Questa rassegna inaugura una nuova sezione della rivista dal titolo: "Evidenze in Nefrologia". Essa è finalizzata alla pubblicazione di Articoli di Nefrologia, Dialisi e Trapianto basati sulle evidenze che permettono il trasferimento dei dati ottenuti dalla ricerca nella pratica clinica.

Nefrologia, evidenza, linee guida: gli attuali strumenti ed i molti problemi ancora esistenti

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

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

Nephrology evidence and guidelines: Current tools and several still open questions

Background. It is widely accepted that decision making should be based on evidence. Although nephrology is a relatively young discipline of internal medicine that should be quick to adopt evidence-based decision making policies, several problems are slowing the progress to an era of evidence-based nephrology. These problems may be identified as: a) an inadequate knowledge-base for problems related to the utilization of evidence-based research resources; b) the unavailability of adequate evidence sources in nephrology; and c) the small investment and funding for clinical research.

Methods. This review outlines the major problems of evidence-based nephrology and looks particularly at the strengths and weaknesses of study designs for evidence-based nephrology. The primary guidelines for evidence-based preparation are presented together with possible strategies to meet the challenge of adopting evidence-based policies in nephrology.

Conclusions. This challenge is particularly important now; after several years of extraordinary basic science research, we face the problem of improving clinical practice by applying this same progress in basic science. This transition has failed because of the small investment provided for clinical research. (G Ital Nefrol 2003; 20: 271-9)

KEY WORDS: Evidence, Systematic reviews, Guidelines

PAROLE CHIAVE: Evidenza, Revisioni sistematiche, Linee Guida

Introduzione

Nelle pubblicazioni scientifiche ricorre ormai sempre più frequentemente la parola "evidence", con un richiamo al concetto che la medicina debba basarsi esclusivamente su una dimensione scientifica lasciando al passato la praticoneria e recuperando il rigore analitico del metodo scientifico (1-4). L'enorme sforzo riposto dalla maggior parte

delle Società scientifiche nella formulazione di linee guida diagnostico-terapeutiche testimonia la necessità di evidenza e dei modelli di studio di "evidence-based medicine" (EBM). Restano tuttavia ancora aperte molte problematiche: in prima istanza il ruolo irrinunciabile dell'intuito e dell'esperienza clinica e come esso possa conciliarsi col rigore dell'evidenza e del metodo scientifico; in secondo piano, il fatto che nonostante si parli tanto di evidenza,

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



Fig. 1 - Gerarchia ed affidabilità nella ricerca della "evidence based medicine".

siamo probabilmente ancora ben lontani dalla realizzazione di strutture, mentalità e fonti necessarie per la costruzione di raccomandazioni basate sull'evidenza (1). Anche nell'ambito della nefrologia si continua a praticare una medicina in cui l'istinto e il fiuto clinico sono spesso le risorse prevalenti ed a riporre poco impegno, e spesso poca fiducia, nella progettazione e conduzione di nuovi studi che forniscano una solida base per la costruzione di una vera "evidence-based nephrology".

In questo lavoro si presentano alcuni concetti di base della EBM e una definizione dei diversi livelli di evidenza scientifica, dei comuni errori nella ricerca ed interpretazione della stessa e delle modalità per accelerare la produzione di evidenza scientifica, dei suoi limiti e dei suoi punti di forza. La rassegna si propone inoltre di presentare, in base ad alcune esperienze nell'ambito della ricerca di evidenza scientifica, i principi per costruire il miglior prodotto della EBM, ossia le revisioni sistematiche della letteratura scientifica ed il loro utilizzo per la formulazione di linee guida in campo diagnostico-terapeutico.

"Evidence-based nephrology"

La "evidence-based nephrology" è il risultato dell'utilizzo di strumenti di ricerca clinica epidemiologica in grado di trovare risposte, spesso definitive, a varie problematiche attive in ambito diagnostico e terapeutico. La produzione di studi di pura ricerca scientifica "evidencebased" e l'utilizzo dei loro risultati da parte dei clinici prevede 5 fasi: 1) la formulazione di idonei quesiti di ricerca (da parte dei clinici); 2) la ricerca delle migliori informazioni disponibili nello specifico ambito di interesse attraverso lo sviluppo di complesse strategie di ricerca bibliografica (da parte dei ricercatori); 3) la valutazione della validità e della qualità di queste informazioni (da parte dei ricercatori); 4) la sintesi di queste informazioni (da parte dei ricercatori e dei clinici); 5) la valutazione dell'applicabilità delle stesse informazioni alla pratica clinica (da parte dei ricercatori in collaborazione con i clinici).

Gerarchie dell'evidenza

È nozione comune che le fonti di evidenza scientifica sono oggi più facilmente accessibili che in passato, ma esse sono talora poco valide e informative. È possibile identificare vari livelli delle fonti di evidenza scientifica (Fig. 1) (5). La ricerca in internet, eseguita da molti medici (di fronte a casi clinici complessi o rari) e talora da molti pazienti, permette di ottenere informazioni, spesso considerate come evidenza ed avanguardia scientifica, ma che invece rappresentano, nella maggior parte dei casi, un buon esempio di non evidenza (6, 7). Le fonti disponibili nella rete telematica sono disordinate e poco affidabili, giacché chiunque può pubblicare nell'internet senza controlli relativi all'affidabilità del pubblicato. Affidarsi a questo tipo di evidenza è un classico e comune esempio di "cook-book medicine" (8), una medicina che ha facile appiglio sulla popolazione e, purtroppo, talora su medici pratici e ricercatori.

Il successivo immediato livello di evidenza sono gli studi. Ciascun lettore con una rapida ricerca in "PubMed" può ottenere titoli, abstract e, successivamente, "fulltext", di centinaia di studi in merito a qualsiasi argomento nell'ambito della medicina. Questo potente strumento, ormai alla portata di tutti, ha permesso di abbattere molte barriere del sapere ed agevolare la ricerca scientifica, ma rappresenta anch'esso un livello molto basso e poco affidabile dell'evidenza scientifica. Nell'ambito decisionale il lettore è infatti spesso a digiuno di conoscenze metodologiche che gli permettano di valutare la pertinenza dei risultati del singolo studio al modello sperimentale sottostante (9, 10). Inoltre, colui che si addentra nella ricerca degli studi è sommerso da centinaia di pubblicazioni per singolo argomento (parola chiave) e difficilmente è in grado di leggere tutti gli studi rintracciati e di trarne un quadro obiettivo dello stato dell'arte nello specifico settore.

Ad un gradino immediatamente superiore, e quindi affidabile per il lettore alla ricerca di evidenza scientifica, vi sono le revisioni sistematiche ("systematic review") della letteratura (11). Esse consistono in studi di revisione della letteratura basati su rigidi criteri di inclusione e in una rigorosa e complessa metodologia scientifica. Le conclusioni di questi studi rispecchiano i massimi livelli di conoscenza, la cosiddetta "best-available evidence", in specifici settori della medicina (solitamente in ambito terapeutico e diagnostico) e sono pertanto affidabili per il "decision making".

Ancora più in alto nella scala gerarchica dell'evidenza vi sono le sinopsi o linee guida. Qualora siano basate

sulle rassegne sistematiche della letteratura e integrate con evidenza di grado inferiore (riportata ed identificata come tale) e con dati relativi all'applicabilità dell'evidenza stessa, esse rappresentano l'optimum per il "decision making" (Tab. I). La sola differenza tra linee guida e revisioni sistematiche dovrebbe risiedere nello sforzo, operato dagli autori, di trovare parametri che rendano applicabili alla pratica quotidiana i risultati degli studi sperimentali. Ad esempio, benché una revisione sistematica della letteratura possa aver sottolineato l'efficacia di una metodica di "screening", nella pratica clinica questa può rendersi

a

e

a

a

n

li

i,

1-

a

li

e ci

l-:0 0, te

il >-I-

te

li lo li o

ivi la la la

i-

debba o meno essere utilizzata.

Infine ci sono i sistemi, ancora poco diffusi in nefrologia, ovvero algoritmi informatici integrati, in cui informazioni provenienti da linee guida, rassegne sistematiche e studi vengono processati insieme a dati specifici relativi al singolo caso clinico. Il sistema informatico genera un orientamento decisionale in base ad un programma che considera i dati contingenti del paziente insieme ai dati dell'evidenza.

inattuabile e, pertanto, la linea guida relativa dovrà ripor-

tare l'evidenza e fornire le basi per cui quella evidenza

Problematiche dei vari modelli di evidenza

Studi. La ricerca bibliografica recupera varie tipologie di studi. È necessaria la consapevolezza che ciascun modello di studio è adatto alla risoluzione di quesiti specifici. Il quesito di causalità (il fattore x è causa dell'evento y?) si risolve con studi miranti ad individuare il nesso causale tra un fattore ed un "outcome"; essi sono per eccellenza gli studi sperimentali randomizzati e controllati in prima istanza e, dove questi non siano realizzabili per problematiche di natura etica, gli studi osservazionali (studi di coorte, caso-controllo, "cross-sectional", indagini puramente descrittive). In questa tipologia di quesito rientrano anche quesiti di efficacia terapeutica (l'intervento terapeutico x è causa di una riduzione dell'evento y?) e quesiti di efficacia diagnostica (l'intervento diagnostico x è causa della rilevazione migliore/peggiore dell'evento y?). Infine, il quesito dimensionale (che dimensione ha il fenomeno x? Qual'è l'entità del fenomeno x? Qual'è è la prevalenza/incidenza del fenomeno x?) si risolve con studi miranti a valutare la dimensione di un problema clinico, la sua ampiezza e le principali misure di frequenza (studi

TABELLA I - CLASSIFICAZIONE DEI LIVELLI DI EVIDENZA SCIENTIFICA

Codice	Elementi			
I	Evidenza ottenuta da revisioni sistematiche di studi clinici randomizzati e controllati			
11	Evidenza ottenuta da almeno uno studio clinico randomizzato e controllato adeguatamente condotto			
III-1	Evidenza ottenuta da studi clinici "pseudo-randomizzati" (metodologie non adeguate di mascheramento dell'assegnazione dei pazienti ai gruppi di trattamento)			
III-2	Evidenza ottenuta da studi comparativi in cui l'assegnazione dei pazienti ai gruppi di trattamento non sia randomizzata			
III-3	Evidenza ottenuta da studi comparativi con controllo retrospettivo			
IV	Evidenza ottenuta da studi di tipo "case series"			

Modificato da: US Preventive Services Task Force (1989), Guide to clinical preventive services: an assessment of the effectiveness of 169 interventions (ed M Fisher), Williams and Williams, Baltimore, Appendix A, p. 388

TABELLA II - SCOPO, PUNTI DI FORZA E LIMITI DEI PRINCIPALI MODELLI DI STUDIO CLINICO

Tipo di studio	Studio randomizzato e controllato	Studio di coorte	Studio caso-controllo	"Survey"
Quesito	Qual è l'effetto di un dato intervento terapeutico	Quali sono gli effetti di una data esposizione	Quali sono le cause di un dato evento	Quanto è comune una data condizione
Punti di forza	Randomizzazione	Valutazione di più variabili	Necessità di piccole casistiche	Possibilità di mascheramento
	Mascheramento	Individuazione dell'esposizione precedente alla valutazione delle variabili	Rapidità dell'analisi retrospettiva Possibile valutazione di più fattori di esposizione	Facile ripetibilità
Limiti	Problemi etici Problemi organizzativi Tempo	Necessità di ampie casistiche Tempi lunghi per la valutazione degli effetti	Metodologia retrospettiva (frequente errore sistematico) Difficoltà nell'ottenimento di un adeguato gruppo di controllo	Metodologia poco efficace per condizioni rare

"cross-sectional" per individuazione della **prevalenza** o studi prospettici per l'individuazione dell'**incidenz**a dei fenomeni); tali studi vengono anche detti "surveys".

La Tabella II illustra i punti di forza ed i limiti di questi modelli di studio.

Studi osservazionali. I principali sono studi di coorte e studi caso-controllo. Gli studi di coorte, adatti all'identificazione della prevalenza e della distribuzione dei fenomeni e della esposizione a determinate condizioni su una serie di variabili (outcome), richiedono ampie casistiche e periodi prolungati di osservazione per la valutazione dell'effetto. Gli studi osservazionali vanno usati come tali per la descrizione dei fenomeni e non per speculare in merito all'efficacia di misure diagnostiche o terapeutiche (9, 12). Recentemente, proprio in nefrologia, i risultati degli studi ADEMEX (13) e HEMO (14) hanno permesso di dimostrare che gli studi osservazionali non sono il modello ideale per rispondere a quesiti di efficacia terapeutica in quanto essi possono sovrastimare o sottostimare gli effetti del trattamento e possono essere utilizzati soltanto quando la realizzazione di uno studio di tipo randomizzato e controllato non è eticamente possibile. Il lettore deve essere pienamente cosciente del modello di studio ideale per rispondere ad un quesito specifico, l'eventuale ulteriore gerarchia dei modelli utilizzabili ed i punti di forza ed i limiti di ciascuno di essi.

Gli studi caso-controllo rispondono al quesito: "Quali sono state le cause di questo specifico evento?". Questo modello di studio di rapida esecuzione prevede un numero ridotto di pazienti e permette la valutazione di molti fattori di esposizione e di rischio in contemporanea. I limiti sono rappresentati da errori di tipo sistematico, in quanto si tratta di una metodologia di indagine retrospettiva, e dalle difficoltà di un adeguato gruppo di controllo (Tab. II).

In generale l'evidenza proveniente da studi di coorte e studi caso-controllo è accettata soltanto quando, per motivazioni di ordine etico, non è possibile la realizzazione di studi randomizzati e controllati. Ad esempio, uno studio randomizzato e controllato per valutare il nesso di associazione causale tra fumo di sigaretta e mortalità per neoplasie polmonari dovrebbe assegnare in maniera randomizzata i pazienti al gruppo fumatori o al gruppo non fumatori. Non essendo corretto eseguire detta randomizzazione, la sola possibile soluzione è uno studio di coorte o di tipo caso-controllo lasciando che gli individui si siano auto-assegnati in passato o si auto-assegnino in futuro a uno dei due gruppi (fumatore/non fumatore).

Studi randomizzati e controllati. Il modello degli studi randomizzati e controllati è ideale per rispondere a problematiche relative alla causalità, all'efficacia, ai benefici ed ai rischi correlati ad uno o più trattamenti; il quesito è: "qual è l'effetto di un dato intervento? Qual'è la causa di una data condizione" (Tab. II). Lo studio randomizzato è il modello principale di studio nell'ambito della ricerca clinica. Esso deve essere semplice, adeguatamente disegnato

e condotto. Uno studio randomizzato basato sul massimo rigore analitico deve prevedere l'adeguata segretezza dell'assegnazione randomizzata ("allocation concealment") ad un gruppo di trattamento sperimentale rispetto ad un altro ben conosciuto o a un placebo, il mascheramento ("blinding") dei partecipanti, dei ricercatori e di coloro che valutano la risposta al trattamento, il ricorso all'analisi per "intention-to-treat" e la minimizzazione della perdita di pazienti al "follow-up". Inoltre deve essere adeguatamente riportato nella pubblicazione finale (15, 16). Il lettore che utilizzi questo tipo di studi come base di evidenza, deve conoscere i parametri di qualità di uno studio randomizzato fermo restando che, se essi non sono rispettati, la stima dell'effetto è meno precisa.

Survey. Questi studi rispondono al quesito: "quanto è comune una data condizione?" (quesito dimensionale). Si tratta di un modello poco adatto alla nefrologia, in quanto non è valido quando le patologie in studio sono rare (come è quasi sempre il caso delle malattie di interesse nefrologico) (Tab. II).

In conclusione, è possibile affermare che gli studi rappresentano una base di evidenza soltanto quando vengono usati a fine decisionale dal lettore che ne sappia giudicare adeguatamente la correttezza (giusto modello per il giusto quesito) e la qualità.

Revisioni (Review). Le revisioni della letteratura si dividono in narrative e sistematiche. La "review" narrativa non rappresenta evidenza scientifica; essa è assimilabile ad uno studio, in cui il modello di indagine (metodologia) prescelto non è adeguato per rispondere al quesito proposto. Difatti la "review" narrativa si basa su una ricerca non sistematica della letteratura (ovverossia non si ricerca tutta la letteratura su uno specifico argomento con il ricorso a complesse e lunghe procedure di ricerca, informatica e manuale) e sovente rappresenta l'opinione di un esperto. Difficilmente le "review" narrative considerano in maniera obiettiva ogni dato noto, positivo o negativo, relativo ad un determinato quesito diagnostico o terapeutico. Al contrario, la "review" sistematica rappresenta un livello di "grado I" dell'évidenza scientifica ed è la fonte ottimale di evidenza (17-19). La Cochrane Collaboration è il principale organo che si occupa della coordinazione della produzione di "review" sistematiche in vari ambiti della medicina.

La review sistematica si basa sulla ricerca sistematica di tutta la letteratura disponibile in un preciso ambito e su rigidi criteri di inclusione degli studi (classicamente, solo studi randomizzati o quasi randomizzati); essa riporta (ma non commenta) l'evidenza scientifica e presenta stime statistiche (ottenute con varia metodologia a seconda del tipo di studi analizzati) dell'efficacia, dei benefici e dei rischi di procedure diagnostiche o terapeutiche.

Tradizionalmente la stima statistica è una **meta-analisi**, ma spesso è necessario il ricorso ad altre metodologie (ad es. meta-regressione, confronti indiretti, ecc.). La metaanalisi, e qualunque altra metodologia adottata, rappresentano soltanto una parte di un più ampio progetto di ricerca e presentazione della "best available evidence".

Una review sistematica nasce innanzitutto dalla preparazione di un progetto preciso (20) detto protocollo, che presenta in maniera dettagliata: a) le premesse per le quali è stato necessario ricorrere allo specifico modello di studio (ad es. l'attuale esistenza di incertezze in merito all'utilizzo della terapia immunosuppressiva nei pazienti affetti da glomerulonefriti primitive) (21); b) gli obiettivi dello studio (ad es. la valutazione dei benefici e dei rischi correlati all'utilizzo della terapia immunosoppressiva in pazienti con glomerulonefriti primitive) (21); c) i criteri con cui sono scelti gli studi da includere nella review e su cui basare le conclusioni della stessa; ad esempio, si potranno includere tutti gli studi randomizzati arruolanti pazienti affetti da una data forma di glomerulonefrite, diagnosticata con specifici criteri, quali la biopsia renale; si dovranno elencare in dettaglio le specifiche categorie di trattamento quali steroidi, farmaci citotossici od altre, l'efficacia di questi regimi terapeutici confrontata con altre dettagliate categorie di interventi (ad es. con un placebo o con un non trattamento); infine, bisognerà elencare in dettaglio l'efficacia del trattamento su una serie specifica di misure di "outcome", quali ad esempio la mortalità, la progressione verso l'insufficienza renale terminale o il raddoppio della creatininemia sierica, il valore a fine trattamento della creatininemia, della proteinuria delle 24 ore o gli effetti collaterali; d) le strategie informatiche da utilizzare per la ricerca bibliografica; oltre alla classica ricerca eseguita col PubMed, esse prevedono l'utilizzo delle banche dati del Medline (6), dell'Embase, del Registro Cochrane dei Trials Clinici Controllati (CCTR), della ricerca bibliografica manuale (sulle pagine della bibliografia dei vari articoli considerati ed almeno sugli atti annuali dei principali congressi internazionali di interesse nefrologico), del contatto telefonico o epistolare con gli autori di studi nello specifico settore e con le case farmaceutiche; e) la metodologia d'indagine (chi degli autori ha svolto quale funzione, come sono stati analizzati i dati, come è stata valutata la qualità degli studi inclusi nell'indagine, ecc.).

Il progetto va sottoposto all'attenzione di un comitato editoriale e di 3 revisori, che valutano l'accuratezza, indicano revisioni maggiori o minori e accettano o meno il protocollo, come avviene per la pubblicazione secondo il "peer-review system". Pubblicato il protocollo, gli autori si impegnano entro tempi ragionevoli a preparare la "review" seguendo esattamente il programma delineato nel protocollo stesso ed evitando modifiche "post-hoc" (cioè variazioni rispetto al protocollo originale dopo la sua pubblicazione) che denoterebbero una inadeguata preparazione dello stesso. La "review" conclusiva presenta nei risultati l'indicazione di quanti studi sono stati individuati con la ricerca bibliografica, il numero di quelli giudicati eleggibili in base ai criteri di inclusione e di quanti sono stati inclusi; inoltre la "review" riporta il numero degli

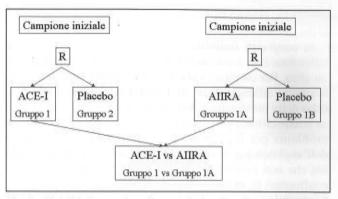


Fig. 2 - Modalità di esecuzione di una indagine di confronto indiretto laddove non esistano studi randomizzati che confrontino direttamente due classi di farmaci. Il confronto indiretto rompe la randomizzazione (nota: gruppo 1 = gruppo 2; gruppo 1A = gruppo 1B; gruppo 1 non necessariamente uguale a gruppo 1A).

studi per i quali sono stati richiesti agli autori dati grezzi non riportati nel testo della pubblicazione stessa, la qualità degli studi presi in considerazione, i loro risultati e la stima cumulativa degli stessi con metodiche distinte (meta-analisi, meta-regressione, confronti indiretti, "individual-patient data analysis", altre).

La meta-analisi permetterà di cumulare i risultati dei singoli studi considerando il peso degli stessi in base alla dimensione campionaria, adeguatezza qualitativa e durata del follow-up. Infatti, mentre per ciascuno studio che confronti un trattamento x con un trattamento y, è possibile individuare un rischio relativo di sviluppare un determinato "outcome" (ad es. la mortalità) ricevendo x rispetto a y, con la meta-analisi i singoli rischi relativi rilevati da ciascuno studio verranno sommati dopo averne considerato il peso relativo. Tale processo è idealmente realizzabile quando gli studi sono tutti simili nel disegno, nell'impostazione e nella qualità. In casi più complessi, laddove cioè esista notevole eterogeneità tra gli studi considerati e si rischi pertanto di "mescolare mele e pere", non ha senso eseguirne soltanto una meta-analisi classica. Si ricorre pertanto a particolari metodologie tra cui la metaregressione, i confronti indiretti e l'analisi dei dati individuali di casistiche di pazienti. La meta-regressione è una indagine pesata, in cui nell'ambito dell' analisi di regressione si tiene presente il contributo che ciascuno studio puo' offrire in base alla propria dimensione campionaria o alla durata del follow-up ed alla qualità. In un singolo studio l'analisi di regressione permette di valutare la relazione esistente tra un parametro x ed un rischio relativo per un dato "outcome" (ad es. relazione tra valore di ematocrito e rischio relativo per mortalità). Nella meta-regressione le singole indagini di regressione dei vari studi vengono sommate dando a ciascuna il giusto peso e, considerata l'eterogeneità tra gli studi, giungendo ad una stima conclusiva in grado di informarci del rapporto tra lo specifico

parametro (valore di ematocrito) ed il rischio relativo per la determinata condizione (mortalità) (22).

Ai confronti indiretti si ricorre, invece, quando nella letteratura non esistono confronti diretti tra un farmaco o un altro. Per esempio, esistono molti studi che hanno confrontato l'efficacia di un ACE-inibitore rispetto ad un placebo nella prevenzione della progressione dell'insufficienza renale cronica e molti studi che hanno valutato lo stesso problema per il gruppo degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II rispetto a un placebo. Nella eventualità che non esistano studi in cui l'ACE-inibitore sia stato confrontato in maniera diretta all'antagonista recettoriale, è possibile, con il ricorso ad una complessa metodologia statistica, eseguire il confronto tra queste due classi di farmaci, con il rischio però di sovvertire la randomizzazione. Difatti, mentre in ciascuno dei due studi originali il gruppo di trattamento ed il gruppo controllo erano confrontabili a seguito della randomizzazione, nel confronto indiretto ciò potrebbe non essere vero (Fig. 2). Vi sono delle metodiche per superare anche questi limiti, ma non esiste una affidabilità assoluta e, pertanto, si scade su un più basso livello di evidenza.

La "individual patient data analysis" è una complessa metodologia che richiede l'ottenimento di dati grezzi degli studi inclusi nella revisione sistematica per ricalcolare la stima cumulativa dell'effetto. Infatti, accade spesso in nefrologia che gli studi randomizzati pubblicati su uno specifico argomento sono pochi e di scarsa qualità e riportano soltanto indagini cumulative difficilmente riproducibili. In questi casi si rende necessario contattare gli autori degli studi per ottenere dettagli relativi ai singoli pazienti e procedere ad analisi più complesse.

Queste metodiche statistiche non hanno tutte la stessa affidabilità e lo stesso valore e, pertanto, l'autore di una review sistematica deve essere in grado di sintetizzare l'evidenza, indicandone in maniera inequivocabile i punti di forza e i limiti. La discussione di una review sistematica deve essere strutturata e prevedere la documentazione dei rilievi principali, il confronto con l'esistente base di sapere (studi, review narrative e linee guida già pubblicati), l'indicazione dei punti di forza e dei limiti e la chiarificazione delle implicazioni per la pratica clinica e per la ricerca allo scopo di ottenere la massima interpretabilità e ripetibilità (23). A seguito di un'indagine relativa alla applicabilità degli stessi nella pratica clinica, si può procedere alla preparazione di linee guida diagnostico-terapeutiche.

Linee guida. Anche le linee guida si dividono oggi in "expert-oriented" ed in "evidence-oriented". Infatti nonostante siano state sancite le modalità di presentazione delle linee guida in base all'evidenza, autorevoli società continuano a pubblicare linee guida basate anche su esperienze di riconosciuti esperti del settore ("opinion-based") o su evidenze di grado non elevato (24). Al contrario, le linee guida vanno basate su prove di massima efficacia,

quali in prima istanza le revisioni sistematiche. Quando questa evidenza non esiste la preparazione della linea guida si esaurisce nella presentazione di stime conclusive basate su fonti inadeguate (ad es. studi di tipo osservazionale o studi di più nota fama). I comitati di redazione delle linee guida dovrebbero non solo riportare l'assenza di evidenza di grado 1 ("review sistematiche") e presentare l'evidenza di grado 2 (studi clinici randomizzati e controllati) o 3 (studi quasi-randomizzati, altra tipologia di studi), ma anche tracciare il percorso per la futura ricerca, proponendo a gruppi di ricercatori esperti di metodologia clinica specifici quesiti. È d'esempio il recente commissionamento da parte della Health Care and Financing Administration ad un gruppo di esperti della realizzazione di una revisione sistematica della letteratura in tema di trattamento dell'anemia nei pazienti con insufficienza renale cronica (25). Inoltre dovrebbe esistere un impegno attivo verso l'implementazione e definizione delle strategie di applicabilità delle linee guida, ovvero verso il reale passaggio dalla "carta stampata" al letto del paziente.

Sistemi. I sistemi ancora non esistono in nefrologia, ma sono in corso studi preliminari per la loro eventuale adozione. In futuro essi potranno rappresentare un sostanziale ausilio "evidence-based" alla diagnostica e alla terapia delle malattie renali.

Il problema specifico del rapporto nefrologia-evidenza

La nefrologia è una branca relativamente giovane della medicina interna e, quindi, teoricamente, più propensa a basare la pratica decisionale su prove di evidenza; tuttavia particolari problemi hanno rallentato la produzione e l'utilizzazione dell'evidenza scientifica. Il principale è la scarsità delle fonti di evidenza attualmente disponibili; infatti vi sono pochissime review sistematiche e pochi studi randomizzati e controllati rispetto a tutte le altre branche della medicina, sia nel caso della terapia di patologie rare quali le glomerulonefriti (26), sia in ambiti più vasti, quali la terapia dell'anemia dell'insufficienza renale cronica (22). Spesso, dopo aver compilato un preciso protocollo, gli autori di una review sistematica si confrontano con l'assenza o la scarsità di studi randomizzati o quasi randomizzati da includere. In questo caso, la review non può fornire una stima cumulativa dell'effetto, e pertanto si definisce una "empty review" (rassegna vuota), al termine della quale gli autori possono soltanto indicare la necessità di eseguire specifici studi in quel dato settore e le strategie dei successivi studi solitamente di tipo randomizzato e controllato.

Un ulteriore problema è correlato alla conoscenza e all'utilizzazione delle fonti di evidenza in nefrologia clinica (disseminazione del sapere in ambito di "evidencebased medicine"). Infine, un problema importante è costi-

TABELLA III - STRATEGIE PER L'INCREMENTO DELLA QUANTITÀ E DELLA QUALITÀ DEGLI STUDI CLINICI RANDO-MIZZATI E CONTROLLATI IN NEFROLOGIA

Incremento del numero degli studi clinici randomizzati

Istituzione di gruppi di studio per collaborazione multicentrica

Disegno e conduzione di studi randomizzati semplici

Creazione di percorsi di carriera accademica per giovani ricercatori in ambito clinico

Adozione di procedure diagnostico/terapeutiche soltanto a seguito della pubblicazione di studi randomizzati nello specifico settore

Incremento della qualità degli studi clinici randomizzati

Adeguata progettazione e conduzione

- Mascheramento della randomizzazione
- Mascheramento di partecipanti, ricercatori e clinici coinvolti
- Utilizzo dell'analisi per "intention-to-treat
- Minimizzazione della perdita di pazienti al "follow-up"

Commissionamento degli studi randomizzati ad esperti di metodologia epidemiologica

Minimizzazione del supporto economico da parte delle ditte farmaceutiche

Adeguata pubblicazione dei risultati, seguendo le linee guida dello STARD* e del CONSORT**

Migliori strategie di "peer-reviewing" della letteratura scientifica

tuito dallo scarso investimento di fondi e di ricercatori in ambito della ricerca clinica.

Strategie per il miglioramento dell'evidenza in nefrologia

Conduzione di "review" sistematiche. La necessaria chiarificazione della base di sapere in nefrologia clinica può derivare soltanto dalla preparazione del più ampio numero possibile di "review" sistematiche della letteratura su temi ancora dibattuti e che presenteranno la corrente base di evidenza o indicheranno le future strategie di ricerca.

Conduzione di studi randomizzati e controllati. In nefrologia c'è bisogno di più studi randomizzati e controllati per rispondere a problematiche di tipo diagnostico/terapeutico (quesito di causalità). Il nefrologo deve impegnarsi nella conduzione o nella partecipazione a studi multicentrici coordinati da centri di eccellenza con adeguata competenza clinica e rigida metodologia epidemiologica. La Tabella III presenta alcune strategie per aumentare il numero e la qualità degli studi clinici randomizzati e controllati in nefrologia. Fondamentale in questo processo è il riferimento agli standards internazionali per la pubblicazione degli studi randomizzati in ambito diagnostico e terapeutico (15, 27). Utile, inoltre, sarebbe la consapevolezza da parte degli "editor" e dei "peer reviewer" del loro ruolo fondamentale nel miglioramento della qualità del pubblicato. In tal senso, sarebbe necessario e auspicabile che le riviste nazionali ed internazionali affidassero la revisione degli studi clinici non solo a riconosciuti esperti della problematica medica in questione, ma anche ad esperti di metodologia epidemiologica (28-30).

Preparazione di linee guida di evidenza. È ormai chiara la necessità di realizzare linee guida di massima affidabilità basate sulla presentazione della migliore evidenza disponibile, delle altre prove di evidenza pubblicate e sull'individuazione e risoluzione di quesiti di ricerca ancora aperti. La ricerca clinica deve essere stimolata per la risoluzione di problematiche attive e importanti. Le varie società devono produrre le linee guida non per sancire la propria individualità, ma per offrire il proprio contributo ed acquisire esperienza nella gestione dell'evidenza scientifica, dei suoi metodi e dei suoi limiti.

Preparazione di sistemi. Questi algoritmi informatici, pur meccanicizzando i processi, rivestono una fondamentale, ma in parte discutibile, importanza nell'ambito delle procedure di "massa" (ad es. "screening").

Conclusioni

Il percorso della ricerca di evidenza in nefrologia è ancora lungo e difficile. È necessario un maggiore investimento nell'ambito della ricerca clinica ed un rinnovato impegno di tutti i ricercatori nella produzione di prove di evidenza. Nonostante i grandi progressi della ricerca di base negli ultimi anni, il trasferimento dei loro risultati alla pratica clinica e l'ottenimento di un reale beneficio per i pazienti stentano ad avvenire (31). È difficile infatti stimolare la partecipazione dei pazienti negli studi clinici, sviluppare sistemi informatici ottimali per la gestione digi-

^{*}Statement for Reporting Studies of Diagnostic Accuracy (27)

^{**}Consolidated Standards for Reporting Trials (15)

tale dei dati della ricerca clinica, ottenere fondi per una ricerca clinica di alto livello, ma soprattutto vi è carenza di forza-lavoro ed "expertise" in questo settore. L'impegno delle società nefrologiche deve essere quello di formare e promuovere l'attività di medici e ricercatori, preparare le infrastrutture per una ricerca clinica di alto livello e devolvere una maggiore percentuale dei fondi per la transizione dalla ricerca di base alla ricerca clinica ed applicabilità nella pratica quotidiana. Questo cambiamento deve andare di pari passo con una più chiara accettazione della necessità di basare la pratica clinica su prove di evidenza; laddove queste non esistano, è necessario un impegno per identificarle.

Riassunto

Il concetto di basare le decisioni cliniche su prove di efficacia ed evidenza è ormai accettato a livello internazionale. La nefrologia è una branca relativamente giovane della medicina interna e, quindi, più propensa a basare la pratica decisionale su prove di evidenza. Alcuni problemi quali la non adeguata conoscenza delle fonti di evidenza scientifica, la scarsità di evidenza attualmente disponibile e lo scarso investimento di fondi e di ricercatori in ambito della ricerca clinica hanno tuttavia rallentato la produzione

e l'utilizzazione di evidenza.

In questa rassegna vengono presentati i principali elementi e problemi della "evidence-based nephrology", particolarmente i modelli di studio, i loro punti di forza e i limiti. Inoltre, sono elencati gli elementi cardine per la preparazione di linee guida diagnostico-terapeutiche e suggerite le possibili strategie per incrementare le fonti di evidenza.

Questa è una sfida fondamentale nella storia della nefrologia, dopo anni di ricerca di base di altissimo livello, che solo in parte ha contribuito al miglioramento della pratica clinica nelle malattie renali. Poiché i risultati della ricerca di base non sempre possono essere applicati direttamente al "letto del paziente", ulteriori benefici potranno derivare dall'aumento di investimenti nella ricerca clinica nefrologica.

Indirizzo degli Autori:

Dr. Giovanni FM Strippoli

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

Piazza G. Cesare

70124 Bari

e-mail: gfmstrippoli@katamail.com; GiovanniS@chw.edu.au

Bibliografia

- Liberati A, Telaro E, Perna A. Evidence-based medicine and its horizons: a useful tool for nephrologists? Nephrol Dial Transplant 1999; 14: 46-52.
- Campbell MK, Daly C, Wallace SA, et al. Evidence-based medicine in nephrology: identifying and critically appraising the literature. Nephrol Dial Transplant 2000; 15: 1950-5.
- Haugh M, Fouque D. Evidence-based nephrology. Nephrol Dial Transplant 1999; 14: 38-41.
- Glassock RJ. Nephrology in the 21st century: revolutionary changes. Am J Kidney Dis 2000: 35 (1): S90-2.
- Haynes RB. Of studies, syntheses, synopses and systems: the "4S" evolution of services for finding current best evidence. ACP Journal Club 2001; 134: A11-3.
- Haynes RB, Wilczynski N, McKibbon KA, Walker CJ, Sinclair JC. Developing optimal search strategies for detecting clinically sound studies in Medline. J Am Med Inform Assoc 1994; 6: 447-58
- Haynes B. Advances in evidence-based information resources for clinical practice. ACP Journal Club 2000; 132: A11.
- Paaw DS. Did we learn evidence-based medicine in medical school? Some common medical mythology. J Am Board Fam Pract 1999; 12: 143-9.
- Hornberger J, Wrone E. When to base clinical policies on observational versus randomised trial data. Ann Intern Med 1997; 127; 697-703.
- Ioannidis JPA, Haidich AB, Pappa M, et al. Comparison of evidence of treatment effects in randomized and nonrandomized

- studies. JAMA 2001; 286: 821-30.
- Fouque D. Producing systematic reviews of best quality: a prerequisite for evidence-based nephrology. J Nephrol 1999; 12: 312-3.
- 12. Radford M, Foody J. How do observational studies expand the
- evidence base for therapy? JAMA 2001; 286: 1228-30.
 13. Paniagua R, Amato D, Vonesh E, et al. Effects of increased peritoneal clearances on mortality rates in peritoneal dialysis: ADEMEX, a prospective, randomized controlled trial. J Am Soc Nephrol 2002, 13: 1307-20.
- Depner T, Beck G, Daugirdas J, Kusek J, Eknoyan G. Lessons from the Hemodialysis (HEMO) Study: an improved measure of the actual hemodialysis dose. Am J Kidney Dis 1999; 33: 142-9.
- Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. Lancet 2001, 357: 1191-4.
- Strippoli GFM, Manno C, Schena FP. Studi clinici randomizzati e controllati: un passato controverso, un futuro di regole e rinunce. G Ital Nefrol 2002; 1: 4-12.
 Bero L, Rennie D. The Cochrane Collaboration: preparing,
- Bero L, Rennie D. The Cochrane Collaboration: preparing, maintaining and disseminating systematic reviews of the effects of health care. JAMA 1995; 274: 1935-8.
- Eliasson M. The systematic review is the foundation of evidence-based medicine. One of the most important contributions to clinical medicine of the past decade. Lakartidningen 2000; 97: 2726-8.
- Bereczki D. Evidence-based medicine. Role of the Cochrane Collaboration. Orv Hetil 1999; 140: 643-6.
- 20. Silagy CA, Middleton P, Hopewell S. Publishing protocols of

systematic reviews. Comparing what was done to what was

planned. JAMA 2002; 287: 2831-4. 21. Strippoli GFM, Manno C, Schena FP. An "evidence-based" survey of therapeutic options for IgA nephropathy: assessment and

criticism. Am J Kidney Dis 2003; 41: 1129-39.

22. Strippoli GFM, Manno C, Schena FP, Craig JC. Hemoglobin and hematocrit targets for the anemia of chronic renal disease. Cochrane Database Syst Rev 2003; 1: CD003967.

23. Horton R. The hidden research paper. JAMA 2002; 287: 2775-8.

24. Steinberg EP, Eknoyan G, Levin NW, et al. Methods used to evaluate the quality of evidence underlying the National Kidney Foundation-Dialysis Outcomes Quality Initiative Clinical Practice Guidelines: description, findings, and implications. Am J Kidney Dis 2000; 36: 1-11.

25. Flamm CR, Aronson N, Bohn R, et al. Use of epoetin for anemia in chronic renal failure. Evidence Report/Technology Assessment N9. 29 (Prepared by the Blue Cross and Blue Shield Association Technology Evaluation Center under Contract No. 290-97-0015). AHRQ Publication No. 01-E016. Rockville (MD) Agency for Healthcare Research and Quality, 26. Strippoli GFM, Craig JC, Manno C, Schena FP. Nephrology and randomized trials: are we asking intervention questions? Are we asking them right? J Am Soc Nephrol 2002; 13: F-FC016 (4A).

27. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, et al. The STARD Statement for reporting studies of diagnostic accuracy: explanation and elaboration. Clinical Chemistry 2003; 49: 7-18.

Jefferson T, Alderson P, Wager E, Davidoff F. Effect of editorial peer review: a systematic review. JAMA 2002; 287: 2784-6.

Pitkin RM, Burmeister LF. Identifying manuscript reviewers. Randomized comparison of asking first or just sending. JAMA 2002; 287: 2795.

Jefferson T, Wager E, Davidoff F. Measuring the quality of edi-torial peer review. JAMA 2002; 287: 2786-90.

31. Sung NS, Crowley WF, Genel M, Salber P. Central challenges facing the national clinical research enterprise. JAMA 2003; 289: 1278-292.

Giunto in Redazione il 15.4.2003 Accettato il 28.6.2003