

Ricerca sistematica e sintesi/confronto di linee guida

sulla IPERCOLESTEROLEMIA

NELLA PREVENZIONE PRIMARIA DELLE MALATTIE CARDIOVASCOLARI

Metodologia

Luca Vignatelli, Chiara Bassi, Francesco Nonino

Centro per la Valutazione della Efficacia della Assistenza Sanitaria, CeVEAS, AUSL di Modena

Obiettivo di questa sezione è presentare la metodologia di ricerca sistematica e di selezione delle linee guida riguardanti la gestione dell'ipercolesterolemia nella prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari, adottata dal CeVEAS per la Banca Dati Comparativa del SNLG.

Metodo della ricerca sistematica e selezione delle linee guida

Ricerca delle linee guida

La ricerca bibliografica delle linee guida è stata condotta elaborando una strategia specifica per le principali banche dati biomediche e di linee guida. Inoltre, poiché le linee guida spesso vengono pubblicate al di fuori del circuito delle riviste indicizzate nelle banche dati, è stata effettuata una ricerca sui siti di agenzie sanitarie nazionali e governative e delle principali società scientifiche (italiane ed estere) coinvolte nella gestione delle persone con ipercolesterolemia in prevenzione primaria.

Strategia di ricerca

La ricerca bibliografica è stata condotta considerando l'arco temporale di pubblicazione gennaio 2004 - gennaio 2009, considerando esclusivamente i documenti in lingua italiana o inglese.

Fonti consultate:

- (1) banche dati di linee guida (NGC - National Guidelines Clearinghouse, NLH - National Library of Health, CMA Infobase);
- (2) banche dati bibliografiche (MEDLINE);
- (3) siti di agenzie governative (Australian Government – National Health and Medical Research Council, NICE - National Institute for Health and Clinical Excellence, NZGG - New Zealand Guidelines Group, SIGN - Scottish Intercollegiate Guidelines Network, GAC - Guidelines Advisory Committee, TOP - Toward Optimized Practice, Guidelines and Protocols

Advisory Committee, SNLG - Istituto Superiore di Sanità, AGENAS - Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali, HAS - Haute Autorité de Santé, GuiaSalud, IQWiG - Institute for Quality and Efficiency in Health Care, AQUUMED - Agency for Quality in Medicine, Nationale VersorgungsLeitlinien, VA/DoD – Veterans Administration / Department of Defense, WHO - World Health Organization, The Finnish Current Care guidelines)

(4) siti di società scientifiche specialistiche;

(5) motori di ricerca generici: Google

Le strategie di ricerca sono state disegnate specificamente per ognuna delle fonti interrogate (vedi appendice).

Criteri di inclusione dei documenti

A - Elegibilità

Sono state considerate elegibili per la inclusione tutte le linee guida, redatte in lingua italiana o inglese riguardanti prevenzione, diagnosi, screening, terapia e gestione della ipercolesterolemia in prevenzione primaria, definendo come **linea guida** qualsiasi documento contenente raccomandazioni chiaramente esplicitate e riconoscibili nel testo.

B - Selezione dei documenti elegibili

Una selezione basata sul criterio di **pertinenza** ha portato a escludere i documenti il cui titolo o il cui abstract riguardavano argomenti chiaramente diversi dalla gestione della ipercolesterolemia in prevenzione primaria.

Una selezione basata sul criterio di **rappresentatività** ha portato a escludere documenti che, pur contenendo raccomandazioni per la pratica clinica, apparivano ricavati non da revisioni sistematiche della letteratura, ma da sintesi di altre linee guida maggiormente rappresentative (prodotte da società scientifiche o istituzioni/agenzie sanitarie), ed essendo quindi un tentativo di adattamento locale di queste ultime.

Una selezione basata sul criterio di **generalizzabilità e applicabilità** delle raccomandazioni alla popolazione italiana ha portato a escludere linee guida focalizzate unicamente su popolazioni con caratteristiche nettamente diverse da essa.

Una selezione basata sul criterio di **validità interna** ha portato a escludere le linee guida che non soddisfacevano almeno uno dei seguenti aspetti:

(1) Il *panel* responsabile della stesura della linea guida deve essere *multidisciplinare* (cioè composto dalle diverse figure coinvolte nella eventuale prevenzione primaria nei soggetti con

ipercolesterolemia (medici, infermieri, tecnici, amministratori, rappresentanti dei cittadini, etc.) o quanto meno *multispecialistico*, nel caso che i componenti siano tutti medici. Qualora non sia chiara la multidisciplinarietà, come intesa in precedenza (ad es. il titolo dei componenti non viene riportato), il criterio non è soddisfatto.

(2) La *ricerca* delle prove da cui sono ricavate le raccomandazioni deve essere *sistematica*, ovvero specificando le banche dati biomediche consultate e la data di aggiornamento della ricerca.

(3) Le *raccomandazioni* devono essere accompagnate da un *grading*, ovvero da un sistema formale (lettere, numeri, ecc.) di espressione della qualità delle prove e/o della forza della raccomandazione.

Procedure

Tutte le voci bibliografiche sono state esaminate indipendentemente da due operatori per valutarne la potenziale elegibilità in base alla tipologia di documento ed argomento. Nei casi in cui il titolo o l'abstract non ne consentivano la valutazione si è proceduto alla lettura del testo integrale. I risultati delle due selezioni indipendenti sono stati poi confrontati ed eventuali disaccordi sono stati risolti attraverso discussione.

Le linee guida selezionate sono state quindi sottoposte ad una **valutazione della qualità metodologica** e ad una **estrazione dei dati** riguardanti le caratteristiche metodologiche ed il contenuto delle raccomandazioni.

(1) La *valutazione della qualità metodologica* delle linee guida è stata effettuata da parte di due operatori in maniera indipendente applicando la versione italiana dello strumento AGREE (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation) (http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/collana_dossier/doss060/link/doss60.pdf), check-list composta da 23 criteri (*item*), suddivisi in sei *aree*, ognuna delle quali considera uno specifico aspetto della qualità di una linea-guida: Obiettivo e motivazione (item 1-3), Coinvolgimento delle parti in causa (item 4-7), Rigore della elaborazione (item 8-14), Chiarezza e presentazione (item 15-18), Applicabilità (item 19-21), Indipendenza editoriale (item 22-23). Ogni item é valutato su una scala a 4 punti, che va' dal valore 4 "Completo Accordo" al valore 1 "Completo Disaccordo", con due valori intermedi: 3 "Accordo" e 2 "Disaccordo". Per ogni singola area sono stati calcolati i punteggi medi standardizzati assegnati dai 3 operatori, riportati in una sezione specifica di questo sito.

(2) L'estrazione dei dati riguardanti le caratteristiche metodologiche ed il contenuto delle raccomandazioni è stato effettuato da due operatori. Per ciascuno dei due aspetti e per ogni linea guida sono state costruite una tabella sinottica metodologica, e una tabella sinottica delle raccomandazioni. Nella prima sono sintetizzate le principali caratteristiche metodologiche della linea guida, individuate mediante una check-list elaborata dal CeVEAS. Nella seconda i contenuti delle principali raccomandazioni della linea guida sono organizzate all'interno delle aree tematiche rilevanti riguardanti la prevenzione primaria nei soggetti con ipercolesterolemia. La struttura delle sinossi consente non solo una sintesi, ma anche un confronto tra i documenti, relativamente ad aspetti di metodo e di contenuto. Le raccomandazioni di linee guida in lingua inglese sono state tradotte in italiano.

Risultati della ricerca sistematica e selezione delle linee guida

La ricerca bibliografica ha prodotto **808** voci bibliografiche (vedi flow-chart). L'elenco completo di tutti i documenti reperiti ed esclusi è disponibile a richiesta presso la biblioteca del CeVEAS (c.bassi@ausl.mo.it). Dalla disamina dei titoli e degli abstract, sulla base dell'argomento, della tipologia di documento, ecc., sono stati esclusi 762 documenti. Dopo valutazione del testo completo sono stati esclusi altri **31** documenti, in quanto non linee guida o documenti di argomento non pertinente, o doppie citazioni. Le seguenti **15 linee guida** concernenti l'ipercolesterolemia in prevenzione primaria soddisfano i criteri pre-specificati di validità:

- **AHA 2007** - Mosca L, Merz NB, Blumenthal RS, Cziraky MJ, Fabunmi RP, Sarawate C et al. *Opportunity for intervention to achieve American Heart Association guidelines for optimal lipid levels in high-risk women in a managed care setting. Circulation 2005; 111:488-493.*
- **ATP 3 2004** – (1) *Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III).* www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/index.htm. (2) Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB, Jr., Clark LT, Hunninghake DB et al. *Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. Circulation 2004; 110:227-239.*
- **CCS 2006** - McPherson R, Frohlich J, Fodor G, Genest J, Canadian Cardiovascular Society. *Canadian Cardiovascular Society position statement--recommendations for the*

- diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. Can J Cardiol 2006; 22:913-927.*
- **ESC 2007** – (1) Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R et al. *European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2007; 14 Suppl 2:S1-113.* (2) Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R et al. *European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2007; 14 Suppl 2:E1-40.*
 - **ICSI 2007** - Institute For Clinical Systems Improvement (ICSI). *Health Care Guideline: Lipid Management in Adults. 2007.*
www.icsi.org/guidelines_and_more/gl_os_prot/cardiovascular/lipid_management_3/lipid_management_in_adults_4.html
 - **JBS 2 2005** - JBS 2: *Joint British Societies' guidelines on prevention of cardiovascular disease in clinical practice. Heart 2005; 91(suppl. V): v1-v52.*
 - **MOH 2006** - *MOH Clinical Practice Guidelines on Lipids. 2006.* www.moh.gov.sg/cpg
 - **NFI 2008** - Poli A, Marangoni F, Paoletti R, Mannarino E, Lupattelli G, Notarbartolo A et al. *Non-pharmacological control of plasma cholesterol levels. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2008; 18(2):S1-16.*
 - **NHFA/CSANZ 2005** - *National Heart Foundation of Australia and the Cardiac Society of Australia and New Zealand. Position Statement on Lipid Management. Heart Lung and Circulation. 2005;14:275–291.*
 - **NICE 2008** - *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Clinical guideline 67. Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. 2008.*
www.nice.org.uk/CG067.

- **Osakidetza 2008** - *San Vicente Blanco R, Pérez Irazusta I, Ibarra Amarica J, Berraondo Zabalegui I, Uribe Oyarbide F, Urraca Garcia de Madinabeitia J, Samper Otxotorena R, Aizpurua Imaz I, Almagro Mugica F, Andrés Novales J, Ugarte Libano R. Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Osakidetza 2008. Vitoria-Gasteiz. www.guiasalud.es/viewGPC.asp?idGuia=433*
- **SIGN 2007** - *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease. Guideline n. 97 2007. www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/97/index.html*
- **USPSTF 2008** - *U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF). Screening for Lipid Disorders in Adults. June 2008. www.ahrq.gov/CLINIC/uspstf/uspschol.htm*
- **VA/DoD 2006** - *Department of Veterans Affairs/ Department of Defense (VA/DoD). Clinical practice guideline for the management of dyslipidemia. 2006. www.healthquality.va.gov/Dyslipidemia_LIPIDS.asp*
- **WHO 2007** - *World Health Organization (WHO). Prevention of cardiovascular disease: guidelines for assessment and management of cardiovascular risk. 2007. www.who.int/cardiovascular_diseases/guidelines/Prevention_of_Cardiovascular_Disease/en/index.html*

La necessità di offrire agli utenti della Banca Dati Comparativa un confronto agevolmente leggibile delle caratteristiche metodologiche e delle raccomandazioni contenute in ogni linea guida ha indotto a una ulteriore selezione dei documenti sopra elencati in base a due ulteriori criteri di selezione.

In primo luogo si è deciso di includere le 3 linee guida che presentassero le migliori caratteristiche di validità interna sulla base della valutazione con lo strumento AGREE. In particolare sono state selezionate le 3 linee guida che registravano i migliori punteggi considerando la somma delle tre aree AGREE riguardanti gli aspetti metodologici (area 2 Coinvolgimento delle parti in causa, area 3 Rigore della elaborazione, area 6 Indipendenza editoriale). Nella tabella sono riportati i risultati di tale valutazione.

Tabella. Valutazione della validità interna delle linee guida mediante strumento AGREE. Le linee guida sono state ordinate secondo un rango decrescente di validità interna, dato dalla somma algebrica del punteggio delle aree 2, 3 e 6 dello strumento AGREE.

Linea guida	Area 2	Area 3	Area 6	Somma punteggi	Rango
	Coinvolgimento delle parti in causa	Rigore della elaborazione	Indipendenza editoriale	Validità interna	Validità interna
NICE	83	95	100	279	1
SIGN	63	86	83	232	2
Osakidetza	29	86	83	198	3
AHA	42	62	92	195	4
VA/DoD	54	98	42	193	5
ATP 3	42	64	42	148	6
WHO	50	55	42	146	7
NHFA/CSANZ	38	26	75	139	8
ESC	38	21	75	134	9
ICSI	50	33	50	133	10
CCS	17	38	67	121	11
MOH	50	36	33	119	12
USPSTF	29	52	33	115	13
NFI	42	24	17	82	14
JBS 2	38	7	33	78	15

In secondo luogo, secondo un principio di rappresentatività, sono state incluse al confronto anche altre **2** linee guida le quali, pur non possedendo un livello inferiore di qualità metodologica, costituiscono un riferimento culturale per le specialità mediche coinvolte nella gestione del paziente con ipercolesterolemia. Queste linee guida sono segnalate graficamente con un simbolo di allerta (!) nelle sinossi di contenuto, ad indicarne la minore qualità metodologica.

Le **sinossi** di confronto sono state prodotte quindi per le seguenti **5** linee guida:

- (!) **ATP 3 2004** – (1) *Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III)*. www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/index.htm.
(2) *Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB, Jr., Clark LT, Hunninghake DB et al.*

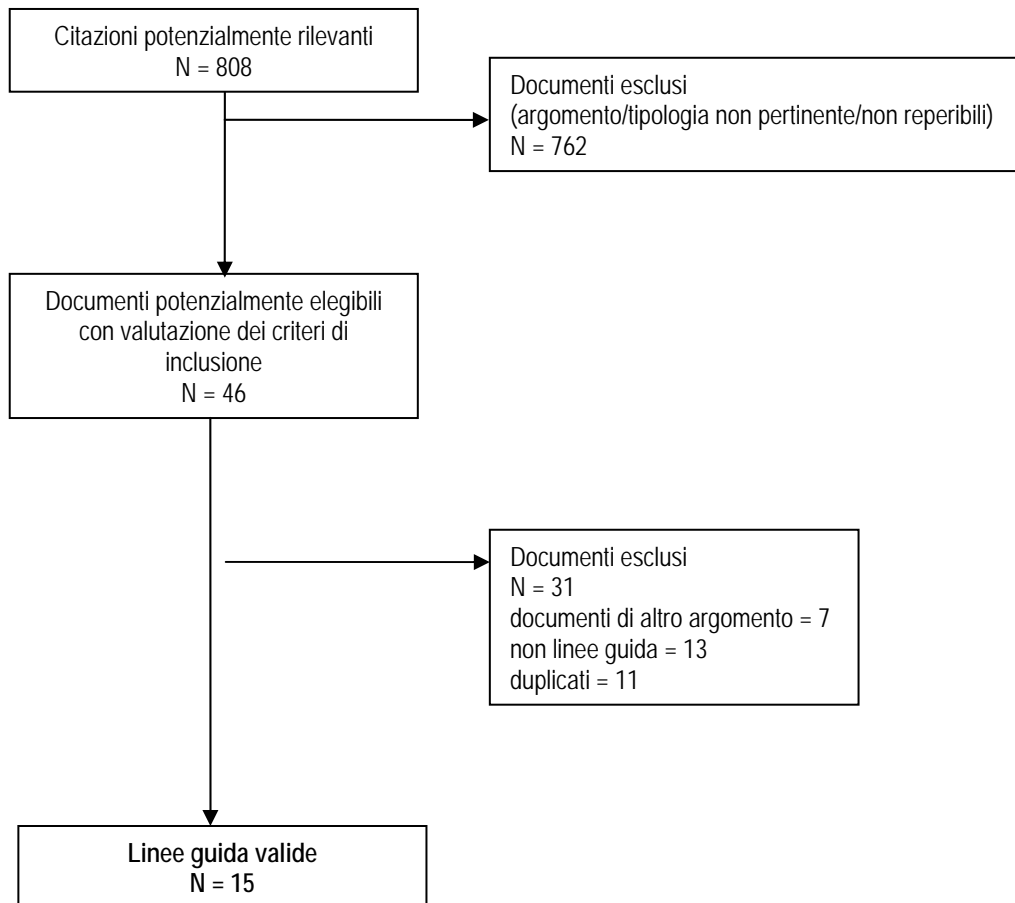
Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. Circulation 2004; 110:227-239.

- **(!)** **ESC 2007** – (1) Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R et al. *European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2007; 14 Suppl 2:S1-113.* (2) Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R et al. *European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2007; 14 Suppl 2:E1-40.*
- **NICE 2008** - National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). *Clinical guideline 67. Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. 2008.* www.nice.org.uk/CG067.
- **Osakidetza 2008** - San Vicente Blanco R, Pérez Irazusta I, Ibarra Amarica J, Berraondo Zabalegui I, Uribe Oyarbide F, Urraca Garcia de Madinabeitia J, Samper Otxotorena R, Aizpurua Imaz I, Almagro Mugica F, Andrés Novales J, Ugarte Libano R. *Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Osakidetza 2008. Vitoria-Gasteiz.* www.guiasalud.es/viewGPC.asp?idGuia=433
- **SIGN 2007** - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). *Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease. Guideline n. 97 2007.* www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/97/index.html

Aggiornamento

L'aggiornamento della ricerca bibliografica è previsto entro il **2011**.

Flow chart: reperimento e selezione di linee guida sulla ipercolesterolemia in prevenzione primaria.



Appendice

Ricerca su banche dati di linee guida

- a) NGC - National Guidelines Clearinghouse <http://www.guideline.gov/>
 1. NGC Browse - Disease/Condition Results/Diseases (MeSH Category)/ Nutritional and Metabolic Diseases/ Metabolic Diseases/ Lipid Metabolism Disorders/ Dyslipidemias
 2. Ricerca libera con funzione “search”: dyslipidemia* OR hypercholesterolemia* OR "high blood lipid" OR "high blood cholesterol" OR "lipid* management" 2004-
- b) NLH - National Library of Health <http://www.library.nhs.uk/Default.aspx>
 1. Ricerca con funzione “browse”: NLH Home>Specialist Libraries>cardiovascular/prevention/lipid management
 2. Ricerca con funzione “search”: NLH Home>Specialist Libraries>National Library of Guidelines>Search Results: Termini liberi: dyslipidaemia* OR hypercholesterolaemia* OR lipid* OR cholesterol*
- c) CMA Infobase - Clinical Practice Guidelines <http://mdm.ca/cpgsnew/cpgs/index.asp>
Search: Keywords : dyslipidemia OR lipid OR cholesterol 2004-

Ricerca su banche bibliografiche

- d) MEDLINE
(Hypercholesterolemia [mh] OR Hypercholesterolemia* OR “high blood cholesterol” OR “high blood lipid*” OR dyslipidemia* OR “lipid* management”)
AND
(guidance [ti] OR guideline* [ti] OR practice guideline [pt] OR guideline [pt])
Limits: Publication Date from 2004 to 2008, Humans, English, Italian

Ricerca su siti di agenzie governative

Ricerca con funzione “browse” nei seguenti siti:

- a) Agency for Quality in Medicine *aqumed* (Aerztliches Zentrum für Qualität in der Medizin *aezq*) - www.leitlinien.de/english/english/view
- b) Australian Government – National Health and Medical Research Council:
<http://www.nhmrc.gov.au/publications/subjects/clinical.htm>

- c) GAG - Guidelines Advisory Committee: <http://gacguidelines.ca/>
- d) GuiaSalud: <http://www.guiasalud.es/>
- e) Guidelines and Protocols Advisory Committee: <http://www.healthservices.gov.bc.ca/>
- f) HAS - Haute Autorité de Santé: http://www.has-sante.fr/portail/display.jsp?id=j_5
- g) IQWiG - Institute for Quality and Efficiency in Health Care: <http://www.iqwig.de/>
- h) Nationale VersorgungsLeitlinien - www.versorgungsleitlinien.de/themen
- i) NICE - National Institute for Health and Clinical Excellence:
<http://www.nice.org.uk/guidance/>
- j) NZGG - New Zealand Guidelines Group: <http://www.nzgg.org.nz/index.cfm?>
- k) SIGN - Scottish Intercollegiate Guidelines Network:
<http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/index.html>
- l) Sistema Lineeguida (ASSR) - www.assr.it/plg.htm
- m) Sistema Nazionale Linee Guida – SNLG - www.snlg-iss.it/
- n) The Finnish Current Care guidelines -
www.kaypahoito.fi/kotisivut/sivut.nayta?p_navi=3038&p_sivu=3237
- o) TOP - Toward Optimized Practice: <http://www.topalbertadoctors.org/TOP>
- p) VA/DoD Clinical Practice Guidelines Home - www.healthquality.va.gov/index.asp
- q) WHO - World Health Organization: <http://www.who.int/en/>

Ricerca su siti di società scientifiche specialistiche

Ricerca su GOOGLE con la seguente strategia di ricerca:

- allintitle: (dyslipidemia OR hypercholesterolemia OR lipid OR cholesterol) AND society
- allintitle: (dyslipidemia OR hypercholesterolemia OR lipid OR cholesterol) AND college
- allintitle: (dyslipidemia OR hypercholesterolemia OR lipid OR cholesterol) AND association
- allintitle: (dyslipidemia OR hypercholesterolemia OR lipid OR cholesterol) AND academy
- allintitle: atherosclerosis AND society
- allintitle: atherosclerosis AND college
- allintitle: atherosclerosis AND association
- allintitle: atherosclerosis AND academy
- allintitle: (colesterolo OR dislipidemia OR lipidi) AND (società OR associazione)

e con metodologia “a cascata” dei siti di società specialistiche.

Ricerca su motori di ricerca

Ricerca con funzione search su

– Google:

- a. allintitle: (dyslipidaemia OR dyslipidemia OR hypercholesterolemia OR hypercholesterolaemia OR lipid OR cholesterol) AND guideline or guidelines
- b. allintitle: dislipidemia OR colesterolo OR lipidi OR ipercolesterolemia linea guida OR linee guida

– Google Scholar:

- c. allintitle: (dyslipidaemia OR dyslipidemia OR hypercholesterolemia OR hypercholesterolaemia OR lipid OR cholesterol) AND guideline or guidelines
- d. allintitle: dislipidemia OR colesterolo OR lipidi OR ipercolesterolemia linea guida OR linee