicurare il successo di uno strumento che si propone di assistere e indirizzare le decisioni cliniche.

Occorre anche che le raccomandazioni siano presentate in una forma che ne renda facile e rapida la consultazione, come pure l'apprendimento e la memorizzazione. E' dunque opportuno definire la struttura generale dei documenti e le caratteristiche di forma e stile (dal punto di vista dei testi e della grafica) che dovranno sempre essere rispettate, pur con le variazioni che potranno essere suggerite dalla specificità dei temi trattati. A questo proposito si propone la seguente struttura.

Il corpo del documento deve essere preceduto da alcune informazioni essenziali:

1. L'indicazione degli autori delle raccomandazioni, con la specificazione della qualifica e del ruolo svolto nell'elaborazione.
2. L'indicazione di eventuali finanziamenti.
3. Un'avvertenza («Note per gli utilizzatori», da ripetere sempre uguale) dove si riassume il significato delle linee guida nazionali. Nell'avvertenza si ricorda che le decisioni cliniche sul singolo paziente richiedono l'applicazione delle raccomandazioni, fondate sulle migliori prove scientifiche, alla luce dell'esperienza clinica e di tutte le circostanze di contesto.
4. La data in cui il documento è stato redatto e, quando possibile, l'indicazione della durata di prevedibile validità, prima degli aggiornamenti.
5. Introduzione al documento nella quale si definiscono, con dettaglio maggiore rispetto a quello possibile nel titolo, l'argomento e l'ambito delle linee guida. Inoltre si definiscono gli scopi e i destinatari.

6. Corpo del documento. L'esposizione deve iniziare con una esplicita identificazione delle decisioni chiave che si pongono nella pratica clinica a proposito della categoria di pazienti e degli interventi in esame. A ogni snodo decisionale rilevante si associano le raccomandazioni che gli autori delle linee guida hanno formulato sulla base di una valutazione critica delle migliori prove empiriche disponibili. Ogni raccomandazione è accompagnata da *grading* e, per quanto possibile, da una esplicita formulazione del vantaggio atteso, in termini di miglioramento della prognosi o, in forma subordinata, di altri obiettivi intermedi e dagli indicatori di monitoraggio.
7. In appendice verranno riportate le sintesi delle principali prove, corredate dal metodo seguito.
8. La bibliografia chiude la pubblicazione.

LIVELLI DI PROVA

Prove di tipo

I	Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati.
II	Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato.
III	Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi.
IV	Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi.
V	Prove ottenute da studi di casistica («serie di casi») senza gruppo di controllo.
VI	Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee guida o consensus conference, o basata su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste linee guida.

FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI

A	L'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II.
B	Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba sempre essere raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata.
C	Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento.
D	L'esecuzione della procedura non è raccomandata.
E	Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura.

Promulgazione e disseminazione della LG. La LG viene promulgata in data prestabilita tramite il sito www.pnlg.it, riviste delle società scientifiche e altri media cartacei e corsi di formazione per operatori sanitari. La valutazione dell’impatto e rilevanza della LG viene fatto tramite feed-back di utenti sul sito www.pnlg.it e in futuro con studi *ad hoc*.

Aggiornamento della LG. Le linee guida del Programma nazionale linee guida vengono aggiornate ogni due anni, eccetto nei casi in cui vi siano stati errori, omissioni importanti ovvero quando la base di evidenza sia mutata in maniera tale da rendere le raccomandazioni o il loro *grading* obsoleti.

8.1 Note

1. Consultabile al sito internet www.cochranelibrary.com

9

Considerazioni giuridiche

9.1 Considerazioni generali

La giurisprudenza richiede al medico di agire con «scrupolosa attenzione e adeguata preparazione professionale», con conseguente dovere di rispettare «tutte le regole e gli accorgimenti tecnici che nel loro insieme costituiscono la conoscenza della professione medica» (Cass. Civ. sentenza n. 589/99).

Nel concetto di adempimento diligente del dovere di cura del paziente, rientra anche la perizia intesa «come conoscenza e attuazione delle regole proprie di una determinata arte o professione» (Cass. Civ. sentenza n. 589/99).

Si può quindi affermare che «le regole dell'arte» – condivise e generalmente applicate in un determinato contesto storico – costituiscono il criterio per valutare nelle controversie giudiziarie la correttezza tecnica della condotta del medico nella cura del paziente.

E' evidente peraltro che la diligenza deve essere valutata in relazione alle circostanze concrete nelle quali il medico si è trovato a operare e, quindi, la giurisprudenza riconosce al sanitario pur sempre uno spazio di discrezionalità tecnica nella scelta del metodo di cura da proporre al singolo paziente, purché fondata correttamente su dati oggettivi riscontrati durante il processo di cura.

L'ambito della discrezionalità tecnica è pertanto correlato alla natura delle regole dell'arte: quanto più sono precise e condivise queste regole, tanto meno ampia è la discrezionalità del medico nell'applicarle.

9.2 Il valore giuridico delle linee guida nell'accertamento della responsabilità professionale

Se le linee guida rappresentano delle «raccomandazioni di comportamento clinico» per trattare nel modo migliore il malato affetto da determinate malattie, è corretto ritenere automaticamente in colpa il medico che se ne sia discostato nella sua pratica clinica? La risposta al quesito che precede non può che essere negativa, anche nell'ipotesi di linee guida correttamente elaborate, adeguatamente diffuse e generalmente condivise nella pratica.

Le linee guida fanno infatti riferimento a un paziente astratto, non a quel «particolare» paziente che il medico deve in concreto curare, con la sua complessità clinica e la sua specificità patologica.

La dottrina medico-legale, pur affermando che per valutare la condotta professionale dei medici si deve fare riferimento «anche» a questi documenti, nella stesura vigente e conosciuta nel momento di realizzazione dell'atto diagnostico o terapeutico incriminato, sottolinea correttamente «il valore relativo» delle linee guida «per i singoli casi».¹ Le linee guida devono quindi essere utilizzate a fini medico-legali «con prudenza ed equi-

librio», tenendo presente non solo la discrezionalità tecnica dell'agire del medico nel singolo caso, ma anche la coesistenza in un determinato contesto storico di più alternative di cura scientificamente convalidate per una stessa malattia.¹

Dunque «nessun automatismo è prospettabile» al riguardo, «ma si impone un obbligo di accertamento» dell'operato del medico anche alla luce del contenuto della linea guida.²

Il compito della magistratura, anche in presenza di una linea guida, rimane pur sempre quello di valutare in concreto l'inadeguatezza o meno della condotta tenuta dal medico nella cura del paziente, con il necessario ausilio del consulente medico-legale anche per quanto concerne l'interpretazione del contenuto e del valore di questi documenti rispetto al caso in esame.³

In definitiva il medico nella sua pratica clinica deve confrontarsi con il contenuto di una linea guida che, se correttamente elaborata e aggiornata, può contenere le «regole dell'arte» astrattamente applicabili. Peraltro la responsabilità della scelta del trattamento da praticare compete al medico che ha in cura il paziente e, quindi, spetta al sanitario verificare se nel caso di specie si deve seguire l'indicazione contenuta nella linea guida ovvero è opportuno discostarsene a ragion veduta.

Le linee guida non sono infatti vincolanti per legge e, quindi, non sussiste alcun obbligo di automatica applicazione. Le linee guida, se correttamente interpretate, non deresponsabilizzano quindi il medico, ma rendono invece più evidente il suo dovere di motivare le scelte dei comportamenti di cura.

Non vi può essere infatti autonomia professionale senza responsabilità che, in senso ampio, significa anche congrua motivazione delle scelte compiute. Come ogni strumento, anche le linee guida possono essere utilizzate impropriamente in campo medico-legale per sostenere l'esistenza di un comportamento colposo a carico del medico che con giuste motivazioni se ne discosti.

E' opportuno infine ricordare che la responsabilità professionale presuppone l'accertamento non solo della colpa medica, ma anche della sussistenza del rapporto di causalità tra comportamento del sanitario ed evento dannoso per il paziente.

9.3 Note

1. Fiori A, *La medicina legale della responsabilità medica*, Giuffrè Editore, 1999, 511-15.

2. Portigliatti Barros M, *Le linee guida nell'esercizio della pratica clinica*, Diritto Penale e Processo, 1996, 7, 891.

3. Terrosi Vagnoli E, *Le linee guida per la pratica clinica: valenze e problemi medico-legali*, *Rivista It Med Legale* 1999; 189 e segg.

Appendici

Appendice 1

Costruzione del gruppo multidisciplinare

Esempio di percorso di elaborazione di una linea guida

La descrizione del percorso per l'elaborazione di una linea guida (LG) basata sulle prove di efficacia seguirà una sorta di «protocollo operativo» analogo a quelli seguiti per la stesura di un progetto di ricerca o di una revisione sistematica.

Le fasi principali per realizzare una linea guida *evidence-based* nell'ambito di un programma nazionale o regionale sono le seguenti:

- individuazione dei destinatari della LG;
- definizione degli obiettivi;
- definizione delle modalità di lavoro;
- formalizzazione e organizzazione del gruppo di lavoro;
- definizione e condivisione delle metodologie da seguire (ricerca delle fonti primarie e secondarie, criteri per le revisioni sistematiche, condivisione dello schema di *grading* scelto), se necessario anche attraverso un breve processo di formazione per i membri del gruppo;
- analisi delle prove disponibili sull'argomento (ricerca primaria o revisione sistematica);
- ricerca nelle banche dati delle linee guida basate sulle prove di efficacia esistenti;
- stesura di una bozza di LG che contenga raccomandazioni e indicatori;
- invio della bozza a *referee* esterni;
- confezione del documento finale.

La realizzazione di queste diverse fasi dipenderà per l'organizzazione e la definizione delle responsabilità e dei metodi dal «Gruppo promotore o di coordinamento» generale del programma nazionale e per la realizzazione dei lavori specifici dal gruppo di progetto.

Il gruppo di lavoro

Una volta definito l'argomento della LG «il gruppo promotore» del programma nazionale dovrà individuare i componenti del gruppo di lavoro.

La principale criticità nella creazione di un gruppo è la rappresentatività reale delle figure coinvolte sia per quanto riguarda le loro competenze tecniche e metodologiche, sia per quanto riguarda la loro rappresentatività rispetto alle realtà professionali coinvolte. Va inoltre governato un equilibrio del gruppo per quanto riguarda le conoscenze dei singoli ope-

ratori, per la loro diversa conoscenza della metodologia da applicare, infine per quanto riguarda i ruoli; è infatti necessario evitare la monopolizzazione del gruppo da parte di personalità forti o di componenti particolarmente esperti o specialisti dell'argomento per consentire a tutti i partecipanti di contribuire alla discussione in modo bilanciato.

Solitamente si inizia nominando un nucleo di coordinamento che comprenda uno o più esperti nella costruzione di linee guida, nell'esecuzione di revisioni sistematiche e di valutazioni critiche della letteratura, uno o più clinici esperti dell'argomento da affrontare e obbligatoriamente almeno una persona con competenze e mandato organizzativo. I membri del nucleo di coordinamento si riuniranno per identificare tutte le competenze necessarie per la convocazione del gruppo di lavoro.

Nel fare ciò alcune fondamentali regole dovranno essere rispettate:

Tutte le figure professionali che partecipano alla gestione diretta del problema diagnostico/terapeutico dovranno essere rappresentate. Questo significa che oltre ai clinici dovranno essere convocati altri operatori con specifica competenza ed esperienza sull'argomento, i tecnici coinvolti nell'utilizzo di tecniche diagnostiche, i farmacisti quando coinvolti nella fornitura dei farmaci, di presidi o di particolari mezzi diagnostici.

Per quanto riguarda i clinici si dovranno individuare tutte le professionalità coinvolte nella gestione ospedaliera ed extraospedaliera delle infezioni delle basse vie respiratorie; in particolare si sceglieranno in modo equilibrato i rappresentati degli specialisti che operano in ospedale e sul territorio con particolare riconosciuta competenza sull'argomento e i medici di medicina generale. Una rappresentanza delle professionalità elencate dovrà essere concordata anche con le principali società scientifiche di riferimento e con le rappresentanze sindacali.

Il gruppo di lavoro infatti dovrà, non solo esprimere tutte le principali competenze tecniche, ma anche essere riconosciuto e considerato rappresentativo da tutte le categorie professionali coinvolte.

Tutte le figure professionali che fanno parte dell'organizzazione dei diversi livelli di cura vanno coinvolte. Ciò è particolarmente vero per le LG in cui le implicazioni organizzative siano molto importanti, in particolare per i percorsi organizzativi e i rapporti tra i diversi operatori sanitari.

I pazienti oppure loro rappresentanti o loro associazioni vanno coinvolti direttamente. Questa componente è di fondamentale importanza sia per il contributo derivante da un loro diretto coinvolgimento sia perché raccoglie un'esigenza di maggiore partecipazione e di trasparenza che viene sempre più chiaramente rivolta ai sistemi sanitari. La loro partecipazione sarà più proficua se si convoca più di un rappresentante e se viene facilitata la loro espressione riducendo i problemi derivanti dalle posizioni asimmetriche – in termini di conoscenze e di ruoli – dei diversi partecipanti alla elaborazione della linea guida.

Un esperto in economia sanitaria potrà essere utile quando tra gli obiettivi della LG ci sarà anche la valutazione dell'impatto economico delle scelte proposte.

Sarà determinante per consentire una corretta dinamica di gruppo che il numero di partecipanti al singolo gruppo di lavoro non sia né troppo esiguo né troppo elevato (per esempio, tra 10 e 20 membri).

Metodo di lavoro

Una volta che il gruppo di lavoro è stato identificato, «il gruppo promotore» convoca una prima riunione in occasione della quale:

- I membri del gruppo dovranno conoscersi anche per valutare la eventuale necessità di integrare competenze mancanti. I componenti del nucleo di coordinamento inizieranno ad affrontare lo specifico problema. La presenza di un nucleo di coordinamento metodologico e organizzativo è infatti di fondamentale importanza per far sì che il gruppo sia operativo e raggiunga l'obiettivo richiesto; il nucleo di coordinamento dovrà porre particolare attenzione alle dinamiche del gruppo nei vari aspetti (processi decisionali, scelte strategiche, interazione fra i membri del gruppo, processi di prevaricazione o di sudditanza psicologica eccetera) e favorire un sereno e proficuo scambio di opinioni fra i membri. Questo perché non sempre all'interno di un gruppo si evidenziano in modo netto le competenze e i possibili ruoli, e spesso anche in presenza di ciò esistono da parte dei membri difficoltà alla partecipazione attiva legata a limitazioni di tempo o a carenze organizzative: la presenza di capacità di gestire dinamiche di gruppo all'interno del gruppo di coordinamento potrebbe influenzare favorevolmente il risultato finale in termini di coinvolgimento rapido e fattivo di tutti i partecipanti
- I metodologi del gruppo eseguiranno una iniziale introduzione sulle scelte metodologiche fatte in rapporto all'argomento da affrontare.

Gli esperti del gruppo di coordinamento:

 - cercheranno prove di efficacia, sicurezza o impatto economico strutturate e validate all'interno di una SR o, quando questa non vi sia, da singoli studi, (concordando parole chiave, fonti, limiti temporali della ricerca eccetera al fine di rendere il processo trasparente e ripetibile) per i principali ambiti o quesiti specifici concordati col gruppo;
 - diffonderanno i risultati della ricerca come *evidence table* (tavole sinottiche di presentazione dei singoli studi) e come forum di confronto a tutti i membri;
 - faranno una ricerca delle LG esistenti sull'argomento ed effettueranno una loro analisi comparativa mediante l'utilizzo di una *check-list* per la comparazione sinottica delle principali raccomandazioni (vedi esempio banca LGN);

- diffonderanno le tavole sinottiche di valutazione delle LG al gruppo;
- identificheranno gli *outcome* considerati e tutti i possibili trattamenti disponibili.

A questo punto il gruppo inizierà un lavoro (che in alcuni casi potrà anche essere lungo e difficile) per:

- identificare via via le raccomandazioni e definire il livello di evidenza e la forza sulla base di definizioni condivise. In questa fase potrà essere necessario consultare anche membri esterni al gruppo per risolvere quesiti specifici e i membri del gruppo dovranno/potranno raccogliere e portare i contributi conoscitivi e o i commenti delle categorie che rappresentano;
- identificare gli indicatori da applicare nella fase di implementazione;
- confezionare una prima bozza di LG.

→ Si esplicitino organizzazione e tempi.

Per ognuna delle diverse fasi descritte si dovranno definire i compiti e i tempi per la loro realizzazione. E' evidente che l'organizzazione del gruppo in termini di metodologia e di tempi sarà molto diversa a seconda del tipo di lavoro da affrontare. Se si dovrà affrontare un argomento totalmente nuovo, per il quale non esiste alcuna LG pubblicata, il gruppo dovrà inevitabilmente affrontare un percorso (la ricerca di tutte le evidenze esistenti sull'argomento, l'analisi del materiale reperito, la individuazione delle raccomandazioni) articolato in tutte le diverse fasi e relativamente lungo (12-18 mesi); ciò potrà rendere necessari incontri di diversi sottogruppi e tempi ad hoc per la realizzazione di parti specifiche (in particolare per la realizzazione ex novo di una revisione sistematica).

La costruzione di una LG su un argomento consolidato sul quale numerose qualificate LG sono state pubblicate potrà risultare più agevole in quanto, pur mantenendo invariato il rigore metodologico, i membri del gruppo potranno analizzare le LG esistenti e discutere le raccomandazioni già consolidate. In tale evenienza il gruppo potrà valutare la metodologia impiegata nelle revisioni sistematiche della letteratura eseguite in occasione della stesura delle LG precedenti e se il caso accettare il lavoro svolto. A questo punto la revisione della letteratura consisterà semplicemente nell'integrazione o nell'aggiornamento di quanto pubblicato dopo l'ultima revisione sistematica considerata utilizzabile.

Se si dovrà rivedere e aggiornare una LG basate sulle prove già disponibile si tratterà semplicemente di aggiornarla sulla base delle nuove prove pubblicate e alla luce di queste decidere se e come modificare le raccomandazioni esistenti. L'esecuzione di una revisione sistematica può essere complessa e richiedere un tempo relativamente lungo (6-12 mesi), risorse e competenze specifiche per cui non sempre sarà agevole la programmazione del lavoro. Una criticità all'interno del gruppo è sicuramente rap-

presentata dalla definizione dei compiti in quanto le competenze nel gruppo dovrebbero essere tali da «validare» una revisione sviluppata da un gruppo di esperti del settore.

Una volta definite le principali raccomandazioni si analizzeranno le possibilità di presentazione definitiva. Non è di secondaria importanza il formato di presentazione che si dovrà scegliere tenendo conto del destinatario della LG. La semplicità, la chiarezza, l'agevole consultazione sono comunque requisiti indispensabili da raggiungere senza rinunciare però alla completezza.

Se il numero e la complessità delle raccomandazioni renderanno impossibile ciò, si potrà decidere per una duplice stesura: una estesa e una sintetica. La versione sintetica conterrà le raccomandazioni principali e quelle con la maggior forza.

La bozza avanzata di LG sarà inviata a un numero di esperti (nazionali e internazionali) esterni al gruppo e scelti dal gruppo stesso per competenza sull'argomento o su problematiche specifiche. La bozza sarà inviata anche alle società scientifiche di riferimento per un commento e un avallo delle scelte fatte. Si potrà chiedere un commento motivato sui contenuti e sulla veste della LG.

Quando i commenti degli esperti saranno pervenuti il gruppo esaminerà criticamente ognuno di essi e deciderà caso per caso se accettare o meno le osservazioni fatte.

Si arriverà così alla stesura definitiva della LG.

A questo punto il gruppo promotore deciderà come presentare e diffondere la LG prodotta.

Appendice 2

Grading delle raccomandazioni

Esempi di metodi messi a punto a livello internazionale

Esistono diversi schemi per graduare la forza delle raccomandazioni cliniche. Di seguito oltre a presentare lo schema di *grading* adottata dal Piano nazionale delle linee guida, saranno presentati i principali schemi di *grading* realizzati o in uso a livello internazionale e le loro principali caratteristiche. E' attualmente in corso un tentativo a livello internazionale di definire uno schema unico anche se i diversi metodi e i diversi approcci risultano difficilmente riconducibili a un unico schema.

Gli attuali schemi di *grading* derivano per successive modificazioni e miglioramenti da quello messo a punto (sin dal 1979) dalla *Canadian Task Force on the Periodic Health Examination* e successivamente anche dalla *United States Preventive Task Force*.

Questi gruppi definiscono le prove a supporto dei possibili interventi di screening periodici e le raccomandazioni pro o contro l'attivazione di programma specifici di screening: l'approccio è stato quindi messo a punto per la valutazione di esami diagnostici da proporre come screening di popolazione o di gruppi di popolazione.

Lo schema attualmente utilizzato dalla *Canadian Task Force on the Periodic Health Examination*¹ ha la caratteristica di:

- attribuire un peso maggiore alle caratteristiche del disegno dello studio e dell'analisi che tendono a eliminare o minimizzare i risultati distorti (*biased*);
- produrre raccomandazioni di forza graduata senza un vincolo rigido tra forza delle raccomandazioni e livelli di evidenza.

Lo schema² attuale della *Canadian Task Force on the Periodic Health Examination* è il seguente:

Canadian Task Force e USPTF - Forza delle raccomandazioni

A

Buona evidenza a supporto della raccomandazione che la condizione venga specificamente considerata in uno screening periodico.

B

Discreta evidenza a supporto della raccomandazione che la condizione venga specificamente considerata in uno screening periodico.

C

Scarsa evidenza riguardante l'inclusione o l'esclusione di una condizione in uno screening periodico, ma le raccomandazioni possono essere fatte su altre basi.

D

Discreta evidenza a supporto della raccomandazione che la condizione venga specificamente esclusa in uno screening periodico.

E

Buona evidenza a supporto della raccomandazione che la condizione venga specificamente esclusa in uno screening periodico.

Canadian Task Force e USPTF - Livello delle prove pubblicate**I**

Evidenza da almeno 1 studio controllato appropriatamente randomizzato (RCT).

II-1

Evidenza da studi controllati ben disegnati senza randomizzazione.

II-2

Evidenza da studi analitici di coorte o caso-controllo ben disegnati, preferibilmente da più di 1 centro o gruppo di ricerca.

II-3

Evidenza da confronti tra tempi o luoghi con o senza l'intervento. Possono essere inclusi qui anche i drammatici risultati di esperimenti non controllati.

III

Opinioni di autorità riconosciute, basate sulla esperienza clinica, studi descrittivi o rapporti di commissioni di esperti.

Lo schema tiene conto solo di alcuni aspetti generali del livello delle prove valutando principalmente il disegno dello studio e solo parzialmente la sua qualità metodologica, mentre non prende in considerazione un problema molto rilevante come la rilevanza clinica o i benefici attesi (distinti chiaramente rispetto alla significatività statistica). Inoltre tra i livelli di prove non viene prevista come livello *ad hoc* quello delle revisioni sistematiche o delle metanalisi: molti schemi hanno definito la presenza di più studi con risultati tra loro omogenei o coerenti oppure la presenza di una revisione sistematica (ed eventualmente anche una formale metanalisi) come un livello di prova più elevato in quanto maggiormente affidabile.

Un secondo schema «storico» è quello della *US Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ, già AHCPR) che è stato quello maggiormente utilizzato dalle principali agenzie internazionali di linee guida sino a oggi. Anche questo è uno schema rigido che si basa principalmente sul disegno degli studi più che sulla qualità metodologica degli stessi o sulla rilevanza dei risultati o sulla importanza dei benefici attesi.

AHCPR - Livello di evidenza**Ia**

Evidenza ottenuta da meta-analisi di studi clinici randomizzati controllati (RCT).

Ib

Evidenza ottenuta da almeno un RCT.

IIa

Evidenza ottenuta da almeno un studio controllato ben disegnato senza randomizzazione.

IIb

Evidenza ottenuta da almeno un altro tipo di studio quasi-sperimentale ben disegnato.

III

Evidenza ottenuta da studi descrittivi non-sperimentali ben disegnati, come studi comparativi, di correlazione e di casi.

IV

Evidenza ottenuta da rapporti di commissioni di esperti o opinioni e/o esperienze cliniche di persone autorevoli.

AHCPR - Forza delle raccomandazioni

A
(Livelli di Evidenza Ia, Ib)

Richiede: almeno un RCT come parte dell'insieme di letteratura di complessiva buona qualità e consistenza che suggerisce specifiche raccomandazioni.

B
(Livelli di Evidenza IIa, IIb, III)

Richiede: disponibilità di studi clinici ben condotti ma non RCT sui temi della raccomandazione.

C
(Livello di Evidenza IV)

Richiede: evidenza ottenuta da rapporti di commissioni di esperti o opinioni e/o esperienze cliniche di persone autorevoli. Indica assenza di studi clinici direttamente applicabili di buona qualità.

Il limite principale dello schema AHCPR consiste nella rigida corrispondenza della forza delle raccomandazioni dai livelli delle prove per cui al *grading* A è possibile accedere solo in presenza di studi randomizzati. Ciò rappresenta un limite dato che vi possono essere raccomandazioni forti anche in presenza di studi solo osservazionali, come nel caso del fumo (dove i *trial* non sono eticamente accettabili).

Lo schema AHCPR è stato adottato da uno dei gruppi più attivi a livello internazionale nella produzione di linee guida basate sulle prove, *Scottish Intercollegiate Guideline Network* (SIGN). Il SIGN ha recentemente aggiornato lo schema di *grading* (SIGN Guideline n. 50), specificando in modo più analitico con + e – la qualità e quindi la validità o affidabilità degli studi; ha inoltre aggiunto un pragmatica voce specifica denominata *good practice points*. Si tratta comunque di uno schema rigido e non basta risolverlo aggiungendo una voce specificamente denominata *good practice points* che rappresenta un modo per differenziare tra loro le raccomandazioni basate sul parere degli esperti.

SIGN - Livelli di evidenza

1++ Metanalisi di alta qualità, revisioni sistematiche di RCT, o RCT con un rischio molto basso di *bias*.

1+ Metanalisi ben condotte, revisioni sistematiche di RCT, o RCT con un rischio molto basso di *bias*.

1- Metanalisi, revisioni sistematiche di RCT, o RCT con un rischio elevato di *bias*.

2++ Revisioni sistematiche di alta qualità di studi caso-controllo o di coorte. Studi caso-controllo o di coorte di alta qualità con un rischio molto basso di confondimento, *bias*, o casualità e un'alta probabilità che la relazione sia causale.

2+ Studi caso-controllo o di coorte ben condotti con un rischio basso di confondimento, *bias*, o casualità e una moderata probabilità che la relazione sia causale.

2- Studi caso-controllo o di coorte con un rischio elevato di confondimento, *bias*, o casualità e una rischio significativo che la relazione non sia causale.

3 Studi non-analitici, per esempio case reports, serie di casi.

4 Opinione dell'esperto.

SIGN - Forza delle raccomandazioni

A

Almeno una metanalisi, revisione sistematica o RCT classificato come 1++, e direttamente applicabile alla popolazione target.

oppure

Una revisione sistematica di RCT o un corpo di evidenza consistente principalmente in studi classificati come 1+, direttamente applicabile alla popolazione target, e che dimostra una consistenza globale dei risultati.

B

Un insieme di evidenze che include studi classificati come 2++, direttamente applicabile alla popolazione target, e che dimostra una consistenza globale dei risultati.

oppure

Evidenza estrapolata da studi classificati come 1++ o 1+.

C

Un insieme di evidenze che include studi classificati come 2+, direttamente applicabile alla popolazione target, e che dimostra una consistenza globale dei risultati.

oppure

Evidenza estrapolata da studi classificati come 2++.

D

Livello di evidenza 3 o 4.

oppure

Evidenza estrapolata da studi classificati come 2+.

Good Practice Points

Raccomandazione del migliore comportamento pratico basata sulla esperienza clinica del gruppo di elaborazione della linea guida.

Lo schema proposto da Guyatt e collaboratori nella *IX User's Guide to the Medical Literature*,³ tiene conto della integrazione di 3 elementi:

- la forza delle evidenze presentate in una revisione;
- il valore soglia o la grandezza dell'effetto dell'intervento in cui i benefici superano i rischi della terapia, includendo sia gli effetti avversi che i costi;
- la relazione tra la stima della grandezza dell'effetto dell'intervento, la precisione di tale stima e il valore soglia.

Lo schema proposto da Guyatt (McMaster, Canada) è nella tabella seguente.

McMaster - Forza delle Raccomandazioni per uno specifico livello di rischio di base

A1

RCT senza eterogeneità. Intervalli di confidenza omogenei rispetto al valore soglia di NNT.

A2

RCT senza eterogeneità. Intervalli di confidenza che si sovrappongono al valore soglia di NNT.

B1

RCT con eterogeneità. Intervalli di confidenza tutti dallo stesso lato rispetto al valore soglia di NNT.

B2

RCT con eterogeneità. Intervalli di confidenza che si sovrappongono al valore soglia di NNT.

C1

Studi osservazionali. Intervalli di confidenza tutti dallo stesso lato rispetto al valore soglia di NNT.

C2

Studi osservazionali. Intervalli di confidenza che si sovrappongono al valore soglia di NNT.

Lo schema Guyatt o McMaster è piuttosto diverso da tutti gli altri, e cerca di tenere conto della rilevanza clinica degli studi (in termini di NNT) e anche dei rischi o dei costi associati al trattamento. E' questo uno schema unico che definisce solo la forza delle raccomandazioni sdoppiandole, nei singoli livelli, in modo da tenere conto della omogeneità dei risultati tra i diversi studi: la variabilità tra studi rappresenta infatti uno dei principali problemi da tenere in considerazione nella formulazione di raccomandazioni. Il secondo punto che lo schema di Guyatt prende in considerazione è rappresentato dai benefici attesi (espressi come soglia di NNT – *number needed to treat*) espressi come eventi assoluti evitati da un lato e eventi avversi provocati dall'altro.

Lo schema risulta però di difficile uso sia per la sua complessità sia per la tipologia di dati che richiede per essere calcolato.

I membri del «NHS Research & Development - Centre for Evidence-Based Medicine» (CEBM – Phillips R, Ball C, Sackett D, Badenoch D, Strauss S, Haynes B, Dawes M) inglese,⁴ hanno incorporato i progressi in questo campo e hanno sviluppato, e progressivamente modificato, i criteri per graduare in relazione al tipo di quesito differenziando 4 tipi di schemi di *grading* rispettivamente per problemi di:

- Terapia (e anche prevenzione/eziologia/danno)
- Prognosi
- Diagnosi
- Diagnosi differenziale/studi di prevalenza di sintomi
- Analisi economiche e analisi decisionali

I singoli schemi cercano di integrare tre elementi:

- il grado di evidenza scientifica derivante da una revisione sistematica di RCT;
- la soglia in cui i benefici dell'intervento superano i rischi (effetti collaterali e costi);
- la stima dell'impatto clinico degli effetti dell'intervento sul paziente individuale⁵⁻⁷

Per gli schemi prodotti dal CEBM (e di seguito riportati) si sottolinea che:

- le raccomandazioni basate su tale approccio si applicano ai pazienti «medi» e possono necessitare di essere modificate in base alla biologia del paziente individuale (rischio, responsività eccetera) e alle preferenze del paziente sull'assistenza che riceve;
- gli utilizzatori possono aggiungere un segno meno «-» a denotare il livello che non fornisce una risposta conclusiva a causa di:
 - un unico risultato con un ampio intervallo di confidenza (come quando, per esempio, un ARR – differenza assoluta di rischio tra due gruppi – in un RCT non è statisticamente significativo ma i cui limiti di confidenza impediscono di escludere un beneficio o un danno clinicamente importante);
 - una revisione sistematica con una fastidiosa eterogeneità statistica significativa. Tale *evidenza non è conclusiva* e, quindi, può solo dar luogo a una raccomandazione di *Grado D*.

Schemi Oxford – Centre for EBM – Livelli di evidenza

Livello	Terapia/Prevenzione Eziologia/Danno	Prognosi	Diagnosi	Diagnosi differenziale/ studio di prevalenza di sintomi	Analisi economica e decisionale
1a	Revisioni sistematiche (con omogeneità statistica*) di RCT	Revisione sistematica (con omogeneità statistica*) di studi di coorte iniziale; Regole Decisionali Cliniche (CDR [†]) validate in popolazioni diverse	Revisione sistematica (con omogeneità statistica*) di studi diagnostici di Livello 1; CDR [†] con studi 1b da diversi centri clinici	Revisione sistematica (con omogeneità statistica*) di studi prospettici di coorte	Revisione sistematica (con omogeneità statistica*) di studi economici di Livello 1
1b	Singolo RCT (con intervallo di confidenza [‡] stretto)	Studio singolo di coorte iniziale con follow up >80%; CDR [†] validato in una singola popolazione	Studio di coorte di validazione** con buoni ^{†††} standard di riferimento; o CDR [†] testato in un singolo centro	Studio prospettico di coorte con un buon follow up****	Analisi basata su costi o alternative clinicamente sensibili; revisione(i) sistematica(e) dell'evidenza; comprendenti analisi della sensibilità multi-way
1c	Criterio tutti o nessuno [§]	Serie di casi del tipo <i>tutti o nessuno</i>	SpPins e SnNouts assoluti ^{††}	Serie di casi del tipo <i>tutti o nessuno</i>	Analisi basata sul principio del miglior valore o del peggior valore ^{†††}
2a	Revisione sistematica (con omogeneità statistica*) di studi di coorte	Revisione sistematica (con omogeneità statistica*) di studi di coorte retrospettivi o con gruppi di controllo non trattati negli RCT.	Revisione sistematica (con omogeneità statistica*) di studi diagnostici di Livello >2	Revisione sistematica (con omogeneità statistica*) dei migliori ^{††} studi 2b	Revisione sistematica (con omogeneità statistica*) di studi economici di Livello >2
2b	Singoli studi di coorte (inclusi RCT di bassa qualità; cioè follow up <80%)	Studi di coorte retrospettivi o follow up di pazienti di controllo non trattati in un RCT; CDR [†] derivate oppure validate solo su un split-sample ^{§§§}	Studio di coorte esplorativo** con standard di riferimento buoni ^{†††} ; CDR [†] derivata, oppure validata solo su un split-sample ^{§§§} o su un database.	Studio di coorte retrospettivo o follow up scarso	Analisi basata su costi o alternative clinicamente sensibili; revisione(i) dell'evidenza limitate o singoli studi; comprendenti analisi della sensibilità multi-way
2c	Studio degli esiti (<i>outcomes research</i>); Studi ecologici	Studio degli esiti (<i>outcomes research</i>)		Studi ecologici	Audit o Studio degli esiti (<i>outcomes research</i>)
3a	Revisione sistematica (con omogeneità*) di studi caso-controllo		Revisione sistematica (con omogeneità*) dei migliori ^{††} studi 3b	Revisione sistematica (con omogeneità*) dei migliori ^{††} studi 3b	Revisione sistematica (con omogeneità*) dei migliori ^{††} studi 3b
3b	Singoli studi caso-controllo		Studi non consecutivi; oppure senza applicazione costante di standard di referenza	Studi di coorte non consecutivi, o con popolazione molto esigua	Analisi basata su alternative o costi limitati, con stime dei dati di scarsa qualità, ma con analisi della sensibilità comprendenti variazioni clinicamente sensibili.
4	Serie di casi (e studi di coorte e caso-controllo di scarsa qualità ^{§§})	Serie di casi (e studi di coorte e caso-controllo di scarsa qualità ^{§§})	Studi caso-controllo, standard di riferimento scarsi o non indipendenti	Serie di casi o standard di riferimento obsoleti	Mancanza di analisi della sensibilità.
5	Opinione di esperti senza un'esplicita valutazione critica della letteratura, o basata sulla fisiologia, <i>bench research</i> , o <i>first principle</i>	Opinione di esperti senza un'esplicita valutazione critica della letteratura, o basata sulla fisiologia, <i>bench research</i> , o <i>first principle</i>	Opinione di esperti senza un'esplicita valutazione critica della letteratura, o basata sulla fisiologia, <i>bench research</i> , o <i>first principle</i>	Opinione di esperti senza un'esplicita valutazione critica della letteratura, o basata sulla fisiologia, <i>bench research</i> , o <i>first principle</i>	Opinione di esperti senza un'esplicita valutazione critica della letteratura, o basata su teoria economica o <i>first principle</i>

Legenda note tabelle CEBM

- * Il concetto di **omogeneità** si applica a una revisione sistematica priva di preoccupanti variazioni tra singoli studi (eterogeneità) relativamente alla direzione e al grado dei risultati. Non tutte le revisioni sistematiche con eterogeneità statisticamente significativa devono necessariamente preoccupare e non tutte le eterogeneità preoccupanti devono essere necessariamente statisticamente significative. Come notato sopra, gli studi che mostrano eterogeneità preoccupanti dovrebbero essere contrassegnati da un segno «-» accanto al proprio livello designato.
- † *Clinical Decision Rules* (Regole Decisionali Cliniche). Sono algoritmi o sistemi di punteggio che portano a una stima prognostica o a una categoria diagnostica.
- ‡ Vedi nota #2 per indicazioni sulla interpretazione, graduazione e utilizzo degli studi con ampi intervalli di confidenza.
- § Criterio incontrato quando **tutti** i pazienti sono morti prima che l'intervento fosse disponibile, ma qualcuno ora sopravvive grazie a esso; oppure quando alcuni pazienti sono morti prima che l'intervento fosse disponibile, ma grazie a esso **nessuno** attualmente muore.
- §§ Per studio di **coorte** di scarsa qualità si intende uno studio in cui:
- non sono definiti con chiarezza i gruppi di confronto e/o
 - le esposizioni e gli esiti non vengono misurati con lo stesso metodo oggettivo (preferibilmente «cieco»), sia negli individui esposti che in quelli non-esposti, e/o
 - non vengono identificati o appropriatamente controllati i fattori confondenti noti e/o
 - i pazienti non sono stati seguiti per un follow up sufficientemente lungo e completo.
- Per studio **caso-controllo** di scarsa qualità si intende uno studio in cui:
- non vengono definiti con chiarezza i gruppi di confronto e/o
 - le esposizioni e gli esiti non vengono misurati con lo stesso metodo oggettivo (preferibilmente «cieco»), sia nei casi che nei controlli e/o
 - non vengono identificati o appropriatamente controllati i fattori confondenti noti.
- §§§ La validazione **split-sample** viene effettuata raccogliendo tutte le informazioni in una singola tranches, che viene successivamente divisa in campioni di «derivazione» e «validazione».
- †† In un risultato diagnostico «Assoluto *SpPin*» la **Specificità** è così elevata che un risultato positivo conferma (*rules-in*) la diagnosi.
In un risultato diagnostico «Assoluto *SnNout*» **Sensibilità** è così elevata che un risultato negativo esclude (*rules-out*) la diagnosi.
- ‡‡ **Buono, migliore, cattivo e peggiore** si riferiscono a confronti tra trattamenti in termini di rischi e benefici clinici.
- ††† Vengono definiti **buoni** gli standard di riferimento indipendenti dal test e applicati in cieco, oppure applicati obiettivamente a tutti i pazienti. Gli standard di riferimento **scarsi** vengono applicati in modo approssimativo, ma sono pur sempre indipendenti dal test. L'uso di uno standard di riferimento **non indipendente** (quando cioè il test è incluso nel riferimento, oppure quando l'applicazione del test condiziona il riferimento) implica uno studio di livello 4.
- †††† I trattamenti di **miglior valore** sono chiaramente altrettanto buoni, ma più economici, oppure migliori a un costo analogo o minore. I trattamenti di **peggior valore** sono altrettanto buoni ma più costosi, oppure peggiori con costo analogo o maggiore.
- ** Gli studi di validazione testano la qualità di uno specifico test diagnostico basandosi sulle evidenze preesistenti. Uno studio esplorativo raccoglie le informazioni e analizza i dati (mediante analisi regressiva) per trovare quali sono i fattori «significativi».
- *** Per **studio prognostico di coorte di scarsa qualità** si intende uno studio in cui:
- il campionamento è stato distorto (biased) in favore di pazienti che avevano già raggiunto l'esito bersaglio, oppure
 - la misurazione degli esiti è stata conseguita in <80% dei pazienti partecipanti allo studio, oppure
 - gli esiti sono stati determinati in un modo «non in cieco», non oggettivo, oppure
 - non c'è stata correzione per i fattori confondenti.
- **** In uno studio di diagnosi differenziale un buon follow up è >80%, con un periodo di tempo adeguato a far emergere eventuali diagnosi alternative (cioè 1-6 mesi per patologie acute, 1 - 5 anni per quelle croniche)

Forza delle Raccomandazioni

- A** Studi coerenti di livello 1
- B** Studi coerenti di livello 2 o 3 oppure estrapolazioni da studi di livello 1
- C** Studi di livello 4 oppure estrapolazioni da studi di livello 2 o 3
- D** Evidenza di livello 5 oppure studi problematicamente incoerenti o inconcludenti di qualsiasi livello

Le «estrapolazioni» si hanno qualora i dati vengano usati in situazioni con differenze potenzialmente rilevanti in senso clinico rispetto alla situazione dello studio originario.

Lo schema Oxford se da un lato è il più analitico ed esaustivo, risulta dall'altro di difficile interpretazione per un lettore medio in quanto poco intuitivo. Essendo più complesso degli schemi precedenti risulta utile come strumento didattico, in particolare nell'ambito dei processi di formazione ai temi della *evidence-based medicine* e di valutazione critica.

Presentiamo di seguito anche uno schema⁸ italiano sviluppato dal Centro per la valutazione della efficacia della assistenza sanitaria (CeVEAS) di Modena, che in qualità di centro di riferimento per la Regione Emilia Romagna nel campo delle linee guida e della valutazione ha prodotto negli ultimi anni diverse linee guida e rapporti di *technology assessment* con una metodologia *evidence-based*. Il gruppo di lavoro che ha prodotto la linea guida GLICO sulla mammella per la provincia di Modena, coordinato dal CeVEAS, ha adottato uno schema di *grading* in base al quale la decisione di raccomandare o meno l'esecuzione di una determinata procedura poteva dipendere da diversi fattori compresi la qualità delle prove scientifiche a favore o contro, il peso assistenziale dello specifico problema, i costi, l'accettabilità e praticabilità dell'intervento.

La classificazione di una raccomandazione secondo la gradazione A, B, C, D, E non rispecchia solo la qualità metodologica delle prove disponibili. Ci possono essere casi, infatti, in cui anche in presenza di una prova di efficacia di tipo I la raccomandazione sarà di tipo B, o anche C, qualora esista una reale incertezza sulla fattibilità e impatto della procedura.

Analogamente in alcuni casi selezionati il gruppo ha ritenuto di assegnare alla raccomandazione il grado «A» pur in assenza di prove di tipo I o II, quando il contenuto della raccomandazione riguardava questioni di solito non affrontate con disegni di studio randomizzati (per esempio, informazioni da fornire alla paziente relativamente a diagnosi e trattamento).

Questo schema più recente differenzia chiaramente il livello di prova dalla forza delle raccomandazioni cercando di utilizzare le due dimensioni in modo relativamente indipendente pur nell'ambito della massima trasparenza e secondo i criteri espliciti alla base degli schemi di *grading*.

LIVELLI DI PROVA**Prove di tipo**

- | | |
|------------|---|
| I | Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati. |
| II | Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato. |
| III | Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi. |
| IV | Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi. |
| V | Prove ottenute da studi di casistica («serie di casi») senza gruppo di controllo. |
| VI | Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee guida o consensus conference, o basata su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste linee guida. |

FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI

- | | |
|----------|--|
| A | L'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II. |
| B | Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba sempre essere raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata. |
| C | Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento. |
| D | L'esecuzione della procedura non è raccomandata. |
| E | Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura. |

Nella pagina seguente si descrivono due schemi adottati da due delle principali società scientifiche internazionali: l'*American Heart Association* (AHA) e l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO) che, rispettivamente per la cardiologia e l'oncologia, rappresentano attualmente il principale riferimento in tema di linee guida per cardiologi e oncologi .

Lo schema di *grading*⁹ della *American Heart Association* (AHA) rappresenta uno schema semplice e intuitivo molto meno rigido dei precedenti ma a rischio di una certa arbitrarietà di interpretazione oppure che alcune scelte di *grading* in particolare siano fatte secondo criteri impliciti.

AHA - Livelli di prova

Classe I

Condizioni per le quali c'è evidenza o generale accordo che una data procedura o trattamento sia utile ed efficace.

Classe II

Condizioni per le quali c'è evidenza conflittuale o divergenza di opinioni che una data procedura o trattamento sia utile/efficace.

Classe IIa

Il peso della evidenza/opinione è in favore di utilità/efficacia.

Classe IIb

L'utilità/efficacia è meno bene definita da evidenza/opinione.

Classe III

Condizioni per le quali c'è evidenza o generale accordo che una data procedura o trattamento non sia utile/efficace e in alcuni casi può essere dannosa.

AHA - Forza delle raccomandazioni

A

I dati derivano da multipli RCT di dimensioni grandi e intermedie.

B

I dati derivano da pochi RCT di piccola dimensione, da una attenta analisi di studi non randomizzati o da registri osservazionali.

C

Raccomandazione basata sul consenso degli esperti.

Proprio perché molto noto questo schema viene presentato più per presentarne i limiti di affidabilità e di riproducibilità rispetto agli schemi precedenti.

Lo schema adottato dall'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO) invece è più in linea con alcuni precedentemente illustrati: è uno schema rigido che basa la forza sul tipo di disegno di studio disponibile per una specifica raccomandazione:¹⁰

Note

1. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination: The periodic health examination. *CMAJ* 1979;121:1193-254.
2. Canadian Task Force on Preventive Health Care: Methodology. www.cma.ca/cpgs/handbook/index.htm
3. Guyatt GH *et al.* User's Guides to the Medical Literature. IX. A method for grading health care recommendations. *JAMA* 1995; 274:1800-04.

ASCO - Livelli di prova**I**

Evidenza ottenuta da metanalisi di multipli studi clinici controllati ben disegnati. RCT con errori dovuti a bassi falsi positivi ed errori dovuti a bassi falsi negativi (elevata potenza).

II

Evidenza ottenuta da almeno uno studio sperimentale ben disegnato. RCT con errori dovuti ad alti falsi positivi ed errori dovuti ad alti falsi negativi (bassa potenza).

III

Evidenza ottenuta da studi quasi-sperimentali ben disegnati come studi non randomizzati, gruppo singolo, pre-post, coorte, serie temporali o serie di casi-controlli *matched*.

IV

Evidenza ottenuta da studi non sperimentali ben disegnati come studi comparativi e correlazioni descrittive e studi di casi.

V

Evidenza ottenuta da *case reports* ed esempi clinici.

ASCO - Forza delle raccomandazioni**A**

Ci sono evidenze di tipo I o risultati consistenti da multipli studi di tipo II, III o IV.

B

Ci sono evidenze di tipo II, III o IV e i risultati sono generalmente consistenti.

C

Ci sono evidenze di tipo II, III o IV ma i risultati non sono consistenti.

D

Ci sono poche o nessuna evidenza empirica sistematica.

4. Centre for Evidence Based Medicine, Oxford – NHS. Grading system. <http://163.1.212.5/docs/levels.html> - top

5. Sackett DL. Rules of evidence and clinical recommendations on use of antithrombotic agents. *Chest* 1986; 89 (2 suppl.): 2S-3S.

6. Cook DJ, Guyatt GH, Laupacis A, Sackett DL, Goldberg RJ. Clinical recommendations using levels of evidence for antithrombotic agents. *Chest* 1995; 108(4 Suppl): 227S-230S.

7. Yusuf S, Cairns JA, Camm AJ, Fallen EL, Gersh BJ. *Evidence-Based Cardiology*. London: BMJ Publishing Group, 1998.

8. CeVEAS (a cura di). *Linee guida per il trattamento del tumore della mammella in provincia di Modena*. Gruppo GLICO Azienda Ospedaliera e Azienda USL. Modena, 2000.

9. Gibbons et al. ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina. *JACC* 1999; 33:2092-197.

10. American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines for the use of chemotherapy and radiotherapy protectants. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3333-55.

Appendice 3

La Banca dati di linee guida del PNLG e la valutazione della qualità metodologica delle linee guida

Banca dati di linee guida del PNLG

È stata prodotta una *check-list* per la comparazione sinottica delle principali raccomandazioni delle linee guida di buona qualità create negli ultimi 5 anni (dal 1996 in poi; anche meno se l'argomento è soggetto a rapida obsolescenza); è riportato, ove disponibile, il collegamento ipertestuale con il documento originale (www.pnlg.it).

Il vantaggio di tavole sinottiche è soprattutto quello di rendere immediatamente consapevole il lettore di quali siano le linee guida che:

- contengono la categoria di interesse del lettore (per esempio diagnosi o terapia o prognosi/valutazione del rischio);
- sono prodotte da organismi italiani o stranieri;
- hanno raggiunto un buon punteggio alla valutazione metodologica;
- si occupano di prevenzione primaria, secondaria o di entrambe;
- hanno utilizzato uno schema di grading delle raccomandazioni valido e condivisibile;
- mettono a disposizione del lettore la versione integrale del documento originale attraverso un collegamento ipertestuale.

Il criterio metodologico utilizzato per considerare una linea guida valida e riproducibile ha comportato l'assegnazione di un punteggio di tipo analogico, ovvero da un punteggio minimo pari a tre segni meno (---) fino a un punteggio massimo pari a tre segni più (+++) con la possibilità di punteggi intermedi (per esempio ++- oppure +-+). Ogni segno + viene assegnato per ciascun criterio di buona qualità metodologica soddisfatto, e cioè:

- la composizione multidisciplinare del gruppo di lavoro che ha prodotto la linea guida, in virtù della maggiore generalizzabilità e trasferibilità nella pratica clinica delle raccomandazioni prodotte;
- la presenza di uno schema esplicito di graduazione del livello di evidenza e della forza delle raccomandazioni (schema di *grading*), le raccomandazioni cliniche che scaturiscono dall'analisi critica delle prove scientifiche riflettono, infatti, il tipo/qualità degli studi originali;
- la presenza della bibliografia e di un sistema esplicito di raccolta e valutazione degli studi primari e di consultazione delle banche dati principali, la ricerca delle prove

scientifiche deve avvenire in maniera sistematica e riproducibile, esplicitando i metodi utilizzati per evitare che ricerche bibliografiche relative allo stesso argomento producano prodotti diversi.

Va sottolineato il carattere meramente analogico del punteggio assegnato, in quanto può variare a giudizio del valutatore sulla base di caratteristiche espresse per esteso nel commento o sulla base di una valutazione complessiva delle diverse linee guida analizzate su di uno specifico argomento.

Altre caratteristiche di particolare pregio (o di particolare demerito) delle linee guida sono sintetizzate nel commento finale della *check-list* metodologica, tra cui particolare importanza è stata attribuita alla presenza, nel documento, di una esplicitazione sia dei sistemi di monitoraggio e di valutazione di impatto della linea guida (indicatori) sia della strategia di implementazione suggerita: entrambi questi aspetti rivestono un ruolo cruciale nel determinare il successo delle raccomandazioni prodotte sul piano di un miglioramento sia della efficacia e dell'appropriatezza clinica sia dell'efficienza organizzativa. Particolare importanza è stata attribuita alla forma editoriale dei documenti tanto da meritare un commento conclusivo a se stante denominato *giudizio leggibilità*: è senz'altro non secondario fornire degli strumenti di lavoro, prima che di studio o aggiornamento; per questo motivo sono state segnalate le caratteristiche di buona fruibilità delle linee guida analizzate per quanto riguarda la brevità del testo e la presenza di utili *flowchart* o schemi riassuntivi delle principali raccomandazioni.

Di seguito si riportano le due *check-list* elaborate e validate dal CeVEAS per la valutazione e il confronto sinottico delle linee guida:

- prima *check-list* per la valutazione della metodologia di produzione delle linee guida;
- la seconda *check-list* per il confronto delle raccomandazioni cliniche.

SINOSI E VALUTAZIONE METODOLOGICA DELLE LINEE GUIDA SU ARGOMENTO/PATOLOGIA

TITOLO	Linea guida	Linea guida
Organismo e anno di produzione	Nome/i dell'organismo/i che ha prodotto la LG (società scientifiche, agenzie nazionali eccetera) e in che anno.	
CATEGORIA	E' utile per il fruitore della banca-dati poter saper al primo sguardo se le linee guida esaminate contengono esattamente la categoria clinica di interesse (in caso contrario potrà cercare altri documenti ottimizzando il tempo a sua disposizione): Diagnosi e/o Screening e/o Management e/o Trattamento (non farmacologico/farmacologico) e/o Risk Assessment e/o Prognosi e/o Riabilitazione.	
Gruppo Multidisciplinare	Ove esplicitato nella LG, si indicano le specialità mediche dei singoli partecipanti e anche il numero di partecipanti per ogni specialità nonché il numero e la tipologia di partecipanti non medici: rappresentanti utenti, economisti, farmacisti, infermieri, psicologi eccetera. In questo modo il lettore può farsi un'idea sul bilanciamento dei diversi punti di vista all'interno del gruppo di lavoro in relazione allo specifico argomento di cui tratta la LG.	
SCHEMA DI GRADING	Viene riportato lo schema di <i>grading</i> scelto dal gruppo di lavoro per esplicitare la forza delle raccomandazioni e il livello di evidenza delle prove di efficacia che supportano le raccomandazioni.	
Bibliografia Ricerca delle fonti Metodi di revisione	Viene descritto in primo luogo se è presente una bibliografia nel documento e se questa è aggiornata; si riporta il metodo con il quale il gruppo ha reperito le fonti bibliografiche; si indica quali banche dati sono state consultate; in che modo il gruppo ha analizzato le evidenze della letteratura scientifica (per esempio: revisione narrativa, revisione sistematica, metanalisi); e come il gruppo ha raggiunto il consenso e verificato la qualità della bozza di LG attraverso: <i>consensus conference</i> , <i>peer-review</i> interna, <i>peer-review</i> esterna, metodo RAND, metodo Delphi eccetera.	
ANALISI ECONOMICA	Se è stata effettuata anche una valutazione degli aspetti economici dei percorsi assistenziali proposti nella LG viene riportato il tipo di analisi effettuata; per esempio analisi costi/efficacia, analisi costi/benefici; considerazioni solo discorsive eccetera.	
CONFLITTO DI INTERESSI	È riportato se qualche membro del <i>panel</i> poteva avere un conflitto di interessi, se descritto viene riportato l'eventuale tipo di conflitto di interessi; per esempio: se uno o più membri del <i>panel</i> ricevono sponsorizzazioni da case farmaceutiche. Se nella LG non si fa cenno a questo argomento viene riportata la dicitura «Non Dichiarato».	

SINOSI E VALUTAZIONE METODOLOGICA DELLE LINEE GUIDA SU ARGOMENTO/PATOLOGIA

TITOLO	Linea guida	Linea guida
Organismo e anno di produzione	Nome/i dell'organismo/i che ha prodotto la LG (società scientifiche, agenzie nazionali eccetera) e in che anno.	
E' prevista la revisione	Viene riportato dopo quanto tempo dalla pubblicazione della LG se ne prevede un aggiornamento.	
STRATEGIA DI IMPLEMENTAZIONE	Se nel testo sono descritte specifiche strategie di implementazione si riportano, per esempio adattamento alle realtà locali, <i>re-minder</i> , <i>audit and feedback</i> , convegni, educazione medica continua eccetera.	
Indicatori di monitoraggio e valutazione	Vengono riportati, se presenti nella LG, specifici indicatori per valutare la effettiva applicazione della LG, sia in termini di indicatori di processo che di esito.	
DISPONIBILITÀ DEL FULL-TEXT online	Se la LG è reperibile in <i>full text on line</i> si riporta l'indirizzo completo.	
DOCUMENTI DI ACCOMPAGNAMENTO	Viene riportato se, oltre al documento principale, vi sono altri documenti di accompagnamento; per esempio: formato per gli utenti, guida rapida di consultazione, tabelle di rischio eccetera.	
Giudizio BD-CeVEAS METODOLOGIA	Da 3 «-» a 3 «+»: la LG guadagna un + se è stata prodotta da un gruppo multidisciplinare, un + se c'è uno schema di <i>grading</i> della forza delle raccomandazioni, un + se la bibliografia è aggiornata all'anno precedente. La LG guadagna un - per ciascuno dei punti elencati in caso negativo Commento: vengono riportate altre eventuali considerazioni e commenti relativi alla metodologia, che non siano già affrontati nei punti della griglia; esempio: se è descritta in modo particolarmente dettagliato la modalità di reperimento della letteratura, se c'è una descrizione particolarmente accurata degli studi primari su cui si sono basati per formulare le raccomandazioni, se lo schema di <i>grading</i> delle prove di efficacia e della forza delle raccomandazioni è sufficientemente esplicito e dettagliato o no; se mancano nel <i>panel</i> alcune figure considerate rilevanti, come il rappresentate degli utenti, il metodologo eccetera.	
Giudizio BD-CeVEAS LEGGIBILITÀ	Viene riportato un commento sulla facilità di lettura e di reperimento, all'interno del testo della LG, delle raccomandazioni specifiche; esempio: se c'è o no una <i>flowchart</i> , se il formato è compatto o voluminoso, se le raccomandazioni sono raccolte all'inizio del testo o evidenziate in grassetto o raccolte in tabelle, e quindi facilmente reperibili, o se viceversa sono sparse all'interno di un testo discorsivo e quindi difficilmente individuabili.	

SINOSI DELLE RACCOMANDAZIONI CLINICHE DELLE LINEE GUIDA SU ARGOMENTO/PATOLOGIA

TITOLO	Linea guida	Linea guida
POPOLAZIONE TARGET	Tipologia di pazienti o di utenti per i quali valgono le raccomandazioni contenute nella linea guida.	
CLASSIFICAZIONE	Viene riportata, se presente nella linea guida, la classificazione della patologia oggetto della linea guida; esempio: classificazione dell'angina, classificazione dei livelli di colesterolemia (normale, <i>borderline</i> , anormale) eccetera.	
PRINCIPALI RACCOMANDAZIONI diagnostiche	Vengono riportate e tradotte le principali raccomandazioni riguardanti il percorso diagnostico. Ove presente un esplicito schema di <i>grading</i> , per ciascuna raccomandazione viene riportata la forza (grado A, B, C eccetera) e/o il livello di evidenza (livello 1a, 1b eccetera) se la forza della raccomandazione non è riportata nella LG.	
PRINCIPALI RACCOMANDAZIONI terapeutiche	Vengono riportate e tradotte le principali raccomandazioni riguardanti il trattamento. Ove presente un esplicito schema di <i>grading</i> , per ciascuna raccomandazione viene riportata la forza (grado A, B, C eccetera) e/o il livello di evidenza (livello 1a, 1b eccetera.) se la forza della raccomandazione non è riportata nella LG.	
PRINCIPALI RACCOMANDAZIONI prognostiche (<i>follow up</i>)	Vengono riportate le principali raccomandazioni riguardanti il <i>follow up</i> dei pazienti, il numero di controlli da effettuare e la frequenza degli stessi e/o le raccomandazioni terapeutiche nella fase post-acuta eccetera. Ove presente un esplicito schema di <i>grading</i> , per ciascuna raccomandazione viene riportata la forza (grado A, B, C eccetera.) e/o il livello di evidenza (livello 1a, 1b eccetera) se la forza della raccomandazione non è riportata nella LG.	
<i>End point</i> clinici considerati	Vengono riportati, se esplicitati nella sezione metodologica della linea guida, gli <i>end point</i> (esiti) clinici considerati rilevanti nella valutazione delle prove di efficacia fornite dagli studi primari; esempio: riduzione di mortalità o di incidenza di infarto del miocardio con l'uso di ipocolesterolemizzanti eccetera.	
RACCOMANDAZIONI SECONDARIE (sottogruppi) diagnostiche	Con il termine «sottogruppi» si fa riferimento a categorie particolari della popolazione per le quali sono riportate nella LG raccomandazioni specifiche per la diagnosi; esempio: donne gravide, adolescenti, pazienti affetti da patologie concomitanti oltre la patologia oggetto della LG eccetera. Non si intendono viceversa quadri clinici particolari della patologia oggetto della LG.	
RACCOMANDAZIONI SECONDARIE terapeutiche	Idem per la terapia.	

SINOSSI DELLE RACCOMANDAZIONI CLINICHE DELLE LINEE GUIDA SU ARGOMENTO/PATOLOGIA

TITOLO	Linea guida	Linea guida
RACCOMANDAZIONI SECONDARIE prognostiche (<i>follow up</i>)	Idem per la prognosi/ <i>follow up</i> .	
BENEFICI POTENZIALI	Se è specificato nella LG quali benefici si possono ottenere dalla applicazione delle raccomandazioni contenute nella LG, vengono riportati i benefici ottenibili specifici; per esempio: riduzione dei costi dell'assistenza, riduzione delle liste d'attesa, miglioramento di specifici <i>end point</i> clinici eccetera.	
Giudizio BD-CeVEAS RILEVANZA CLINICA	Viene riportato un commento relativo alla concreta utilizzabilità, nella pratica clinica, della LG; esempio: se le raccomandazioni sono specifiche o generiche, se alcuni aspetti della patologia oggetto della LG non sono stati affrontati con sufficiente dettaglio o mancano del tutto, se ogni raccomandazione è accompagnata dal <i>grading</i> che ne specifica la forza, se le raccomandazioni sono chiare e semplici, o viceversa complesse e difficili da applicare eccetera. E' in corso l'invio a esperti esterni della materia (<i>referee</i> esterni) per ottenere da essi un giudizio in merito ai contenuti specifici delle raccomandazioni per la pratica clinica presenti nella LG esaminata.	

Valutazione della qualità metodologica delle linee guida

Il numero crescente di linee guida disponibili in letteratura ha posto con urgenza il problema della valutazione della validità scientifica e della completezza informativa delle linee guida, soprattutto per poter meglio comprendere differenze e discrepanze tra linee guida diverse prodotte sullo stesso argomento.

Il Progetto europeo AGREE

L'Agenzia sanitaria regionale dell'Emilia-Romagna, Area di programma governo clinico, nell'ambito di un progetto collaborativo europeo, AGREE (Appraisal of Guidelines Research and Evaluation in Europe)¹⁻² ha partecipato all'elaborazione di uno strumento finalizzato a consentire la valutazione critica di una linea guida (il cui processo di validazione si è appena concluso, i risultati sono in corso di pubblicazione) e ne ha curato la traduzione in italiano.

L'interesse per questo tipo di strumento, rappresentato da una semplice *check-list*, deriva non soltanto dalla constatazione di come la qualità delle linee guida sia spesso al di

sotto di quanto sarebbe desiderabile, ma anche dal fatto che il suo impiego da parte degli operatori che a livello aziendale sono coinvolti nella elaborazione di linee guida offre l'opportunità di focalizzare l'attenzione sugli aspetti – metodologici e non – rilevanti per le loro implicazioni relativamente alla promozione del governo clinico. In questo senso l'uso di AGREE dovrebbe incoraggiare una riflessione critica sulle esperienze di elaborazione di linee guida condotte finora a livello aziendale, a partire dalla considerazione dei seguenti aspetti:

- Il ruolo delle linee guida è anche quello di costituire una fonte di indicatori di esito e processo sui quali basare attività di audit e monitoraggio della pratica clinica, è importante che su questi aspetti si concentri l'attenzione a livello aziendale. AGREE consente di valutare se, e con che grado di esplicitazione, le raccomandazioni formulate in una linea guida sono adeguatamente corredate da indicatori che ne consentano la verifica della applicazione nella pratica.
- L'elaborazione di linee guida rappresenta una attività complessa dal punto di vista metodologico, che richiede competenze tecniche, risorse e tempi di realizzazione non sempre disponibili a livello aziendale. Questo spiega le ragioni delle carenze metodologiche riscontrate nelle linee guida elaborate in questi ambiti. Peraltro linee guida sui più importanti aspetti e problemi assistenziali sono ampiamente disponibili e accessibili attraverso i diversi canali informativi. Sembra quindi si possa dire che oggi la priorità non è tanto l'elaborazione *ex novo* di linee guida, quanto l'acquisizione delle capacità critiche necessarie a valutare in che misura linee guida già disponibili siano sufficientemente solide dal punto di vista scientifico per essere prese in considerazione per una loro applicazione a livello locale.

Quindi si tratta di promuovere nei servizi un approccio alle linee guida che sia nel contempo efficiente e razionale, facendo in modo che le competenze cliniche e organizzative disponibili in ambito aziendale possano concentrarsi sugli aspetti per i quali tali competenze sono indispensabili – la contestualizzazione delle linee guida nel proprio specifico ambito assistenziale e la valutazione dei loro risultati – anziché essere impiegate, spesso in modo improprio, nella elaborazione *ex-novo* di raccomandazioni di comportamento clinico.

Il metodo di valutazione sviluppato nell'ambito del progetto TRiPPS

Nell'ambito del progetto TRiPSS, avviato nel 1996 per realizzare progetti di implementazione di linee guida di documentata efficacia all'interno di aziende sanitarie italiane,^{2,3} è stata messa a punto una banca dati di linee guida e Rapporti di *technology assessment* (TA). Tale banca dati è stata mantenuta aggiornata fino al luglio 1998, anno di conclusione della prima parte del progetto.

La banca dati prevedeva la indicizzazione di tutti i documenti e la valutazione della qua-

lità metodologica e della completezza del reporting solamente dei documenti relativi a linee guida prodotti da Società scientifiche internazionali e da agenzie di TA.

Una valutazione condotta su 431 linee guida pubblicate su riviste recensite dalla banca dati Medline nel periodo gennaio 1988 - luglio 1998 ha evidenziato importanti carenze sul piano della modalità di analisi della letteratura primaria, della composizione multidisciplinare del *panel* di esperti e sulle modalità di presentazione dei risultati.^{3,4}

La scala a tre *item* emersa dal progetto può facilmente essere utilizzata come strumento di «screening di qualità metodologica» delle linee guida esistenti ma non è sufficiente a permettere una completa valutazione critica comparativa tra linee guida diverse, essendo in particolare non utile alla valutazione critica della completezza e rilevanza clinica delle raccomandazioni. A questo scopo, a partire da questa scala a tre *item*, è stata messa a punto la *check-list* più ampia e completa che è stata utilizzata per la costruzione della banca dati di linee guida di cui è attualmente responsabile il CeVEAS nell'ambito del PNLG.

Note

1. Cluzeau F, Littlejohns P, Grimshaw J, Feder G, Moran S. Development and application of a generic methodology to assess the quality of clinical guidelines. *Int J Qual Health Care* 1999; 11: 21-28.
2. Regione Emilia-Romagna. Agenzia sanitaria regionale. Centro di documentazione per la salute. AGREE. UNO STRUMENTO PER LA VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ DELLE LINEE GUIDA CLINICHE. Dicembre 2001 disponibile sul sito: http://www.regione.emilia-romagna.it/agenzia-san/pubblicazioni/p_gov_clinico/ijtahc16_abs.pdf
3. Penna A, Barazzoni F. Il progetto TRiPSS. *Effective Health Care ediz. Italiana*, vol.2 n.1, 1998
4. 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: 103-06.

Bibliografia di riferimento

- Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé. Les Conférences de consensus. Base méthodologique pour leur réalisation en France. Paris: ANDEM, 1990.
- American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines for the use of chemotherapy and radiotherapy protectants. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3333-55.
- Barnes DE, Bero LA. Why review articles on the health effects of passive smoking reach different conclusions. *JAMA* 1998; 279: 1566-70.
- Basinski ASK. Evaluation of clinical practice guidelines. *CMAJ* 1995; 1575-81.
- Batista RN, Hodge MJ. Setting priorities and selecting topics for clinical practice guidelines. *CMAJ* 1995; 153: 1233-36.
- Beauchamps & Childress. *Principles of biomedical ethics*. Oxford University Press, New York, 1994.
- Bero LA, Grilli R, Grimshaw JM, Harvey E, Oxman AD, and Thomson MA. Getting research findings into practice: Closing the gap between research and practice: an overview of systematic reviews of interventions to promote the implementation of research findings. *BMJ* 1998; 317: 465-68.
- Brook R, Chassin M, Fink A, Solomon DH et al. A method for the detailed assessment of the appropriateness of medical technologies. *Int J Technol Ass Health Care* 1987; 2(1): 53-63.
- Burnand B. Clinical practice guidelines A public health perspective. *European Journal of Public Health*, 1999; 9: 83-85.
- Canadian Task Force on Preventive Health Care: Methodology. www.cma.ca/cpgs/handbook/index.htm.
- Canadian Task Force on the Periodic Health Examination: The periodic health examination. *CMAJ* 1979; 121: 1193-254.
- Centre for Evidence Based Medicine, Oxford – NHS. Grading system. <http://163.1.212.5/docs/levels.html> - top.
- CeVEAS (a cura di). *Linee guida per il trattamento del tumore della mammella in provincia di Modena*. Gruppo GLICO Azienda Ospedaliera e Azienda USL. Modena, 2000.
- Cluzeau F, Littlejohns P, Grimshaw J, Feder G. Appraisal instrument for clinical guidelines. St George's Hospital Medical School, London, May 1997 (disponibile sul sito: <http://www.sghms.ac.uk/phs/hceu/form.htm>).
- Cluzeau F, Littlejohns P, Grimshaw J, Feder G, Moran S. Development and application of a generic methodology to assess the quality of clinical guidelines. *Int J Qual Health Care* 1999; 11: 21-28.
- Consensus Conference. *Malattie infettive*. Gestione intraospedaliera del personale HBsAg o anti-HCV positivo. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 28-29 ottobre 1999. Disponibile sul sito: <http://www.pnlg.it/003cons/2000cons.htm>.
- Consensus Conference. Modalità di trattamento riabilitativo del traumatizzato cranio-encefalico in fase acuta, criteri di trasferibilità in strutture riabilitative e indicazioni a percorsi

- appropriati. *Giornale Italiano Medicina Riabilitativa* 2001; 15(1) special issue.
- Cook DJ, Guyatt GH, Laupacis A, Sackett DL, Goldberg RJ. Clinical recommendations using levels of evidence for antithrombotic agents. *Chest* 1995; 108(4 Suppl): 227S-230S.
- Davidoff F, DeAngelis CD, Drazen JM, Hoey J, Hojgaard L, Horton R, Kotzin S, Nylenna M, Overbeke AJ, Sox HC, Sox HC, Van Der Weyden MB, Wilkes MS. Sponsorship, authorship, and accountability. *Ann Intern Med* 2001; 135: 463-66.
- Dong BJ, Hauck WW, Gambertoglio JG, Gee L, White JR, Bubp JL, Greenspan FS. Bioequivalence of generic and brand-name levothyroxine products in the treatment of hypothyroidism. *JAMA* 1997; 277: 1205-13.
- Drummond MF, Jefferson TO Guidelines for authors & peer reviewers of economic submissions to the BMJ. *BMJ* 1996; 313: 275-83.
- Feder G, Eccles M, Grol R, Griffiths C, Grimshaw J. Using clinical guidelines. *BMJ* 1999; 318: 728-30.
- Field MJ, Lohr KN (eds). *Guidelines for Clinical Practice: from development to use*. Institute of Medicine, National Academy Press, Washington, DC, 1992.
- Filardo G, Maggioni AP, Mura G, Valagussa F et al. The consequences of underuse of coronary revascularisation: results of a cohort study in Italy. *Europ Heart Journal* 2001; 22: 654-62.
- Fink A, Kosecoff J, Chassin M, Brook RH. Consensus methods: characteristics and guidelines for use. *American Journal of Public Health* 1984; 74: 979-83.
- Fiori A. *La medicina legale della responsabilità medica*. Giuffrè Editore, 1999, 511-515.
- Formoso G, Liberati A, Magrini N Practice guidelines: useful and «participative» method? Survey of Italian physicians by professional setting. *Arch Int Med* 2001; 161: 2037-42.
- Gibbons et al. ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina. *JACC* 1999; 33:2092-197.
- Gotzsche PC. Reference bias in reports of drug trials. *BMJ* 1987; 295(6599): 654-56.
- Grilli R, Brescianini S, Lo Scalzo A, Amicosante V, Petricone G, Taroni F (a cura di). Rapido accesso alla diagnosi per il paziente con sospetta patologia oncologica. Roma, aprile 2000. Disponibile sul sito: <http://www.pnlg.it/001onco/lg-onco1.htm>
- 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: 103-06.
- Grilli R, Penna A, Liberati A. *Migliorare la pratica clinica: come promuovere e implementare linee guida*. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 1995.
- Grilli R, Penna A, Zola P, Liberati A. Physician's view of practice guidelines. *Soc Sci Med* 1996; 43:1283-87.
- Guyatt GH et al. User's Guides to the Medical Literature. IX. A method for grading health care recommendations. *JAMA* 1995; 274: 1800-04.
- Helman CG. *Culture Health & Illness*. 3rd ed. Oxford: Butterworth-Heinemann, 1994
- Henshall C, Oortwijn W, Stevens A, Granados A, Banta D. Priority setting for health techno-

- logy assessment. Theoretical considerations and practical approaches. Priority setting Subgroup of the EUR-ASSESS Project. *Int J Technol Assess Health Care* 1997; 13: 144-85.
- Hill SR, Mitchell AS, Henry DA. Problems with the interpretation of pharmacoeconomic analyses: a review of submissions to the Australian Pharmaceutical Benefits Scheme. *JAMA*. 2000; 283: 2116-21.
- Huston P, Moher D. Redundancy, disaggregation, and the integrity of medical research. *Lancet* 1996; 347: 1024-26.
- Jackson R, Feder G. Guidelines for clinical guidelines. *BMJ* 1998; 317: 427-28.
- Katon W, Von Korff M, Lin E et al. Collaborative management to achieve treatment guidelines. Impact on depression in primary care. *JAMA* 1995; 273(13): 1026-31.
- Liberati A, Sheldon TA, Banta HD. EUR-ASSESS Project Subgroup report on Methodology. Methodologica guidance for the conduct of health technology assessment. *Int J Technol Assess Health Care* 1997; 13: 186-219.
- Mason J, Eccles M, Freemantle N, Drummond M. A framework for incorporating cost-effectiveness in evidence-based clinical practice guidelines. *Health Policy* 1999; 47: 37-52.
- Moja, E, Vegni, E. *La visita medica centrata sul paziente*. Cortina, Milano, 2000
- Morin K, Rakatansky H, Riddick FA Jr, Morse LJ, O'Bannon JM 3rd, Goldrich MS, Ray P, Weiss M, Sade RM, Spillman MA. Managing conflicts of interest in the conduct of clinical trials. *JAMA* 2002; 287: 78-84.
- North of England Evidence-based Guidelines Development Project. Methods of developing guidelines for efficient drug use in primary care. *BMJ* 1998; 316: 1232-35.
- Papanikolaou GN, Ioannidis JP. Declaring competing interests. Types of competing interests would be of interest. *BMJ* 2001; 323: 1187-88.
- Penna A, Barazzoni F. Il progetto TriPSS. *Effective Health Care ediz. Italiana*, vol.2 n.1, 1998
- Portigliatti Barbos M. Le linee guida nell'esercizio della pratica clinica. *Diritto Penale e Processo*, 1996; 7: 891.
- Rapiti E, Perucci CA, Agabiti N et al Socioeconomic inequalities in health care efficacy. Three examples in Lazio region. *Epidemiol Prev* 1999; 23:153-60.
- Regione Emilia-Romagna. Agenzia sanitaria regionale. Centro di documentazione per la salute. AGREE. Uno strumento per la valutazione della qualità delle linee guida cliniche. Dicembre 2001 disponibile sul sito: http://www.regione.emilia-romagna.it/agenziasan/pubblicazioni/p_gov_clinico/ijtahc16_abs.pdf
- Rennie D, Luft HS. Pharmacoeconomic analyses. Making them transparent, making them credible. *JAMA*, 2000; 283: 2158-60.
- Rennie D. Thyroid storm. *JAMA* 1997; 277: 1238-43.
- Sackett DL. Rules of evidence and clinical recommendations on use of antithrombotic agents. *Chest* 1986; 89 (2 suppl.): 2S-3S.
- Santosuosso A. *Libertà di cura e libertà di terapia*. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 1998.
- Schweiger C, Mazzotta G, Rapezzi C, Grilli R (coordinatori). Indicazioni per l'uso appropriato

- della coronarografia e degli interventi di rivascularizzazione coronarica. Roma, ottobre 2000. Disponibile sul sito: <http://www.pnlg.it/002coro/lg-coro1.htm>
- Shaneyfelt TM, Mayo-Smith MF, Rothwangl J. Are guidelines following guidelines? The methodological quality of clinical practice guidelines in the peer-reviewed medical literature. *JAMA* 1999; 281: 1900-5.
- Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J. Developing guidelines. *BMJ* 1999; 318: 593-6.
- Stellfox HT, Chua G, O'Rourke K, Detsky AS. Conflicts of interests in the debate over calcium channels blockers. *N Engl J Med* 1998; 338: 101-06.
- Terrosi Vagnoli E. Le linee guida per la pratica clinica: valenze e problemi medico-legali. *Rivista It. Med. Legale* 1999; 189 e segg.
- Tramer MR, Reynolds DJ, Moore RA, McQuay HJ. Impact of covert duplicate publication on meta-analysis: a case study. *BMJ* 1997; 315: 635-40.
- Wortman PM, Smyth JM, Langenbrunner JC, Yeaton WH. Consensus among experts and research synthesis. A comparison of methods. *Int J Technol Assess Health Care* 1998; 14: 109-22.
- Yusuf S, Cairns JA, Camm AJ, Fallen EL, Gersh BJ. *Evidence-Based Cardiology*. London: BMJ Publishing Group, 1998.

Finito di stampare nel mese di maggio 2002 presso Arti grafiche Passoni srl – Milano

Qualsiasi commento, osservazione, richiesta di chiarimento può essere inoltrata a:
Segreteria Programma nazionale per le linee guida (PNLG), Istituto superiore di sanità (ISS),
viale Regina Elena 299, 00161 Roma. Oppure a: informazioni@pnlg.it

Tutti i documenti prodotti dal programma sono consultabili nel sito internet
<http://www.pnlg.it>. In esso sono anche consultabili le versioni semplificate delle linee guida
per la cittadinanza.

Coordinatori del PNLG

- Istituto superiore di sanità (ISS),
viale Regina Elena 299, 00161 Roma;
tel: +39 06 49901; fax: +39 06 49387118
- Agenzia per i servizi sanitari regionali
(ASSR), piazza Marconi 25, 00144 Roma;
tel: +39 06 54951411;
fax: +39 06 54951488

Unità operative

- Centro per la valutazione dell'efficacia
dell'assistenza sanitaria (CeVEAS),
viale Muratori 201, 41100 Modena;
tel: +39 059 435200; fax +39 059 435222
- Zadig, Agenzia di comunicazione
scientifica, via Calzecchi 10, 20133 Milano;
tel: +39 02 7526131; fax: +39 02 76113040

Il Programma nazionale per le linee guida (PNLG)

In Italia l'elaborazione di linee guida e di altri strumenti di indirizzo finalizzati al miglioramento della qualità dell'assistenza avviene all'interno del Programma nazionale per le linee guida (PNLG).