

I principi ed i metodi della III edizione delle Linee Guida della Società Italiana di Nefrologia (2005-2006)

*C. Manno*¹, Coordinatore del Gruppo di Studio di Evidence Based Nephrology, Steering Committee

G.F.M. Strippoli^{1,2}, Coordinatore Europeo ed Editor del Cochrane Renal Group e Segretario del Gruppo di Studio di Evidence Based Nephrology, Steering Committee

*B. Cianciaruso*³, Coordinatore Steering Committee

*L. Cagnoli*⁴, Steering Committee

*G. Cancarini*⁵, Steering Committee

*P. Messa*⁶, Steering Committee

*G. Segoloni*⁷, Steering Committee

*P. Stratta*⁸, Steering Committee

*G. Triolo*⁹, Steering Committee

*F.P. Schena*¹, Presidente Società Italiana di Nefrologia (SIN)

Per il Gruppo di Studio di "Evidence Based Nephrology" della SIN ed il Gruppo di Lavoro della III Edizione delle Linee Guida SIN

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

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

³ Cattedra di Nefrologia, Facoltà di Medicina, Università "Federico II", Napoli

⁴ Unità Operativa Nefrologia e Dialisi, Ospedale Infermi, Rimini

⁵ Cattedra e Divisione di Nefrologia, Università e Spedali Civili di Brescia

⁶ Divisione di Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Ospedale Maggiore-Policlinico IRCCS, Milano

⁷ SCUD Nefrologia, Dialisi e Trapianto, ASO S. Giovanni, Torino

⁸ Nefrologia e Trapianto, Cattedra di Nefrologia, Azienda Ospedaliera Maggiore della Carità di Novara, Università del Piemonte Orientale

⁹ Struttura Complessa a Direzione Ospedaliera di Nefrologia e Dialisi, Azienda Ospedaliera CTO/CRF/M. Adelaide, Torino

Membri dei Gruppi di lavoro della III Edizione delle Linee Guida SIN

Dialisi Peritoneale (*Coordinatore*: Giovanni Cancarini)

Gianpaolo Amici (Treviso), Roberto Corciulo (Bari), Marco D'Amico (Como), Amedeo F. De Vecchi (Milano), Mariano Feriani (Mestre), Vincenzo La Milia (Lecco), Roberto Russo (Bari), Mario Salomone (Chieri), Giovambattista Virga (Camposanpiero)

Anemia (*Coordinatore*: Giorgio Triolo)

Mario Bonomini (Chieti), Caterina Canavese (Novara), Giovanni Strippoli (Bari)

Insufficienza Renale Cronica (*Coordinatore*: Bruno Cianciaruso)

Lucia Del Vecchio (Sesto San Giovanni), Luca De Nicola (Napoli), Pietro Ravani (Cremona)

Patologia Ossea (Coordinatore: Piergiorgio Messa)

Mario Cozzolino (Milano), Martino Marangella (Torino), Sandro Mazzaferro (Roma)

Trapianto (Coordinatore: Giuseppe Segoloni)

Cristina Cornella (Novara), Daniela Della Gasperina (Torino), Cristina Torazza (Torino)

Glomerulonefriti (Coordinatori: Leonardo Cagnoli e Piero Stratta)

Antonio Lupo (Verona), Daniela Passerini (Milano), Claudio Pozzi (Lecco)

The Italian Society of Nephrology Guidelines (3rd Edition): Principles and methods

Scientific Societies at both a local and international level are making big effort to prepare their clinical practice guidelines. The Italian Society of Nephrology has already published in two previous editions a series of guidelines relating to various aspects of management and diagnosis of different renal diseases. In this review we present the criteria of the 3rd edition of the Italian Society of Nephrology guidelines. This 3rd edition of guidelines will be based on the availability of scientific evidence in different areas of nephrology, dialysis and transplantation. Ten key intervention questions have been identified, based on the availability of systematic reviews of randomized trials or individual randomized address them. Systematic reviews and randomized trials are the optimal study design to address intervention questions. These have been summarized based upon rigid methodological criteria and strictly reflect the evidence basis. The different phases of development and publication of the 3rd edition of the Italian Society of Nephrology guidelines are presented. (G Ital Nefrol 2006; 23: 173-81)

KEY WORDS: Evidence, Guidelines, Randomized controlled trials, Systematic reviews

PAROLE CHIAVE: Evidenza, Linee Guida, Revisioni sistematiche, Studi randomizzati controllati

Introduzione

Negli ultimi anni si è diffuso in ambito sanitario il concetto della “*clinical governance*”, un sistema di obiettivi, strategie, responsabilità e strumenti atti ad implementare la sicurezza, la qualità e l’appropriatezza dell’offerta clinico-assistenziale (1). I principi ed i meccanismi della “*clinical governance*” mirano al “cuore” del funzionamento delle aziende sanitarie e cercano di assicurare che i processi clinici e assistenziali si svolgano nelle migliori condizioni di qualità e sicurezza. Le Linee Guida costituiscono un elemento importante di questo processo di “*governance*” ed hanno lo scopo di integrare l’attività professionale (solitamente ad elevata impronta autonomistica e personalizzata) con l’efficacia clinica e la buona pratica medica, i diritti dei pazienti-cittadini, senza peraltro trascurare l’equilibrio economico-aziendale e quindi la gestione delle risorse disponibili (2). È possibile definire le Linee Guida come “raccomandazioni” di comportamento clinico (diagnostico o terapeutico), prodotte attraverso un processo sistematico di analisi delle migliori evidenze scientifiche disponibili. Le Linee Guida hanno il fine ultimo di assistere medici e pazienti nel decidere quali siano le modalità di assistenza più appropriata in specifiche circostanze cliniche.

Purtroppo una impostazione culturale di “*clinical governance*” non è ancora adeguatamente presente durante la fase di formazione accademica del giovane medico, sia nel percorso formativo della laurea che in quello della specializzazione. Il problema viene invece affrontato dal personale sanitario nella fase successiva dell’aggiornamento professionale, che solitamente è demandato alle Società scientifiche. Anche per questo, al pari di ogni altra, la Società Italiana di Nefrologia (SIN) ha il compito di preparare le proprie Linee Guida per determinare un impatto positivo gestionale sulla pratica clinica (“*best practice*”) in ambito diagnostico e terapeutico. Il miglioramento degli “*outcomes*” clinici sarà misurato mediante specifici indicatori (sopravvivenza, qualità di vita, progressione del danno renale ed altri) in una popolazione di interesse, che nel caso della SIN è la popolazione nefropatica italiana. Esistono numerosi approcci per la preparazione delle Linee Guida e, vista l’esistenza di numerosi formati prodotti da varie Società, la SIN ha optato in occasione di questa terza edizione per Linee Guida basate su rigidi criteri di valutazione dell’evidenza scientifica. La preparazione di Linee Guida è difatti un processo complesso che attualmente dovrebbe basarsi su raffinate metodologie di sintesi, valutazione critica della qualità ed analisi sistematica dell’evidenza scien-

tifica disponibile in letteratura, classificata in base al suo livello, alla sua qualità ed alla sua forza. La linea guida dovrebbe quindi rappresentare un “distillato” facilmente accessibile di tutta la più aggiornata base di conoscenze. È da abbandonare, dove possibile, il metodo del consenso tra esperti o singoli “opinion-leaders”, peraltro già ampiamente testato in precedenti edizioni delle Linee Guida della SIN e delle Linee Guida di varie altre Società. Si è ritenuto quindi opportuno continuare il processo di aggiornamento delle Linee Guida della Società con una ulteriore versione basata sui più recenti standard di valutazione critica e sintesi della migliore evidenza disponibile (“best available evidence”), al fine anche di una maggiore applicabilità delle stesse nella pratica clinica della nefrologia italiana.

Dopo una iniziale valutazione dei contenuti delle Linee Guida esistenti, è stato organizzato un Ufficio Linee Guida e sono stati scelti i membri dello Steering Committee per il progetto della III edizione delle Linee Guida della SIN tra i Coordinatori delle precedenti edizioni; è stato nominato un Coordinatore dello Steering Committee e sono state riesaminate in dettaglio da un punto di vista metodologico tutte le Linee Guida già esistenti (3-5), allo scopo di scegliere una serie di argomenti, in base alla necessità di trattare argomenti non ancora esplorati e di aggiornare ed integrare le precedenti versioni, in particolare nei settori in cui vi fosse una nuova base di evidenza scientifica. Considerata la particolare complessità dell’approccio metodologico proposto, non si è ritenuto opportuno approntare nuove Linee Guida che coprissero tutto l’ambito nefrologico, dialitico e trapiantologico, ma si è optato per l’esclusiva realizzazione di poche Linee Guida rispondenti ad alcuni specifici quesiti per i quali fosse possibile reperire una notevole base di evidenza scientifica. In questo modo i singoli gruppi di lavoro avrebbero utilizzato ed affinato le procedure metodologiche di valutazione dell’evidenza su specifici quesiti, nella prospettiva futura di completare l’intera serie di Linee Guida non ancora esplorate.

Punti di forza e punti di debolezza delle Linee Guida esistenti

Il principale punto di forza delle Linee Guida esistenti consiste nell’ampia scelta degli argomenti trattati, per cui ogni Linea Guida risponde a numerosi quesiti di interesse per la buona pratica clinica. Inoltre, un punto di forza delle precedenti edizioni delle Linee Guida della SIN è da ricercarsi nel coinvolgimento di numerosi estensori e revisori, tutti scelti nel vasto panorama della nefrologia italiana in base alla loro produttività scientifica (pubblicazioni) sull’argomento e alla loro riconosciuta esperienza clinica.

Le precedenti versioni delle Linee Guida della SIN presentano, tuttavia, una serie di punti di debolezza, principalmente relativi alle metodologie di ricerca e sintesi dell’evidenza che sono in continua evoluzione e, pertanto, si sono

recentemente sempre più raffinate. I punti di debolezza includono:

1) Assenza di una *formulazione strutturata dei quesiti di ricerca* cui la Linea Guida intende rispondere;

➤ Per ciascuno studio o Linea Guida *deve essere identificato sempre un quesito di ricerca chiaro* e che idealmente deve individuare i partecipanti, gli interventi di interesse, gli interventi di confronto, gli *outcomes* di interesse e la metodologia adottata. Per esempio, se la Linea Guida vuole valutare il “target ottimale di ematocrito”, il quesito di ricerca andrà esplicitato meglio come segue: “nei pazienti con nefropatia cronica (*partecipanti*), l’intervento eritropoietina o darbepoietina o emotrasfusione (*interventi*) con raggiungimento di un target di ematocrito del 42% rispetto all’intervento placebo o non trattamento o eritropoietina o darbepoietina a basse dosi o emotrasfusione (*confronti*) con raggiungimento di un *target* di ematocrito del 30% , quale effetto ha sulla mortalità e qualità di vita (*outcomes*)?” La metodologia di studio ideale per affrontare il quesito di intervento è lo studio randomizzato controllato e, pertanto, si dovranno analizzare i risultati di tutti gli studi randomizzati e controllati disponibili. Per altre tipologie di quesito di ricerca saranno invece ottimali altri tipi di studi, ad esempio studi di coorte/caso controllo e trasversali analitici per la valutazione di un *quesito prognostico*, studi di coorte/caso controllo, trasversali analitici o revisioni sistematiche di test diagnostici per la valutazione di un *quesito diagnostico*.

2) Non chiara identificazione del *livello di evidenza* di ciascuna raccomandazione;

➤ Il livello di evidenza deve essere chiaramente identificato e definito per ciascuna raccomandazione:

- Livello I: Revisioni sistematiche di studi randomizzati
- Livello II: Almeno uno studio randomizzato
- Livello III: Studi di coorte/caso controllo/trasversali analitici, altro tipo di revisione sistematica (studi non randomizzati)

3) Adozione di *strategie metodologiche* nella formulazione delle diverse Linee Guida;

➤ La strategia metodologica deve indicare esplicitamente:

- le strategie di ricerca bibliografica adottate (Renal Health Library: www.cochrane-renal.org/renalhealthlibrary.php)
- le metodologie di sintesi dei dati disponibili:
 - Ricorso alla meta-analisi e altre indagini statistiche
 - Ricorso a stime di effetto (rischio relativo, “weighted mean difference”, “standardized mean difference”, sensibilità, specificità, altre) e a stime di variabilità (intervallo di confidenza, significatività statistica, altro)

4) Assenza di un *report strutturato* della Linea Guida, analogo per tutte le Linee Guida;

➤ La Linea Guida deve avere un report strutturato che indichi:

- La sintesi delle esistenti Linee Guida

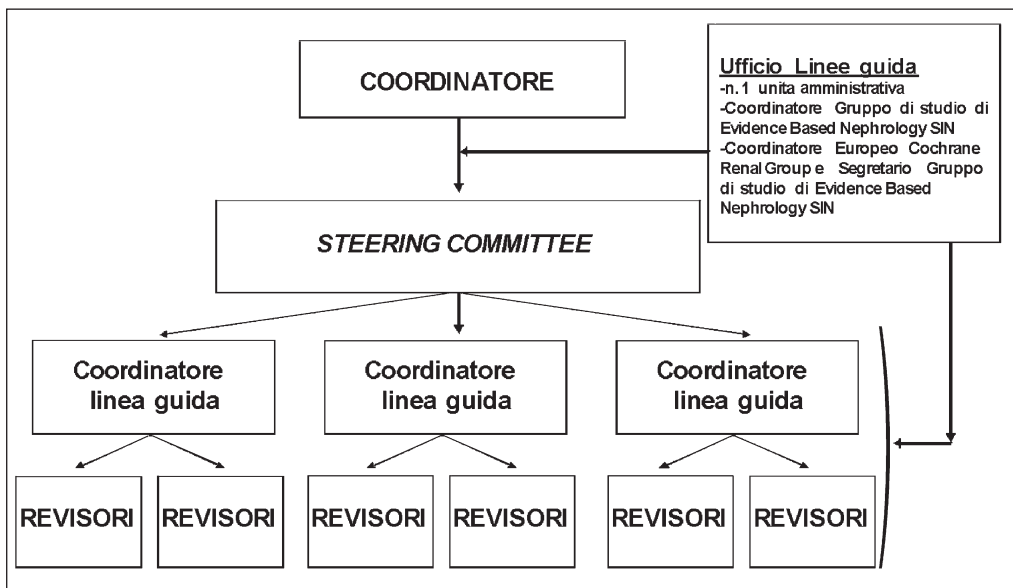


Fig. 1 - Struttura Organizzativa del Gruppo di lavoro.

- La sintesi della ricerca esistente e del suo livello
 - La sintesi della ricerca aggiuntiva atta all'integrazione dell'evidenza già esistente ove possibile
 - La sintesi dell'evidenza stimata dal gruppo di lavoro e di quella derivante dalle Linee Guida già esistenti
- 5) Mancata pubblicazione in lingua inglese delle Linee Guida;
- Esse devono essere pubblicate ed indicizzate non solo in lingua italiana ma anche in lingua inglese ai fini di una maggiore visibilità in epoca di Linee Guida "globali".

La terza edizione delle Linee Guida SIN

Alla luce di quanto esposto è stata quindi proposta una struttura organizzativa "ad hoc" (Fig. 1), un piano di lavoro (Tab. I) ed è stata convocata una Riunione dello Steering Committee in occasione del Congresso Nazionale di Nefrologia della SIN tenutosi a Montesilvano Lido (6 maggio 2005). Durante la riunione sono state espone le nuove finalità del progetto Linee Guida, consistenti nella formulazione di un prodotto basato esclusivamente sulle evidenze disponibili, quali revisioni sistematiche già pubblicate. Per tale motivo sono stati prescelti 10 quesiti specifici in vari ambiti di intervento terapeutico in nefrologia, dialisi e trapianto. Per tali quesiti esistono in letteratura revisioni sistematiche di tipo Cochrane, non-Cochrane, numerosi studi randomizzati e controllati o protocolli di revisione sistematica già pubblicati. Questi modelli sono facilmente sintetizzabili criticamente in Linee Guida poiché basati su una rigida metodologia. Non si è optato per la realizzazione di Linee Guida complete (ovvero Linee Guida rispondenti a tutti i

quesiti relativi ad un dato aspetto clinico/terapeutico) bensì all'analisi di singoli quesiti meglio affrontabili in questa prima fase della formulazione di Linee Guida di evidenza (Tab. II). Per esempio, la linea guida sull'anemia comprende idealmente numerosi aspetti, quali procedure diagnostiche, "iron management", etc.; tuttavia si è deciso in questa fase di sviluppare soltanto l'indicazione relativa al quesito "target di emoglobina ottimale" da raggiungere (6). Analogamente, per le Linee Guida di dialisi peritoneale, non si è optato per la risoluzione di tutti i possibili quesiti bensì soltanto per alcuni (terapia delle infezioni e strategie correlate al catetere per la prevenzione delle peritoniti in dialisi peritoneale). In futuro, il gruppo di lavoro potrà analizzare gli altri aspetti, con la produzione finale di una linea guida completa sulla anemia dell'insufficienza renale cronica o sulla dialisi peritoneale (aspetti terapeutici e diagnostici). Ciò non è attualmente possibile poiché per molti quesiti non esistono ancora revisioni sistematiche e pertanto la necessità di formulare una linea guida "completa" porterebbe in vari ambiti all'espressione di un consenso tra esperti.

I membri dello Steering Committee hanno scelto quindi il Coordinatore della Linea Guida che a sua volta ha nominato i collaboratori per la stesura della stessa.

Le modalità di gestione del progetto hanno previsto i seguenti punti essenziali:

- a. Costituzione dell'Ufficio di Coordinamento delle Linee Guida formato dal Coordinatore del progetto Linee Guida, dal Coordinatore del Gruppo di Studio di Evidence Based Nephrology della SIN e dal Coordinatore Europeo ed Editor Cochrane Renal Group, oltre che da una unità di personale amministrativo.

- b. Realizzazione di un Workshop preliminare metodologico per discutere e approfondire mediante un linguaggio comune le modalità di utilizzazione, sintesi e valutazione critica della base di evidenza disponibile in letteratura nella stesura delle Linee Guida, in particolare delle revisioni sistematiche di studi randomizzati (evidenza di tipo 1) e degli studi randomizzati e controllati, del form da adottare per la stesura della Linea Guida e delle modalità di pubblicazione su rivista nazionale (Giornale Italiano di Nefrologia) ed internazionale (Journal of Nephrology) con relativa indicizzazione.

Workshop Metodologico

In seguito alle determinazioni della prima riunione dello Steering Committee, è stato organizzato a Roma nella sede della SIN, il 15 e il 16 giugno 2006, un Workshop Metodologico a cui hanno partecipato tutti i membri dello Steering Committee e i Soci individuati per la stesura delle Linee Guida. Il Workshop è stato preceduto nella stessa sede, in data 15 giugno, dalla seconda Riunione dello Steering Committee; in tale occasione si è discusso sulle modalità di conduzione del Workshop, sui tempi di stesura delle Linee Guida (produzione di una bozza entro la fine di ottobre 2005, prima revisione da parte dello Steering Committee entro il 30 novembre 2005 e successiva presentazione e discussione plenaria da parte di tutto il gruppo di lavoro in una specifica riunione durante il Corso del S. Carlo di Milano (dicembre 2005).

I punti salienti del Workshop interattivo con i Gruppi di Lavoro possono essere riassunti come segue: discussione dei principi di base per la realizzazione di Linee Guida di evidenza, aspetti metodologici degli studi randomizzati e controllati, delle revisioni sistematiche e discussione di un formato comune per la stesura della Linea Guida. Tutti questi argomenti erano anche stati precedentemente trattati in specifiche rassegne pubblicate sul Giornale Italiano di Nefrologia (7-12).

Principi di base per la realizzazione di Linee Guida di evidenza

I nove principi di base per la preparazione di Linee Guida di evidenza sono i seguenti:

- 1) Outcome
- 2) Evidenza
- 3) Esperienza
- 4) Metodologia
- 5) Flessibilità
- 6) Economicità
- 7) Disseminazione/implementazione
- 8) Valutazione dell'implementazione
- 9) Revisione/aggiornamento

TABELLA I - PIANO DI LAVORO DELLA III EDIZIONE LINEE GUIDA DELLA SIN

1. Costituzione **Ufficio Linee Guida**
2. Contratto a progetto di n. 1 unità di personale amministrativo
3. Individuazione del Coordinatore
4. Individuazione dello Steering Committee
5. Costituzione dei singoli gruppi di lavoro che includono il coordinatore e i collaboratori estensori della Linea Guida
6. Organizzazione di un **Workshop metodologico e ripartizione dei compiti** ai singoli gruppi di lavoro
7. Ricerca bibliografica e individuazione dell'evidenza nel settore ed integrazione dei risultati della ricerca svolta ai dati provenienti dalle altre Linee Guida. Stesura della Linea Guida
8. **Revisione (peer reviewing) da parte dello Steering Committee e pubblicazione** in lingua italiana ed inglese

TABELLA II - ELENCO LINEE GUIDA DA INTRAPRENDERE

Nefrologia

- Strategie terapeutiche per la **prevenzione della progressione del danno renale**
 - Farmaci antiipertensivi
 - Statine
 - Eritropoietina
- Terapia delle **glomerulonefriti**
 - Terapia immunosoppressiva
 - Terapia non immunosoppressiva

Dialisi

- Dialisi peritoneale
 - Strategie **antimicrobiche** per la **prevenzione delle peritoniti**
 - Strategie correlate al **catetere** per la **prevenzione delle peritoniti**
 - Strategie antimicrobiche per la **terapia delle peritoniti**

Trapianto

- Infezione da CMV nel trapianto di rene
 - **Profilassi antivirale** per la prevenzione dell'infezione da **CMV** nel trapianto di rene
 - **"Pre-emptive treatment"** per l'infezione da **CMV** nel trapianto di rene

Nefrologia, Dialisi, Trapianto

- Anemia
 - **Target ottimale di emoglobina** nell'insufficienza renale cronica
- Patologia ossea, calcio, fosforo e PTH
 - **Vitamina D e suoi analoghi** per la patologia ossea nell'insufficienza renale cronica
 - **Chelanti del fosforo** per la patologia ossea nell'insufficienza renale cronica
 - **Calcio-mimetici** per la patologia ossea nell'insufficienza renale cronica

- 1) Gli outcomes di interesse per le Linee Guida saranno idealmente soltanto quelli che influenzano in maniera sostanziale e immediata la vita del paziente (mortalità totale o cardiovascolare, sopravvivenza renale espressa in termini di raddoppio della creatinemia o uremia cronica terminale, effetti collaterali, ecc.); un particolare intervento sarà giustificato da un beneficio arrecato a questi outcomes di tipo “patient-centered” e non a quelli di tipo surrogato (proteinuria, ecc).
- 2) Le Linee Guida andranno formulate con particolare attenzione al livello di evidenza; raccomandazioni forti potranno basarsi soltanto su importanti prove di efficacia.
- 3) Le Linee Guida forniranno anche informazioni derivanti dal giudizio clinico, interpretazioni ed ipotesi, ferma restando l’adozione del massimo livello di evidenza.
- 4) La realizzazione delle Linee Guida utilizzerà il coinvolgimento di clinici e di esperti di metodologia epidemiologica.
- 5) La flessibilità delle Linee Guida consentirà un agevole utilizzo in varie circostanze ed ambienti clinici.
- 6) Le Linee Guida prenderanno in considerazione le possibilità finanziarie (economicità) nella pratica clinica e la concreta applicabilità.
- 7) Le Linee Guida dovranno essere diffuse ed applicate (disseminazione/implementazione) nella pratica clinica.
- 8) La valutazione del reale utilizzo (implementazione) rappresenterà un compito della Società.
- 9) Le Linee Guida di evidenza andranno regolarmente riviste e aggiornate, alla luce del progresso scientifico e della disponibilità di ulteriori studi.

Alla luce di questi punti lo sviluppo di una Linea Guida di evidenza partirà dalla formulazione di quesiti di interesse strutturati in un idoneo formato (Partecipanti, Interventi, Confronti, Outcome, Metodologia). I singoli gruppi di lavoro definiranno in maniera chiara i quesiti di ricerca (cosa la Società desidera sapere e su cosa informare o guidare i suoi membri, identificando la popolazione, gli interventi e relativi confronti e gli outcomes di interesse). Il centro di coordinamento, in collaborazione con epidemiologi, ricercatori e consulenti curerà la ricerca bibliografica dell’evidenza. Gli esperti in materia, quali i gruppi Cochrane, attueranno le procedure relative all’argomento in questione; la ricerca andrà condotta con adeguati motori di ricerca (solitamente Renal Health Library) 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. A seguito di una valutazione preliminare da parte del centro di coordinamento, i risultati della ricerca bibliografica saranno passati ai gruppi di lavoro che effettueranno la

revisione e la sintesi analitica dei dati e produrranno una bozza preliminare della Linea Guida, che verrà inviato al centro di coordinamento per un processo di revisione e per la cura dello stile editoriale prestabilito e comune a tutte le Linee Guida.

Studi randomizzati controllati

Durante il Workshop sono stati illustrati i punti di forza ed i limiti dello studio primario randomizzato controllato, il modello ideale per rispondere a quesiti di intervento (7). I principali strumenti di valutazione critica della qualità metodologica di uno studio randomizzato sono quattro: 1) “*allocation concealment*”; 2) “*blinding*” (pazienti, interventi, coloro che valutano l’outcome); 3) analisi per “*intention-to-treat*”; 4) perdite di pazienti al “*follow-up*”. Nella III edizione delle Linee Guida della SIN, si provvederà a valutare adeguato dal punto di vista dell’allocation-concealment uno studio randomizzato in cui i pazienti siano assegnati all’intervento sperimentale o di controllo con il ricorso alle buste opache, sigillate e sequenzialmente numerate o ad una randomizzazione centrale o di farmacia. Queste tecniche garantiscono il principale elemento di qualità metodologica, cioè la segretezza dell’assegnazione dei pazienti in base alla randomizzazione ai gruppi di intervento sperimentale e di controllo; studi con allocation concealment non adeguato tendono a sovrastimare i reali effetti di un intervento terapeutico (13). Sarà considerato inadeguato dal punto di vista dell’allocation concealment uno studio randomizzato in cui si proceda all’assegnazione alternata dei pazienti, uno al gruppo sperimentale ed il successivo al gruppo di controllo. Tecniche di assegnazione alternata includono anche la randomizzazione in base al numero di cartella clinica o alla data di nascita, ed altri metodi di randomizzazione predicibile. In tutte le altre condizioni si giudicherà non chiara la tecnica di allocation concealment. Per quanto riguarda l’utilizzo del blinding (cieco), esso sarà valutato sia per i partecipanti, che per i ricercatori e per coloro che valutano gli outcomes. In tal senso dizioni generiche quali doppio cieco non saranno considerate attendibili ma si provvederà a valutare con esattezza chi era in cieco. L’analisi per intention-to-treat sarà considerata valida quando tutti i pazienti sono valutati secondo la sequenza entro cui sono stati randomizzati, evitando esclusioni improprie di pazienti dopo la randomizzazione (ad eccezione delle perdite di pazienti al follow-up). Si considererà violazione del principio dell’intention-to-treat la situazione in cui saranno esclusi pazienti per i quali sarebbe stato possibile, nello studio randomizzato, misurare gli outcomes di interesse. Infine, si procederà a misurare percentualmente le perdite di pazienti al follow-up negli studi.

Per tutti gli studi randomizzati individuati relativi ad uno specifico argomento di interesse della Linea Guida si

procederà a valutare il rischio relativo dell'end-point primario e suoi intervalli di confidenza al 95%; altrettanto sarà fatto per eventuali end-points secondari di interesse. Questi dati saranno riportati in apposite tabelle allegate come appendici alla Linea Guida. Qualora l'outcome riportato dallo studio randomizzato fosse di tipo continuo (p.e. creatinemia) e non dicotomico (p.e. insufficienza renale terminale) si procederà al calcolo della "weighted mean difference" e suoi intervalli di confidenza al 95%. Questa misura esprime la differenza media esistente a fine trattamento tra la media della variabile continua (creatinemia) nel gruppo ricevente l'intervento sperimentale e la media nel gruppo ricevente l'intervento di controllo.

Revisioni sistematiche

Le Linee Guida scelte per questa III edizione sono tutte relative a quesiti per i quali esistono numerosi studi randomizzati ed in particolare revisioni sistematiche di questi studi randomizzati, sia reviews Cochrane che non Cochrane (10). La revisione sistematica di studi randomizzati (evidenza scientifica di tipo I) rappresenta il migliore modello per rispondere a quesiti di intervento che siano stati già affrontati da numerosi studi randomizzati, ma i cui risultati sono discordanti. Le metodologie di revisione sistematica attualmente in uso si basano sulla ricerca bibliografica estensiva di tutti gli studi randomizzati controllati disponibili, sia quelli indicizzati (Medline, Embase), sia quelli individuati con la ricerca bibliografica manuale degli Atti dei principali Congressi di interesse nefrologico internazionale (disponibili nel registro specialistico del Cochrane Renal Group). A seguito della loro individuazione, questi studi vengono valutati dal punto di vista critico e vengono estratti tutti i dati relativi alla qualità metodologica ed ai principali "outcomes" di interesse, dei quali si procede alla sintesi con la meta-analisi o altre metodiche statistiche. Ogni revisione sistematica di buona qualità comprende una discussione strutturata in cui si discutono le implicazioni dei risultati per la pratica clinica e per la ricerca, con il ricorso a tabelle di applicabilità. I principali criteri di valutazione della qualità metodologica di una revisione sistematica sono rappresentati dall'adeguatezza del quesito di ricerca, strategia di ricerca bibliografica, presentazione dei metodi, presentazione statistica dei risultati e dalla discussione strutturata con esplorazione dell'eterogeneità e dell'applicabilità dei risultati. Laddove esistano revisioni sistematiche di studi randomizzati in letteratura, la Linea Guida sarà basata principalmente sui risultati delle stesse, ferma restando l'analisi dei singoli studi randomizzati e l'esplorazione delle motivazioni responsabili dell'eterogeneità eventuale dei loro risultati.

Limiti dell'approccio di sintesi basato sull'evidenza

Qualsiasi approccio di revisione della letteratura finalizzato alla formulazione di Linee Guida è inevitabilmente caratterizzato da limiti. Un possibile elemento critico del nostro approccio consiste nell'aver considerato soltanto i risultati degli studi clinici randomizzati e controllati, relativi agli effetti degli interventi terapeutici su una serie di outcomes. Questa scelta è dettata dalla necessità di individuare il modello di studio ideale per rispondere a specifici quesiti terapeutici che, nel nostro caso, è lo studio randomizzato e controllato. L'esclusione da queste analisi dei risultati di studi (anche di grandi dimensioni) di tipo osservazionale rappresenta una scelta metodologica, poiché essi sono spesso viziati da fattori confondenti per i quali non è possibile aggiustare ricorrendo alle indagini di regressione (per es. tutti i fattori confondenti ancora non noti responsabili di un effetto non dovuto alla terapia).

Un ulteriore elemento critico è la scelta di ricorrere, ove disponibili, alle revisioni sistematiche, i cui risultati sono sovente presentati sotto forma di meta-analisi, metodica che consiste nella valutazione cumulativa dei risultati di singoli studi randomizzati; gli studi con elevata dimensione campionaria ed elevato numero di eventi hanno un peso maggiore rispetto agli studi più piccoli e meno informativi in merito all'effetto dell'intervento sull'outcome considerato (stime di rischio pesate). Questo approccio è stato fortemente criticato, in quanto mette insieme i risultati di studi randomizzati sovente eterogenei (per es. condotti in popolazioni caratterizzate da età, razza, sesso e comorbidità differenti, oppure trattate con dosaggi diversi dello stesso intervento o con varie molecole di una stessa categoria farmacologica ecc.). Il cosiddetto approccio del "mixing apples with pears" (mescolare mele e pere) è, tuttavia uno dei principi cardine della meta-analisi, in quanto attraverso questo "mescolamento di mele e pere" è possibile ottenere delle stime di rischio più conservative e "applicabili" a popolazioni più ampie e rappresentative della comune pratica clinica, rispetto a quelle "ideali" dei singoli studi randomizzati. Questo assunto si verifica esclusivamente nelle meta-analisi di studi randomizzati e non in quelle di studi osservazionali. È chiaro che una buona meta-analisi deve esplorare le potenziali fonti di eterogeneità, sebbene in campo nefrologico l'esiguo numero di trials rende spesso difficile questo approfondimento metodologico. In questa edizione delle Linee Guida si cercherà pertanto di fornire sia le stime delle meta-analisi esistenti che le stime individuali dei risultati dei singoli trials con un commento per guidare il lettore in una scelta informata.

Un altro fattore cruciale è quello della scelta intenzionale di affrontare soltanto alcuni argomenti per i quali esistesse una evidenza derivante da revisioni sistematiche o studi randomizzati. Questo approccio metodologico è criti-

cabile in quanto la Società Nefrologica può sentire il bisogno di formulare Linee Guida anche in assenza di evidenze, al fine di guidare i Soci sulla base delle esperienze di “esperti”. Anche in questo caso si tratta di una scelta metodologica finalizzata ad un prodotto differente dalle Linee Guida ampiamente disponibili e preparate da varie Società, a cui il nefrologo può accedere liberamente. In questa prima fase, pertanto, sono stati focalizzati esclusivamente gli argomenti per i quali fosse possibile, nei limiti della scarsità e adeguatezza dei dati, sintetizzare i risultati dei trials clinici disponibili nella letteratura.

Formato della linea Guida

Si è concordato durante il Workshop di adottare un formato strutturato per la stesura delle linee guida, tale che ciascuna abbia aspetto simile e sia facilmente interpretabile e leggibile nel contesto di tutte le altre. Il formato prescelto prevede la breve presentazione in un riquadro della linea guida conclusa e, successivamente, la dimostrazione nelle seguenti parti: 1) Sezione Premesse, in cui sono riportati dati sulla prevalenza e incidenza della condizione oggetto di studio nella popolazione globale e in quella italiana, generalità su possibili aspetti patogenetici, motivazioni per cui la condizione rappresenta un problema di interesse e relative opzioni terapeutiche; 2) Sezione Strategia di ricerca bibliografica; 3) Sezione Evidenza disponibile, che contiene il commento a tutte le revisioni sistematiche disponibili (valutate secondo un modello di “critical appraisal”) ed a tutti i trials randomizzati controllati; 4) Sezione Sintesi dell’evidenza; 5) Sezione Implicazioni per la pratica clinica; 6) Sezione Applicabilità; 7) Sezione Implicazioni per la ricerca; 8) Sezione Contenuti delle altre principali Linee Guida; 9) Tabelle di valutazione critica dell’evidenza.

Progetto implementazione Linee Guida

A seguito della preparazione delle Linee Guida suddette, si potrà procedere nell’ambito della Società ad un programma di implementazione di una o più Linee Guida per le quali esista una solida base di evidenza.

La fase di implementazione consisterà in:

- 1) Individuazione di una figura di ricerca deputata alla conduzione dello studio di implementazione e sua fattibilità
- 2) Studio di monitoraggio dei “practice patterns” relativamente all’argomento oggetto di analisi all’interno delle Unità Operative di Nefrologia, Dialisi e Trapianto in Italia
- 3) Progettazione di uno o più studi randomizzati o di coorte per la valutazione dell’efficacia dell’adozione o meno della Linea Guida all’interno della Società.

Conclusioni

In conclusione, la SIN si è impegnata in un ambizioso progetto di valutazione e sintesi delle migliori evidenze disponibili a supporto di interventi terapeutici in ambito nefrologico, dialitico e trapiantologico. Questo piano impegnativo rappresenta soltanto l’inizio di un cammino che possa concludersi nella rapida disponibilità di un “digest” di evidenze trasparenti, di semplice interpretazione ed utilizzo immediato a tutto vantaggio dei Nefrologi della Società.

Dette evidenze potranno costituire il punto di partenza per la progettazione di nuovi studi clinici in ambito nefrologico, dialitico e trapiantologico miranti ad affrontare quesiti ancora attivi. Le nuove Linee Guida non riguardano quindi tutto l’ambito nefrologico, ma è stato ritenuto opportuno formulare poche Linee Guida rispondenti ad alcuni specifici quesiti e per i quali è possibile reperire una solida evidenza scientifica. In futuro, si potranno analizzare gli altri aspetti con la produzione finale di Linee Guida complete su tutti gli aspetti terapeutici e diagnostici in campo nefrologico, dialitico e trapiantologico.

Riassunto

La formulazione di Linee Guida è un compito fondamentale di ciascuna Società scientifica. Anche la Società Italiana di Nefrologia (SIN) ha intrapreso questo importante compito e sono già state preparate due edizioni di Linee Guida relative a vari ambiti di interesse nefrologico, dialitico e trapiantologico. In questa rassegna vengono presentati i criteri della III edizione delle Linee Guida della SIN. Si tratta di una serie di Linee Guida basate su una sintesi dell’evidenza scientifica disponibile in alcuni settori della nefrologia, della dialisi e del trapianto. Per questa terza edizione sono stati individuati dieci quesiti specifici di intervento, per i quali erano disponibili in letteratura revisioni sistematiche o una solida base di studi clinici randomizzati e controllati (modelli di studio ideali ed al vertice della gerarchia dell’evidenza scientifica per rispondere al quesito di intervento). Con il ricorso ad una rigida metodologia di revisione e sintesi di questi dati è possibile che clinici e ricercatori della SIN formulino Linee Guida che riflettono strettamente questa base di evidenza. Nella rassegna vengono presentate le fasi che porteranno allo sviluppo e alla pubblicazione di questa III edizione di Linee Guida della SIN.

Indirizzo degli Autori:

Dr. Carlo Manno e Dr. Giovanni FM Strippoli

Ufficio Linee Guida

Dipartimento dell’Emergenza e dei Trapianti d’Organo (DETO)

Sezione di Nefrologia

Università degli Studi di Bari

Piazza G. Cesare, 11 - 70100 Bari

e-mail: c.manno@nephro.uniba.it e gfmstrippoli@aliceposta.it

Bibliografia

1. Mason A, Ingham J. Making clinical governance work. *Clin Med* 2005; 5: 122-5.
2. Manno C, Palmieri V, Virgilio M, Palasciano G, Schena FP. Il Manuale della qualità in nefrologia e dialisi. *G Ital Nefrol* 2004; 3: 267-75.
3. Società Italiana di Nefrologia. Linee Guida della Società Italiana di Nefrologia (I Edizione) – I Parte. *G Ital Nefrol* 1999; 6 (Suppl 1).
4. Società Italiana di Nefrologia. Linee Guida della Società Italiana di Nefrologia (I Edizione) – II Parte. *G Ital Nefrol* 2000; 2 (Suppl 1)
5. Società Italiana di Nefrologia. Linee Guida della Società Italiana di Nefrologia (II Edizione). *G Ital Nefrol* 2004; 3 (S28).
6. Strippoli GFM, Craig JC, Manno C, Schena FP. Hemoglobin targets for the anemia of chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 3154-65.
7. Strippoli GFM, Manno C, Schena FP. Studi clinici randomizzati e controllati: un passato controverso, un futuro di regole e rinunce. *G Ital Nefrol* 2002; 19: 4-12.
8. Strippoli GFM, Manno C, Schena FP. Nefrologia, evidenza, Linee Guida: gli attuali strumenti ed i molti problemi ancora esistenti. *G Ital Nefrol* 2003; 20: 271-9.
9. Strippoli GFM, Manno C, Schena FP. Il quesito eziologico in nefrologia: modelli di studio ed obiettivi della futura ricerca clinica. *G Ital Nefrol* 2003; 20: 5: 503-11.
10. Strippoli GFM, Manno C, Schena FP. Valutazione critica di una review sistematica nefrologica: concetti teorici ed esempi pratici per la lettura del principale modello di evidenza. *G Ital Nefrol* 2003; 20: 615-24.
11. Strippoli GFM, Manno C, Schena FP. La ricerca bibliografica del sapere e dell'evidenza nefrologica. *G Ital Nefrol* 2004; 1: 65-72.
12. Strippoli GFM, Manno C, Schena FP. Le Linee Guida di evidenza in nefrologia. *G Ital Nefrol* 2004; 5: 454-62.
13. Schulz KF, Chalmers I, Grimes D, Altman DG. Assessing the quality of randomization from reports of controlled trials published in obstetrics and gynecology. *JAMA* 1994, 272: 125-8.