

Le linee guida di evidenza in nefrologia

G.F.M. Strippoli^{1,2}, C. Manno¹, F.P. Schena¹

¹ Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti d'Organo (DETO), Sezione di Nefrologia, Università degli Studi di Bari - Italia

² Centre for Kidney Research, Cochrane Renal Group, NHMRC Centre for Clinical Research Excellence in Renal Medicine, The Children's Hospital at Westmead, University of Sydney - Australia

Evidence-based guidelines in nephrology

Introduction. The preparation of evidence-based guidelines by the Nephrology Societies is fundamental to improve long-term outcomes of patients with chronic kidney diseases. However, this is a complex process and requires the interaction of clinicians and experts in epidemiology methods, and researchers and research enterprises.

Methods. In this review, we present the potential structure of a body for the coordination and development of evidence-based guidelines in a nephrology society and we address the major problems that can arise in this process describing strategies that could be used to overcome them.

Results. The development of evidence-based nephrology guidelines requires a structure; this should consist of a coordinating center and a number of working groups. The working groups is to identify specific research questions and to develop and synthesize the evidence in answer to the questions proposed. This shall be done in collaboration with the coordinating center. Draft guidelines produced by this process should be peer reviewed, disseminated and implemented.

Conclusions. The development of evidence-based nephrology guidelines is a challenge for individual nephrology societies. These guidelines are different from typical research publications in that their success does not lie in the final publication, but in the actual dissemination and implementation, which is in the improvement of patient outcomes and its measurement. (G Ital Nefrol 2004; 21: 454-62)

KEY WORDS: Guidelines, Evidence, Systematic reviews

PAROLE CHIAVE: Linee guida, Evidenza, Revisioni sistematiche

Commento dell'Editore

Le linee guida sono diventate un punto di riferimento importante nella gestione clinica dei pazienti con malattie renali. La nefrologia è stata una delle prime specialità mediche a sentire come prioritaria l'esigenza di una omogeneizzazione dei comportamenti clinici, dalla diagnostica alla terapia, nella cura dei nefropatici.

Introduzione

Ciascuna Società scientifica prepara le proprie linee guida allo scopo di migliorare alcuni outcome (p.e. sopravvivenza, qualità di vita, progressione del danno renale, altro) in una popolazione di interesse (p.e. pazienti nefropatici). Una buona pratica clinica richiede attenzione verso

le linee guida, sebbene talora esse siano state erroneamente utilizzate come riferimento per la risoluzione e la valutazione di contenziosi medico-legali.

La preparazione di linee guida necessita attualmente di metodologie di sintesi, qualità e analisi sistematica dell'evidenza; il metodo del consenso tra esperti, utilizzato in passato era molto criticabile poiché guidato dall'esperienza personale di singoli opinion-leader. Recentemente le Società scientifiche tendono all'adozione di metodologie analitiche di comprovata efficacia che includono i sistemi di epidemiologica classica ed il ricorso alla classificazione dell'evidenza in base al suo livello, alla sua qualità ed alla sua forza (Tab. I).

In considerazione della notevole importanza della formulazione di linee guida di evidenza nell'ambito di una Società scientifica, in questa rassegna vengono presentati i parametri fondamentali che devono guidare la loro prepa-

TABELLA I - I TRE PARAMETRI FONDAMENTALI PER LA CLASSIFICAZIONE DELL'EVIDENZA SCIENTIFICA: LIVELLO, QUALITÀ E FORZA

Parametro	Interpretazione
Livello	Il livello di evidenza dipende strettamente dalla tipologia di studio considerato 1 revisione sistematica di studi clinici randomizzati e controllati 2 almeno uno studio clinico randomizzato e controllato 3 studi comparativi (studi di coorte, studi caso controllo, ecc) 4 casi clinici
Qualità	La qualità dell'evidenza dipende dalla metodologia adottata. Per ciascuna tipologia di studio vi sono dei parametri metodologici la cui ottemperanza ne migliora la qualità
Forza	La forza dell'evidenza dipende dall'entità e dall'affidabilità dell'effetto dimostrato. Gli studi che documentano un effetto importante (p.e. stima precisa con intervalli di confidenza non ampi) sono solitamente più affidabili

razione, con particolare riferimento alla nefrologia ed alle problematiche connesse nell'ambito della valutazione della base di evidenza.

Linee guida o pubblicazioni scientifiche?

L'approccio che ciascuna Società adotta nella formulazione delle proprie linee guida può essere più o meno rigido. Alcune Società convocano un gruppo di epidemiologi ed un gruppo di clinici esperti nel campo di un particolare problema e delineano l'approccio metodologico prima di iniziare la formulazione delle linee guida, altre invece si rifanno a protocolli e raccomandazioni esistenti (1-3). In ogni caso, il fine ultimo della formulazione di raccomandazioni o linee guida non è la realizzazione di un prodotto di ricerca, bensì l'**implementazione** di detto prodotto nella pratica clinica. È infatti osservazione comune che gran parte della letteratura scientifica esistente (sia nella ricerca di base che nella ricerca clinica) rappresenta un "dialogo tra ricercatori", sicché soltanto pochi rilievi hanno realmente un impatto globale sulla pratica clinica. In pratica, il coronamento di un progetto di ricerca risiede quasi sempre nella pubblicazione dei dati, più che nella reale verifica degli effetti di quella pubblicazione. Al contrario, il successo di una linea guida non risiede nella sua pubblicazione, ma nel determinare una reale variazione della pratica clinica. La realizzazione delle linee guida comporta non soltanto la raccolta e l'analisi dei dati, ma anche la determinazione dell'impatto e la misurazione dello stesso (**disseminazione, implementazione, valutazione**).

I principi di base per la realizzazione di linee guida di evidenza

La Tabella II riporta i nove principi di base per la preparazione di linee guida di evidenza. Gli *outcome* di inte-

resse per le linee guida e per la ricerca clinica in generale sono idealmente soltanto quelli che influenzano in maniera sostanziale la vita del paziente (mortalità totale o cardiovascolare, sopravvivenza renale espressa in termini di raddoppiamento della creatininemia o uremia cronica terminale, effetti collaterali, qualità di vita): l'indicazione di adottare un particolare intervento sarà giustificata da un beneficio arrecato agli *hard outcomes* e non ai *surrogate outcomes*, quali il valore della proteinuria (principio 1). Le linee guida andranno formulate con particolare attenzione al livello di evidenza; raccomandazioni forti potranno basarsi soltanto su importanti prove di efficacia (principio 2). Al contrario degli studi di revisione sistematica ed epidemiologici, la linea guida fornirà anche informazioni derivanti dal giudizio clinico, interpretazioni ed ipotesi, ferma restando l'adozione del massimo livello di evidenza (principio 3). In tal senso, sarà utile per la realizzazione della linea guida il coinvolgimento non solo di specialisti clinici, ma anche di esperti di metodologia epidemiologica (principio 4). È importante anche la flessibilità delle linee guida (principio 5), in quanto se estremamente rigide o se basate su una interpretazione approssimativa di evidenza non soddisfacente, esse non possono essere utilizzate agevolmente nelle varie circostanze ed ambienti clinici. La linea guida dovrà quindi essere chiara, facilmente interpretabile e basata su evidenze solide al fine della massima utilizzabilità. In questo ambito rientra anche la considerazione dell'obiettivo possibilità finanziaria (economicità) di quella pratica clinica e le ipotesi concrete relative alla sua applicabilità (principio 6). La diffusione ed attuazione (disseminazione/implementazione) delle linee guida nella pratica clinica (principio 7) e la valutazione del reale utilizzo (principio 8) rappresentano una delle sfide ancora non superate dalla maggior parte delle Società scientifiche. Le motivazioni alla base di tale limite sono numerose; in generale il cambiamento di "mentalità" è sempre difficile e richiede molto tempo. In nefrologia, inoltre, esiste un problema concomitante e

TABELLA II - NOVE PRINCIPI DI BASE PER LO SVILUPPO DI LINEE GUIDA DI EVIDENZA

Principio	Interpretazione
1. Outcome	Le linee guida devono basarsi su <i>outcome</i> di notevole interesse clinico (<i>outcome</i> di tipo <i>patient-centered</i>)
2. Evidenza	Le linee guida devono basarsi sul massimo livello di evidenza
3. Esperienza	I risultati della valutazione analitica dell'evidenza devono essere interpretati alla luce del giudizio clinico
4. Metodologia	La linea guida è il risultato di un processo d'indagine multidisciplinare che deve coinvolgere lo specialista e l'esperto di metodologia epidemiologica
5. Flessibilità	La linea guida deve essere facilmente utilizzabile nelle varie circostanze ed ambienti clinici
6. Economicità	La linea guida deve considerare l'applicabilità pratica in base ai limiti finanziari
7. Disseminazione/implementazione	La linea guida va disseminata ed attuata nella pratica clinica. La disseminazione serve alla futura adozione da parte degli utenti
8. Valutazione dell'implementazione	Una volta messa in pratica la linea guida, è necessario valutare i benefici e/o i danni apportati dall'adozione di tale procedura
9. Revisione/aggiornamento	La linea guida va regolarmente aggiornata

cioè che l'evidenza utile a sostenere delle posizioni (linee guida) è spesso scarsa o inesistente (4). Ad esempio, sarà più semplice implementare linee guida relative all'utilizzo della trombolisi nell'infarto del miocardio o della terapia anti-ipertensiva nell'ipertensione essenziale, di quanto non si possa fare per l'adozione di uno specifico target di ematocrito nella popolazione con insufficienza renale cronica. Pur trattandosi di problematiche di ampio interesse e di confrontabile entità, nel primo caso esistono numerosissimi studi randomizzati e di revisione sistematica a supporto della proposta linea guida (5-9), mentre nel secondo la base di evidenza risulta oltremodo carente (10). L'ultimo principio riguarda la revisione e l'aggiornamento (principio 9); una volta sviluppate, le linee guida di evidenza vanno regolarmente aggiornate, alla luce del progresso scientifico e della disponibilità di ulteriori studi.

Test di verifica

1) Una volta preparata una linea guida, è necessario percorrere le seguenti tre fasi:

- Concezione, adozione, implementazione
- Sviluppo, valutazione, adozione
- Disseminazione, implementazione, valutazione
- Correzione, adozione, sviluppo
- Disseminazione, revisione, adozione.

2) Gli *outcome* di interesse dei progetti di ricerca clinica di impatto, ed anche delle linee guida, dovrebbero essere:

- Qualsiasi tipo di *outcome*
- Outcome* facilmente misurabili
- Outcome* di tipo "hard", per esempio il raggiungimento dell'insufficienza renale terminale o la mortalità
- Outcome* di tipo surrogato, ad esempio la creatininemia
- Nessuna delle precedenti.

3) Si distinguono i seguenti livelli di evidenza scientifica:

- 1, 2, 3, 4
- 1, 2, 3
- 1, 2
- A e B
- Tutte le precedenti.

4) Le revisioni sistematiche di studi clinici randomizzati rappresentano:

- Il più elevato livello di evidenza
- Livello di evidenza di tipo 1
- Livello di evidenza di tipo 2
- Un modello di evidenza
- 1 e 2.

5) I tre parametri fondamentali per la valutazione dell'evidenza scientifica sono:

- Livello, qualità e forza
- Livello, quantità e forza
- Accuratezza, metodologia e precisione
- Data di pubblicazione, autori e impact factor
- Nessuna delle precedenti.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e sul prossimo numero del Giornale cartaceo

Struttura organizzativa e fasi di preparazione di linee guida di evidenza

La potenziale struttura organizzativa per la preparazione di linee guida di evidenza, rappresentata in Figura 1, prevede una serie di gruppi di lavoro (uno per ciascuna o per ciascuna serie di linee guida inerenti ad uno specifico argomento) ed un centro di coordinamento (ufficio di coordina-

TABELLA III - LA FORMULAZIONE DEL QUESITO DI RICERCA PER LE LINEE GUIDA DI EVIDENZA; INFORMAZIONI DI IMPORTANZA CRITICA PER LA PREPARAZIONE DI ADEGUATE STRATEGIE DI RICERCA BIBLIOGRAFICA

Partecipanti	Interventi	Confronti	Outcomes
<i>Quesito: "Effetto dell'eritropoietina sulla mortalità in emodialisi"</i>			
Pazienti in emodialisi	Eritropoietina	Placebo/nessun trattamento	Mortalità
<i>Quesito: "Target ottimale di ematocrito nell'insufficienza renale cronica"</i>			
Pazienti in emodialisi	- Eritropoietina	- Placebo	Mortalità
Pazienti in dialisi peritoneale	- Darbepoietina	- Nessun trattamento	Infarto miocardico
Pazienti in pre-dialisi	- Emotrasfusioni	Differente dosaggio di: - Eritropoietina - Darbepoietina - Emotrasfusioni	Iperensione Convulsioni Altro
<i>Quesito: "Utilizzo della terapia anti-ipertensiva per la prevenzione della progressione del danno renale nell'insufficienza renale cronica"</i>			
Pazienti con insufficienza renale cronica, stadio 1, 2, ..., K-DOQI	- ACE-inibitori - ATII-antagonisti - Calcio antagonisti - Beta bloccanti - Diuretici - Alfa-litici - Altro	- Placebo - Nessun trattamento Differente dosaggio di: - ACE-inibitori - ATII-antagonisti - Calcio antagonisti - Beta bloccanti - Diuretici	Uremia terminale Raddoppiamento della creatininemia Effetti collaterali Mortalità Altro
<i>Quesito: "Target pressorio ottimale per la prevenzione della progressione del danno renale"</i>			
Pazienti con insufficienza renale cronica, stadio 1, 2, ..., K-DOQI	Target pressorio X (sistolica/diastolica) raggiunto con singoli farmaci (specificare) o categorie di farmaci (specificare) anti-ipertensivi	Target pressorio Y (sistolica/diastolica) raggiunto con singoli farmaci (specificare) o categorie di farmaci (specificare) anti-ipertensivi	Uremia terminale Raddoppiamento della creatininemia Effetti collaterali Mortalità
<i>Quesito: "Strategie anti-microbiche per la prevenzione della peritonite in dialisi peritoneale"</i>			
Pazienti in dialisi peritoneale	-Terapia antibiotica - Orale - Topica (nasale) - Topica (exit-site) - Endovenosa	- Placebo - Nessun trattamento - Altra terapia antibiotica	Peritonite Infezione dell'exit-site Infezione del tunnel Effetti collaterali Mortalità Altro
<i>Quesito: "Associazione tra obesità e mortalità in emodialisi"</i>			
Pazienti in emodialisi	- BMI \leq 28 kg/m ²	- BMI > 28 kg/m ²	Mortalità Altro

mento delle linee guida della Società), costituito da clinici, esperti di metodologia epidemiologica, ricercatori; esso può avvalersi della consulenza di esperti di problematiche specifiche (per esempio, statistici, gruppi Cochrane, altro). La prima fase di fondamentale importanza della preparazione di una linea guida consiste nell'individuazione dei quesiti di ricerca, attraverso comunicazioni preliminari (riunioni, e-mail) tra centro di coordinamento e gruppi di lavoro. Una pratica inveterata nella compilazione di sintesi dell'evidenza è stata la ricerca di tutte le pubblicazioni

scientifiche relative ad un argomento, per eseguirne in seguito la sintesi e formularne opportune raccomandazioni; tale approccio è fondamentalmente errato poiché esso è "guidato" dal materiale disponibile e non dalla reale necessità o importanza di un problema. Al contrario, lo sviluppo di qualsivoglia linea guida deve partire dalla formulazione di quesiti di interesse. I singoli gruppi di lavoro definiscono in maniera chiara cosa la Società desidera sapere e su cosa informare ("guidare") i suoi membri (quesiti di ricerca) e identificando la popolazione, gli interventi e i relativi

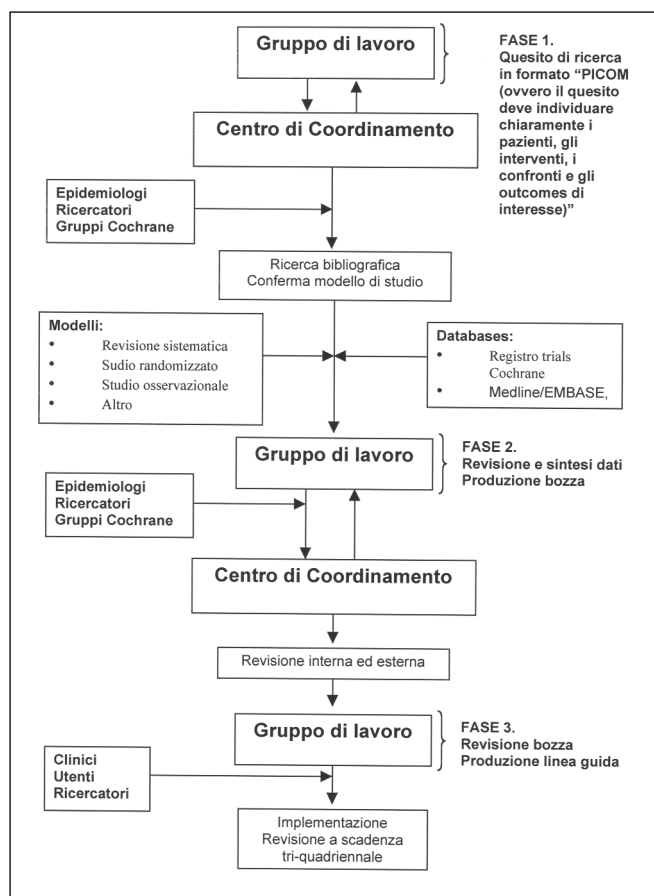


Fig. 1 - Struttura organizzativa e fasi di preparazione delle linee guida di evidenza.

confronti e gli outcome di interesse. In Tabella III sono riportati alcuni esempi di quesiti e le singole componenti degli stessi che il gruppo di lavoro deve individuare analiticamente. Il centro di coordinamento, in collaborazione con epidemiologi, ricercatori e consulenti curerà la ricerca bibliografica dell'evidenza. Gli esperti in materia (idealmente, i gruppi Cochrane) attueranno le procedure relative all'argomento in questione; la ricerca andrà condotta in adeguati motori di ricerca (solitamente Medline, Embase e Registri Cochrane degli studi clinici randomizzati) mediante l'individuazione di tutti gli heading relativi e delle parole chiave e della metodologia di studio più adatta per rispondere al quesito di interesse. Ad esempio, per rispondere ad un quesito di tipo terapeutico, il modello di studio ideale sarà lo studio randomizzato e pertanto saranno necessarie strategie di ricerca bibliografica specifiche o altamente sensibili per i soli studi randomizzati. Al contrario, per rispondere ad un quesito di tipo prognostico (p.e. associazione tra obesità e mortalità in emodialisi), sarà necessario sviluppare strategie di ricerca bibliografica specifiche o altamente sensibili per studi di coorte (11). A seguito di una valutazione preliminare da parte del centro di coordinamento, i risultati della ricerca bibliografica

saranno passati ai gruppi di lavoro. Questi effettueranno la revisione e la sintesi analitica dei dati e produrranno una bozza preliminare della linea guida, con eventuali contributi di epidemiologi, ricercatori, personale amministrativo e consulenti a contratto (p.e. statistici, gruppi Cochrane). In passato gli "esperti" di una problematica gestivano direttamente tutte le fasi, dalla produzione del quesito al rilievo di evidenza, sintesi e documentazione; in mancanza di risorse metodologiche e/o amministrative, il prodotto finale di molte linee guida era spesso una sintesi "personale" di opinioni, principalmente guidata dalle singole competenze ed esperienze invece che da un processo laborioso e dispendioso in termini temporali ed economici, ma omogeneo e ben codificato. Questo tipo di errore è incompatibile con il moderno concetto di "linee guida di evidenza", il cui scopo finale è quello dell'**implementazione**. L'adozione nella pratica clinica prevede una identificazione chiara, obiettiva e difficilmente contestabile delle procedure di evidenza e la costituzione di una "macchina metodologica" con adeguato portafoglio finalizzato alle spese per il personale amministrativo, di ricerca e per i consulenti "a contratto". Il documento preliminare o bozza di una linea guida (Fig. 1) verrà inviato al centro di coordinamento per un processo di revisione, come accade per le pubblicazioni in riviste scientifiche. Gli esperti di metodologia epidemiologica e i revisori esterni valuteranno la bozza, proponendo revisioni minori o maggiori; sarà richiesto inoltre il parere degli utenti o dei loro organi rappresentativi. I gruppi di lavoro dovranno quindi valutare questi commenti ed affrontare adeguatamente ogni potenziale critica producendo una linea guida finale. Il centro di coordinamento curerà lo "stile" editoriale prestabilito e comune per tutte le linee guida. In seguito, tale prodotto andrà presentato alla comunità scientifica (ad esempio sul sito Internet della Società o in incontri scientifici nazionali) con la richiesta ufficiale di fornire ulteriori commenti e suggerimenti. Solo alla fine di queste fasi di revisione sarà possibile la distribuzione definitiva della linea guida all'intera comunità scientifica, l'implementazione e la valutazione quantitativa dell'effetto sugli *outcome* di interesse.

Formato ideale di una linea guida di evidenza

Il documento preliminare o conclusivo di una linea guida dovrebbe sempre descrivere il problema in questione, ovvero il quesito proposto, e le motivazioni per cui quel quesito è di interesse. In un paragrafo di "premesse" alla linea guida devono essere presentate le possibili alternative terapeutiche (o diagnostiche) per la risoluzione del problema in questione e la variabilità nella pratica clinica attuale, presentando eventualmente le indicazioni provenienti da altre linee guida. Successivamente il documento dovrà presentare un elenco/analisi dell'evidenza disponibile in base ad

una categorizzazione gerarchica per livelli di evidenza (Tab. I) e i risultati dei singoli studi individuati, con particolare riferimento alla tipologia di studio, alla qualità metodologica e alla significatività statistica dei rilievi. Sarà quindi formulato un giudizio in merito all'utilità dell'evidenza individuata per la pratica clinica, con particolare riferimento alle misure di "outcome" utilizzate negli studi individuati (outcome surrogato o outcome di tipo *patient-centered*).

Oltre alla presentazione di questi dati, il documento dovrà chiaramente individuare la linea guida che sarà fornita soltanto quando il livello di evidenza è sufficientemente elevato, ovvero di tipo 1 e 2. Nelle situazioni in cui non esista evidenza di livello 1 o 2, sarà possibile soltanto riportare dei "suggerimenti" per la pratica clinica (livello 3 e 4). Ad esempio, in un nostro precedente studio di revisione sistematica (evidenza di grado 1) della letteratura scientifica abbiamo dimostrato l'inadeguata base di studi per poter raccomandare l'utilizzo di un target di ematocrito superiore al 30% nella popolazione cardiopatica uremica (10). Le principali società nefrologiche riportano tuttavia alcune linee guida sulla base di risultati di grossi studi di coorte (evidenza di tipo 3 o 4), che potrebbero eventualmente fornire soltanto alcuni "suggerimenti" per la pratica clinica. Va sottolineato che l'assenza di evidenza per supportare una pratica clinica non necessariamente significa che quella pratica è errata; tuttavia i clinici dovranno valutare attentamente i benefici, i rischi ed i costi prima di somministrare un intervento di non comprovata efficacia. In sintesi, una Società non deve necessariamente formulare delle linee guida per argomenti in cui non esiste una solida base di evidenza, ma impegnarsi a programmare o contribuire ad eventuali studi nel settore, e limitarsi a fornire dei suggerimenti in maniera non ambigua in caso di dichiarata impossibilità di formulare una linea guida specifica. Al termine di ciascuna linea guida è utile un elenco dettagliato di tutti gli studi individuati ed una valutazione della loro qualità metodologica sotto forma di tabelle.

Test di verifica

1) Un modello potenziale per la preparazione delle linee guida di evidenza prevede:

- Più centri di coordinamento e gruppi di lavoro
- Più gruppi di lavoro ed un centro di coordinamento
- Più centri di coordinamento ed un gruppo di lavoro
- Tutte le precedenti
- Nessuna delle precedenti.

2) Un centro di coordinamento per la preparazione delle linee guida di evidenza dovrebbe prevedere:

- Soltanto esperti di metodologia epidemiologica
- Soltanto statistici
- Clinici, esperti di metodologia epidemiologica, ricercatori

- Soltanto statistici ed esperti di metodologia epidemiologica
- Nessuna delle precedenti.

3) L'individuazione dei quesiti di ricerca per le linee guida di evidenza:

- è un compito esclusivo del centro di coordinamento
- è un compito esclusivo dei clinici
- è coordinata in concerto tra clinici ed esperti di metodologia
- Consiste nella ricerca di tutte le pubblicazioni scientifiche su un dato argomento e nel tentativo di rispondere in maniera armonica a tutti i quesiti da queste identificati
- Può essere una delle precedenti.

4) Un quesito di ricerca ideale va formulato nel cosiddetto formato "PICOM". Ciò significa che il quesito deve individuare chiaramente:

- Il tipo di pazienti in studio, indagine condotta, il tipo di sistema di controllo adottato per la valutazione della qualità dell'indagine, il tipo di osservatore e la metodologia adottata
- Il tipo di pazienti in studio, il tipo di interventi in studio, il modo in cui tali interventi sono stati confrontati, gli outcome di interesse per il quesito proposto e la metodologia utilizzata per dimostrare l'effetto dell'intervento in questione sugli outcome di interesse
- 1 e 2
- Né 1 né 2
- Si tratta di una sigla non più in uso.

5) I gruppi Cochrane:

- Possono essere coinvolti nelle attività di preparazione delle linee guida, in particolare poichè potranno offrire consulenza specialistica per la preparazione delle strategie di ricerca bibliografica e da un punto di vista metodologico
- Non hanno nulla a che vedere con la ricerca clinica epidemiologica
- Si occupano della produzione delle revisioni sistematiche, un processo che non è di interesse alcuno per le linee guida
- Tutte le precedenti
- Nessuna delle precedenti.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e sul prossimo numero del Giornale cartaceo

Il problema della nefrologia

La realizzazione di linee guida "di evidenza" è difficile quando vi è assenza di evidenza per fornire una specifica raccomandazione, come frequentemente avviene in campo nefrologico (4). Il compito dei gruppi di lavoro per le linee

guida non è tuttavia la ricerca attiva in un settore specifico, ma soltanto la valutazione dell'evidenza esistente da un punto di vista qualitativo e quantitativo, descrivendo e proponendo eventuali suggerimenti ed implicazioni per la futura ricerca. In campo oncologico o cardiologico il numero di studi randomizzati e revisioni sistematiche pubblicate è notevole e il gruppo di lavoro potrà basarsi su risultati esistenti proponendo una interpretazione critica di tali studi senza effettuare una analisi quantitativa. Tale compito spetta invece ai ricercatori che conducono *review* sistematiche che analizzano l'evidenza da un punto di vista quantitativo con idonee indagini di tipo statistico (revisione sistematica) o progettano e conducono modelli di studio atti a dimostrare delle ipotesi (studi randomizzati, studi di coorte, altro). Poiché però in alcuni settori della nefrologia tali studi non esistono, sarà necessario adottare alcune strategie alternative: a) i gruppi di lavoro si impegneranno a svolgere una analisi più profonda dei dati ed eventualmente a condurre revisioni sistematiche di studi randomizzati e pubblicarle prima di formulare le relative linee guida; b) il gruppo di coordinamento commissionerà la conduzione di studi di revisione sistematica a gruppi esterni, che saranno successivamente coinvolti nella formulazione della linea guida e pertanto nel gruppo di lavoro; c) il gruppo di coordinamento, in collaborazione coi gruppi di lavoro, formulerà progetti di ricerca e si adopererà per la loro realizzazione mediante la partecipazione in progetti di ricerca internazionali per l'ottenimento di fondi. In generale è utile un processo collaborativo a lungo termine tra gruppi di coordinamento e gruppi di lavoro; quando un gruppo di lavoro individua l'assenza di evidenza di grado elevato in un settore per la formulazione di una linea guida, lo stesso gruppo in collaborazione col gruppo di coordinamento e con il supporto metodologico "a contratto" di esperti propone e conduce i successivi studi nel settore (p.e. studi randomizzati, *review* sistematiche, altri studi epidemiologici). In conclusione, mentre in altri campi il gruppo di lavoro delle linee guida individua l'evidenza e la implementa insieme al centro di coordinamento, in nefrologia non esiste una chiara distinzione tra attività di ricerca ed attività di individuazione/sintesi. Pertanto, la sfida attuale consiste nella formazione metodologica di ricercatori e nel loro coinvolgimento nella preparazione di linee guida di evidenza. Il formato "prospettico" di questa struttura comporterà un progressivo aggiornamento dell'evidenza nelle linee guida grazie agli studi che si condurranno sotto la guida o con la partecipazione dei membri dei gruppi di lavoro.

Disseminazione ed implementazione

La disseminazione delle linee guida è possibile quando le stesse sono agevolmente accessibili al pubblico. Esse devono pertanto essere presentate in vario formato (brochure, pagine web, altro) agevolmente consultabile da vari

tipi di destinatari e pubblicate, sia sul giornale in lingua madre (Giornale Italiano di Nefrologia) sia su un supplemento di un giornale internazionale, allo scopo di un futuro miglioramento derivato dalla comparazione e dal feedback provenienti da una *audience* il più ampia possibile (p.e. Journal of Nephrology, altro). La disseminazione si attuerà anche attraverso la pubblicazione in *newsletter*, giornali, posters da presentare in congressi, CD, altro. Il ricorso a giornali, pubblicità ed *opinion leaders* per la disseminazione delle linee guida sono tutte strategie da adottare prima di passare all'implementazione e successivamente di misurarne l'adozione. Questo compito potrà essere svolto da ricercatori esperti finanziati dal centro di coordinamento, i quali interagiranno col centro di coordinamento (Società) e con i gruppi di lavoro. L'adozione delle stesse andrà stimolata con il ricorso al coinvolgimento dei pazienti, dei medici, alle campagne di formazione in varie sedi pubbliche o private e agli incentivi economici, *gadgets*, altro. Di prioritaria importanza per il medico sarà l'informazione relativa al risultato dell'adozione di queste procedure, in quanto la maggior parte degli interventi supportati da studi epidemiologici determinano miglioramento "in ampia scala". Una riduzione della mortalità del 5% con l'adozione di un intervento rispetto ad un altro è un fatto fondamentale, ma di cui il clinico di un singolo centro difficilmente riuscirà a rendersi conto. Queste informazioni devono essere fornite in un bollettino o attraverso i registri, giacché la constatazione dell'obiettivo miglioramento sui grossi numeri orienta il "cambiamento di mentalità" e la conseguente propensione all'adozione delle strategie di "comprovata evidenza".

La formazione metodologica: "workshop preliminare" e formazione continua

Varie fasi importanti della formulazione delle linee guida di evidenza, quali l'analisi dei risultati della ricerca bibliografica e la sintesi degli stessi, sono compito dei singoli gruppi di lavoro. In nefrologia, inoltre, il gruppo di lavoro dovrà auspicabilmente progettare e condurre revisioni sistematiche o studi clinici prima di poter formulare delle vere e proprie linee guida di evidenza. Ad esempio, i risultati di una ricerca bibliografica forniti dal centro di coordinamento, anche se ottenuti con strategie di ricerca mirate, saranno sempre "conservativi"; sarà necessario che il gruppo di lavoro individui, tra i tanti studi che la ricerca ha raccolto, quelli davvero rilevanti per contenuti e qualità. I membri di un gruppo di lavoro per le linee guida devono dunque possedere una certa formazione metodologica finalizzata almeno al riconoscimento degli elementi di qualità, degli scopi, dei punti di forza e dei limiti di vari disegni di studio. Per tale motivo, è utile che il centro di coordinamento per la preparazione delle linee guida organizzi all'inizio del

procedimento di preparazione un workshop metodologico per i gruppi di lavoro. In questo workshop, esperti di metodologia epidemiologica illustreranno e discuteranno con i gruppi di lavoro i principali elementi critici di valutazione di uno studio randomizzato e controllato, di una meta-analisi o di una revisione sistematica della letteratura scientifica. Grazie a questi strumenti, i singoli gruppi di lavoro potranno procedere alla valutazione dei risultati delle strategie di ricerca, individuando gli studi utili per la successiva compilazione della linea guida, alla valutazione metodologica delle revisioni sistematiche già disponibili ed alla loro incorporazione nelle linee guida. Va ricordato che il compito dei gruppi di lavoro non è quello di essere epidemiologi o statistici, nè di svolgere funzioni di tipo amministrativo. Prima di cominciare la produzione di qualsivoglia linea guida una Società deve costituire un organo di coordinamento finanziato con il coinvolgimento delle compagnie farmaceutiche o meglio di organi indipendenti (p.e. comunità Europea, la Società stessa, altro) che garantirà anche la continuità di questo processo nell'arco degli anni.

Test di verifica

1) La preparazione delle linee guida in nefrologia:

- È inutile poiché esistono già numerose linee guida da parte di tante società
- Può essere condotta indipendentemente da varie società poiché ciascuna ha una sua individualità e particolari esigenze. Per esempio, formulare linee guida circa l'utilizzo di un particolare intervento in una nazione che per motivazioni economiche non ha possibilità di accedere a quell'intervento, sarebbe inutile
- Può essere particolarmente difficile poiché in molti settori manca evidenza, soprattutto sotto forma di studi randomizzati e controllati
- Tutte le precedenti
- 2 e 3.

2) Una attuale sfida nel campo della ricerca nefrologica, di interesse anche per la preparazione delle linee guida, consiste:

- Nella formazione di giovani ricercatori e gruppi di lavoro in campo di ricerca clinica epidemiologica
- Nell'aggiornamento dell'evidenza disponibile attraverso la conduzione di nuovi studi necessari per il suo completamento
- Nell'evitare di spendere troppo per la ricerca clinica
- 1 e 2
- 1 e 3.

3) Per implementazione si intende:

- Il miglioramento della qualità delle linee guida
- Portare le linee guida dalla carta stampata ad una reale adozione in ambiente medico
- L'aumento dell'investimento economico nelle linee guida

- Tutte le precedenti
- Nessuna delle precedenti.

4) L'utilità di un workshop metodologico è quella di:

- Rendere edotti una serie di medici su problematiche di statistica ed epidemiologia avanzate, che sono fondamentali per coloro che dovranno occuparsi della preparazione delle linee guida
- Presentare a tutti coloro che sono coinvolti nella preparazione delle linee guida una serie di elementi metodologici finalizzati all'ottenimento di un prodotto utile ed omogeneo
- Parlare dei principali modelli di studio epidemiologico e di come è possibile usarli nell'ambito della preparazione delle linee guida
- 1 e 2
- 2 e 3.

5) Le linee guida:

- Possono basarsi sul consenso tra esperti
- Non possono più basarsi sul solo consenso tra esperti
- Devono essere numerose e non è necessario condurre ulteriore ricerca per la loro realizzazione
- Nessuna delle precedenti
- Tutte le precedenti.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e sul prossimo numero del Giornale cartaceo

Conclusioni

In conclusione, il processo di preparazione, disseminazione ed implementazione delle linee guida è particolarmente complesso e non può basarsi sulla semplice consultazione di esperti o sulla revisione e sintesi di linee guida prodotte da altre Società. Ciascuna Società deve produrre le proprie linee guida poiché esse tengono in considerazione le condizioni economiche e demografiche e le potenzialità cliniche della Società stessa. Inoltre la produzione di linee guida va intesa come un processo di formazione e crescita di una Società e, pertanto, deve prevedere un supporto epidemiologico e tecnico di qualità e una attiva interazione tra clinici, esperti di metodologia e centro di coordinamento per le problematiche amministrative e collaborative. Queste attività in nefrologia devono fondersi inevitabilmente con l'attività di ricerca condotta da singoli centri di eccellenza, vista l'attuale carenza di evidenza scientifica in molti settori. Si tratta di un processo difficile ma va ricordato che il suo fine ultimo è quello di stimolare l'adozione di pratiche cliniche ottimali e quindi di migliorare la qualità del servizio prestato, ovvero il livello di "salute pubblica" di una nazione. La comunità nefrologica deve accettare questa sfida ed impegnarsi per raggiungere questi obiettivi.

Riassunto

Introduzione. La formulazione di linee guida di evidenza da parte di ciascuna Società nefrologica rappresenta un elemento fondamentale per il miglioramento della qualità del servizio clinico prestato ai pazienti. Tuttavia, la preparazione di linee guida di evidenza è un procedimento particolarmente complesso e prevede l'interazione armonica di clinici, esperti di metodologica epidemiologica ed organizzazioni di ricerca.

Metodi. In questa rassegna viene presentata la potenziale struttura di un organo per il coordinamento e preparazione di linee guida nell'ambito di una società nefrologica, individuando le problematiche che caratterizzano la formulazione di linee guida di evidenza in nefrologia. Vengono descritte le strategie per il superamento dei limiti tipici di questa disciplina.

Risultati. Un potenziale modello per la realizzazione di linee guida di evidenza in nefrologia prevede la costituzione di un gruppo di coordinamento e più gruppi di lavoro. I gruppi di lavoro individuano dei quesiti di ricerca e con il supporto del gruppo di coordinamento valutano e sintetizzano l'evidenza disponibile. La linea guida prodotta subisce quindi un processo di revisione (*peer-reviewing*) ed una fase di disseminazione ed implementazione.

Conclusioni. La realizzazione di linee guida di evidenza rappresenta una sfida per la moderna comunità nefrologica. Le linee guida si differenziano dai classici prodotti di ricerca in quanto il loro successo non si misura principalmente nella pubblicazione ma nella disseminazione, adozione e infine nel conseguente miglioramento degli *outcomes* per i pazienti.

Indirizzo degli Autori:

Dr. Giovanni FM Strippoli

Editor, Cochrane Renal Group

Guest Editor, Linee Guida CARI

(Caring for Australians with Renal Impairment), 2004

Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti d'Organo (DETO),

Sezione di Nefrologia, Università degli Studi di Bari - Policlinico

Piazza G. Cesare, 11

70124 Bari - Italia

e-mail: gfmstrippoli@katamail.com

Bibliografia

1. URL: <http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/index.cfm> (17 Maggio 2004).
2. URL: <http://www.kidney.org.au/cari/> (17 Maggio 2004).
3. A guide to the development, implementation and evaluation of clinical practice guidelines. URL: <http://www.health.gov.au/nhmrc/publications/pdf/cp30.pdf> (17 Maggio 2004).
4. Strippoli GF, Craig JC, Schena FP. The number, quality, and coverage of randomized controlled trials in nephrology. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 411-9.
5. Grossman E, Messerli FH, Goldbourt U. Intensive blood pressure control and drugs reduce morbidity and mortality in hypertension and diabetes mellitus. *Evidence Based Medicine* 2001; 6: 44.
6. Flather MD, Lonn EM, Yusuf S. Effects of ACE inhibitors on mortality when started in the early phase of myocardial infarction: evidence from the larger randomized controlled trials. *J Cardiovasc Risk* 1995; 2: 423-8.
7. Domanski MJ, Exner DV, Borkows CB, et al. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition on sudden cardiac death in patients following acute myocardial infarction. A meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 598-604.
8. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100,000 patients in randomized trials. *Circulation* 1998; 97: 2202-12.
9. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA* 1995; 273: 1450-6.
10. Strippoli GF, Manno C, Schena FP, Craig JC. Haemoglobin and haematocrit targets for the anaemia of chronic renal disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (1):CD003967.
11. Strippoli GF, Manno C, Schena FP. La ricerca bibliografica del sapere e dell'evidenza nefrologica. *G Ital Nefrol* 2004; 1: 65-72.