

Dalle evidenze scientifiche alle raccomandazioni per la pratica clinica: sfide e prospettive per la Società Italiana di Nefrologia

Editoriali

Domenico Santoro^{1,2}, Emanuele Torri^{3,4}, Marta Rigoni^{3,5}, Giandomenico Nollo^{3,5}, Holger J. Schünemann^{6,7}, Giuliano Brunori^{2,8}

1 Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Messina, Messina

2 Società Italiana di Nefrologia, Roma

3 Innovazione e Ricerca Clinica e Sanitaria – HTA, Fondazione Bruno Kessler, Trento

4 Dipartimento Salute e Politiche Sociali, provincia Autonoma di Trento, Trento

5 Dipartimento di Ingegneria Industriale, Università di Trento, Trento

6 Department of Health Research Methods, Evidence, and Impact; McMaster University, HSC-2C16; 1280 West; Hamilton, ON, Canada L8N 3Z5, Canada

7 Department of Medicine; McMaster University, HSC-2C16; 1280 Main Street West; Hamilton, ON, Canada L8N 3Z5, Canada

8 Unità Operativa di Nefrologia, Ospedale S. Chiara, Trento



Domenico Santoro

Corrispondenza a:

Prof. Domenico Santoro,

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale

Università di Messina

E-mail: dsantoro@unime.it

Il nuovo sistema nazionale linee guida (SNLG) disciplinato in Italia con la Legge 24/2017 (“Disposizioni in materia di sicurezza delle cure e della persona assistita, nonché in materia di responsabilità professionale degli esercenti le professioni sanitarie”) individua nelle società scientifiche un soggetto chiave per proporre e supportare l’implementazione delle linee guida (LG) nel contesto del servizio sanitario nazionale. Per operare nel quadro del nuovo sistema nazionale linee guida, alle società scientifiche sono richiesti un impegno e un investimento specifici nella gestione di conoscenze fondate su un approccio di lavoro strutturato, trasparente e rigoroso, in coerenza con il metodo di presentazione, produzione e implementazione delle linee guida richiesti dal Centro Nazionale Eccellenza Clinica (CNEC) dell’Istituto Superiore di Sanità (ISS).

L’editoriale di Iannone e colleghi recentemente pubblicato su questo giornale [1], a partire dall’analisi delle attuali sfide e priorità per il sistema sanitario, evidenziava l’opportunità per le società scientifiche di assumere un ruolo chiave sul piano della proposta, dello sviluppo e della diffusione delle LG. Tra gli aspetti rilevanti che emergono dall’editoriale vi è senz’altro la necessità di una crescita culturale delle società scientifiche sul tema. Dal bilancio tracciato, a fronte dell’accreditamento di oltre 350 società scientifiche, emerge che solo tre linee guida sono state ad oggi accettate dal SNLG e pubblicate sul sito del CNEC (<https://snlg.iss.it>) e tutte sono antecedenti alla pubblicazione del manuale metodologico CNEC per linee guida avvenuta nel 2017 [2]. L’editoriale sottolineava quindi la scarsa propensione delle società scientifiche alla stesura di LG e la bassa qualità metodologica di quelle disponibili.

Il primo suggerimento degli esperti del CNEC è quello di investire con convinzione in formazione metodologica sulla produzione di LG, recuperando il divario rispetto ad altre istituzioni e società scientifiche straniere che hanno adottato con successo rigorosi metodi di lavoro e abbandonando definitivamente le tentazioni all’autoreferenzialità, un uso addomesticato del concetto di evidenza e la scarsa trasparenza del processo di produzione delle linee guida, che hanno contraddistinto per molto tempo le LG monodisciplinari specialistiche.

Secondo il CNEC, altrettanto rilevante è la collaborazione tra diverse società scientifiche al fine di produrre linee guida condivise, in grado di rappresentare i punti di vista dei professionisti delle diverse discipline mediche chiamate in causa nel problema di salute. Parimenti, la linea guida dovrà tener conto del punto di vista di tutti gli attori del sistema (pazienti, cittadini, decisori politici e amministrativi pubblici e privati) al fine di evitare di produrre linee guida con raccomandazioni non applicabili, contrastanti, incongruenti o ridondanti.

Un terzo punto, che rappresenta anch'esso una criticità attuale ed importante e richiede un'attenzione specifica, è il tema del conflitto di interessi. Anche a livello internazionale è stato evidenziato che il conflitto di interessi nello sviluppo di una linea guida è spesso gestito in maniera non soddisfacente [3]. I conflitti di interesse, pur non comportando distorsioni nella presentazione o nella valutazione delle evidenze, sono potenzialmente associati al rischio di condizionamento della validità e della credibilità della linea guida. Se, dunque, nello sviluppo di linee guida per la pratica clinica è necessario assicurarsi che le valutazioni siano affidate a esperti dotati delle migliori competenze tecnico-scientifiche, è ragionevole e frequente che questi (clinici o altre figure coinvolte nelle decisioni del panel) possano avere degli interessi legati ai loro stessi expertise. Pertanto, è necessario adottare un approccio riconosciuto dalla comunità scientifica internazionale per valutare e gestire il conflitto di interesse [4]. Su questo tema, il Guidelines International Network raccomanda nove principi cardine che possono aiutare a minimizzare i rischi di condizionamento nelle linee guida [3]. Lo stesso network riconosce tuttavia che i conflitti di interesse difficilmente sono totalmente evitabili ed indica come la vera sfida sia una loro gestione leale, giudiziosa e trasparente [3].

In sintesi, la produzione di una linea guida richiede l'impegno a gestire un percorso complesso e strutturato basato su metodi solidi e riconosciuti, secondo i principi della trasparenza e della massima collaborazione inter-societaria, multiprofessionale e multistakeholder.

Il metodo GRADE

Il metodo di produzione scelto dal CNEC per analizzare in modo sistematico le evidenze disponibili e arrivare alle raccomandazioni è il metodo *GRADE – Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (<http://www.gradeworkinggroup.org/>). Dopo più di 18 anni di sviluppo e continuo affinamento, il metodo GRADE è diventato una importante risorsa per i processi decisionali in sanità ed è oggi il riferimento per la valutazione di affidabilità delle prove scientifiche e per la formulazione di raccomandazioni cliniche basate sulle evidenze.

L'approccio GRADE è utilizzato da autori di revisioni sistematiche della letteratura medica, valutatori e manager di tecnologie sanitarie e sviluppatori di linee guida. Oggi, più di 100 organizzazioni in tutto il mondo hanno adottato il metodo GRADE: tra queste l'Organizzazione Mondiale della Sanità e, a livello nazionale, l'Istituto Superiore di Sanità e l'Agenzia Italiana del Farmaco.

L'approccio GRADE assicura standardizzazione e trasparenza del processo che porta dall'identificazione delle prove di evidenza alla valutazione della loro qualità e formulazione delle raccomandazioni. Esso prevede la formazione di panel di esperti (gruppi di lavoro multidisciplinari e multistakeholder) a cui sono demandate la prioritizzazione del tema da affrontare, la chiara definizione delle domande di ricerca, la stesura del protocollo secondo l'acronimo PICO (Patient, Intervention, Comparator, Outcomes), l'analisi della qualità delle prove di evidenza selezionate, la compilazione degli Evidence to Decision (EtD) framework necessari alla formulazione delle raccomandazioni e la decisione relativa alla forza delle raccomandazioni.

Tra tutti, un elemento cruciale del processo è la valutazione metodologica della qualità delle prove di evidenza selezionate. Per valutare la qualità dei risultati degli studi e non solo i risultati stessi, la metodologia della ricerca che sostiene la evidence-based-medicine offre precisi strumenti per pesare bias e distorsioni presenti negli studi e per esprimere un giudizio globale sulla loro qualità [5]. L'utilizzo di tali strumenti richiede dimestichezza e allenamento su tali argomenti e, ancora una volta, passa attraverso la formazione specifica dei professionisti coinvolti.

Il panel, nell'elaborare le raccomandazioni, viene facilitato dalla compilazione degli EtD framework [6]. Essi sono sviluppati col fine di:

- informare i panel circa i vantaggi e gli svantaggi degli interventi o delle opzioni considerate;
- assicurare che i panel, nel formulare le loro decisioni, considerino ogni fattore importante (criteri) compresi l'utilità ed il valore che si intende conferire agli esiti di salute considerati;
- fornire ai panel un riassunto conciso delle migliori prove disponibili per formulare i loro giudizi relativamente a ciascun criterio ritenuto importante per prendere decisioni;
- aiutare i panel a strutturare la discussione e a identificare i motivi di disaccordo;
- rendere le basi dei giudizi e delle decisioni strutturate, trasparenti e adattabili a contesti specifici (tra differenti regioni e per diversi decision maker, in Italia e ovunque nel mondo).

Essi permettono quindi l'integrazione tra la sintesi della qualità metodologica delle prove disponibili con altri aspetti di fondamentale importanza quali: priorità della problematica trattata, benefici e rischi attesi, valori e preferenze dei panel, utilizzo delle risorse economiche, accettabilità, equità, e fattibilità.

L'utilizzo degli EtD framework permette inoltre di integrare con modalità esplicite e trasparenti la "research evidence", derivante dalla letteratura scientifica, con la "expert evidence", derivante anche da dati e fatti documentati e valutati dagli esperti (compresi i pazienti) coinvolti nel panel, che sono portatori di conoscenze ed esperienze rilevanti sulle raccomandazioni in oggetto. L'esperienza degli esperti può essere utile nello sviluppo di una linea guida, purché non si confonda con la semplice "opinione" non supportata da dati e prove di evidenza [7].

Il GRADE offre un approccio flessibile e pragmatico che può essere applicato sia alla produzione di una linea guida ex novo, che all'adattamento di linee guida già esistenti, per le quali si applicano gli schemi di GRADE-ADOLOPMENT che, come sottende l'acronimo, combina adozione, adattamento e sviluppo de-novo [8] di una linea guida. Oltre che maggiormente sostenibile dal punto di vista economico, questa ultima opzione risulta particolarmente utile in quanto permette l'applicazione delle raccomandazioni della linea guida in un determinato contesto culturale e organizzativo, attraverso un processo decisionale fortemente ancorato al mondo reale. Nel caso in cui sia già stata pubblicata una linea guida europea o di altra società scientifica internazionale che affronta il tema e le domande di ricerca che sono state scelte a priori dal panel, un passaggio obbligato è quello di valutarne la qualità metodologica del reporting e della conduzione della linea guida stessa utilizzando i medesimi strumenti (AGREE quality of reporting check list e AGREE II) che il CNEC utilizza per la valutazione delle linee guida proposte dalle società scientifiche italiane. Questa operazione permette di valutare affidabilità e accuratezza del documento già prodotto e di evidenziare possibili carenze metodologiche nel reporting o di contenuto, che andranno colmate attraverso il lavoro del panel.

Operare con il metodo GRADE, che di fatto costituisce oggi lo standard internazionale più rigoroso per la produzione di linee guida, presuppone una competenza specifica non improvvisabile ed un investimento rilevante sia in termini di risorse umane che economiche per le organizzazioni che

puntano a proporre linee guida di elevata qualità e operare nella chiave “globalize evidence, localize decision”.

Al contrario di altre aree della formazione sanitaria, non sono attualmente disponibili certificazioni e requisiti minimi per gli sviluppatori di linee guida. È questa una carenza importante, vista la complessità del tema ed il valore che le linee guida assumono sia dal punto di vista sanitario che di responsabilità giuridica. Una prima risposta in questo senso potrà venire dal recente accordo tra il Guidelines International Network e la Mc Master University, che intende mettere a punto un programma per la creazione di certificazioni e credenziali per gli sviluppatori di linee guida. L'autorevolezza e le competenze dei partecipanti all'accordo depongono a favore di una adozione internazionale di tali standard di certificazione.

L'impegno della Società Italiana di Nefrologia

Cogliendo l'opportunità offerta dall'Istituto Superiore di Sanità, la Società Italiana di Nefrologia (SIN) ha voluto confermare il proprio ruolo di riferimento nazionale aderendo al SNLG con un proprio programma di sviluppo di linee guida.

Il processo interno di prioritizzazione ha individuato tre temi di maggiore rilevanza nel campo delle malattie renali, in cui urge dare un contributo ai propri associati con validi ausili di supporto decisionale:

- accessi vascolari per emodialisi;
- gestione dell'infezione da HCV nel paziente con malattia renale cronica;
- prevenzione, diagnosi e gestione della malattia renale cronica nell'adulto.

Con il supporto di un gruppo metodologico, la SIN ha avviato quindi una serie di iniziative di sensibilizzazione e formazione dei propri associati e di referenti di associazioni scientifiche e tecnico-professionali interessate ai temi individuati. Questa fase ha visto la costituzione di un gruppo di lavoro misto con soci SIN e di altre società scientifiche, con incontri introduttivi e di disseminazione. A questi sono seguiti dei corsi di formazione specifici per i futuri componenti di panel di esperti e professionisti che si dedicheranno alla analisi sistematica della letteratura. Solo in seguito alla fase formativa, si procederà con la costituzione dei sottogruppi di lavoro e dei panel per ognuna delle linee guida in produzione. Nella costituzione dei panel, particolare attenzione sarà rivolta al coinvolgimento di stakeholder quali pazienti, cittadini e decisori pubblici e privati dei sistemi sanitari. La SIN, in conformità ai principi di trasparenza e assunzione di responsabilità, garantirà inoltre un costante aggiornamento dei propri soci e della comunità interessata sulle varie tappe del percorso intrapreso, sia attraverso questa rivista che mediante momenti specifici di disseminazione realizzati all'interno di futuri eventi convegnistici nazionali della società. In Figura 1 sono riportate le principali fasi del percorso di adesione al SNLG intrapreso dalla SIN.

Con l'avvio di questo percorso la SIN ha posto le basi per un approccio innovativo e sostenibile allo sviluppo di linee guida, impegnando risorse personali ed economiche e con il coinvolgimento proattivo di soci e professionisti. Crediamo che proprio nell'incontro tra il qualificato impegno delle società scientifiche, il contributo dei professionisti e le indicazioni del CNEC, che spingono verso l'uso di standard metodologici avanzati, si possano produrre linee guida in grado di indirizzare la pratica clinica sulla base delle migliori evidenze disponibili, ma al contempo appropriate per le realtà del contesto nazionale, a vantaggio dei pazienti, dei professionisti e del sistema.



Fig. 1: Processo di sviluppo delle Linee Guida avviato dalla SIN in accordo con il Nuovo Sistema Nazionale Linee Guida. Prioritizzazione dei temi, effettuata dal Direttivo allargato con il sostegno di un gruppo metodologico che cura la formazione ed il supporto del gruppo di lavoro nello sviluppo della line guida con il metodo GRADE.

BIBLIOGRAFIA

1. Iannone P, Coclite D, Napoletano A, Fauci A, Graziano G, Iacorossi L, D'Angelo D. Un primo bilancio per il Sistema Nazionale Linee Guida. *Giornale Italiano di Nefrologia* 36(3).
<https://giornaleitalianodinefrologia.it/2019/05/un-primo-bilancio-per-il-sistema-nazionale-linee-guida/>
2. CNEC – Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure. Istituto Superiore di Sanità. Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica 2017.
3. Schünemann HJ, Al-Ansary LA, Forland F, Kersten S, Komulainen J, Kopp IB, et al. Guidelines International Network: Principles for Disclosure of Interests and Management of Conflicts in Guidelines. *Ann Intern Med* 2015; 163(7):548.
4. Schünemann HJ, Lerda D, Dimitrova N, Alonso-Coello P, Gräwingholt A, Quinn C, et al. Methods for Development of the European Commission Initiative on Breast Cancer Guidelines: Recommendations in the Era of Guideline Transparency. *Ann Intern Med* 2019; 171(4):273-80.
5. Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. John Wiley & Sons 2011.
6. Morgano GP, Amato L, Parmelli E, Moja L, Davoli M, Schünemann H. [GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction.]. *Recenti Prog Med* 2017; 108(10):402-24.
7. Schünemann HJ, Zhang Y, Oxman AD, Expert Evidence in Guidelines Group. Distinguishing opinion from evidence in guidelines. *BMJ* 2019; 366:l4606.
8. Schünemann HJ, Wiercioch W, Brozek J, Etxeandia-Ikobaltzeta I, Mustafa RA, Manja V, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLOPMENT. *J Clin Epidemiol* 2017; 81:101-10.