

APPLICABILITÀ DELLE LINEE GUIDA BASATE SULL'EVIDENZA ALLA COMUNE PRATICA CLINICA: IL SISTEMA GRADE

C. Bonifati¹, G.F.M. Strippoli², C. Manno¹, F.P. Schena¹

¹ Unità Operativa Complessa di Nefrologia, Dialisi e Trapianti, Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti d'Organo, Università degli Studi, Bari - Italia

² School of Public Health, University of Sydney - Australia; Consorzio Mario Negri Sud, S. Maria Imbaro (CH) e Diaverum, Carpi (MO) - Italia

Evidence-based guidelines and nephrological clinical practice: the GRADE system for rating of evidence

It has become widely accepted that decision-making should be based on the best available evidence. The preparation of evidence-based guidelines in the interest of improving long-term outcomes has been a challenging task for many societies. Although nephrology is a relatively young medical discipline and therefore presumably well-disposed towards evidence-based decision-making, many problems exist and evidence-based approaches to guidelines have also been widely criticized. One key issue has been the availability of only few and suboptimal randomized trials in this discipline.

Considerable variation in the grading systems used to assess existing evidence in nephrology guidelines highlights the need for a better tool. Tools that rigidly assess existing evidence need to also explore the applicability to current practice. The Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) system, developed and implemented in 2004 by the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) guidelines panel, is the most advanced tool in this direction. (G Ital Nefrol 2008; 25: 449-58)

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Evidence,
GRADE,
Guidelines

PAROLE CHIAVE:

Evidenza,
GRADE,
Linee Guida

✉ Indirizzo degli Autori:

Dr.ssa Carmen Bonifati
Unità Operativa Complessa di
Nefrologia, Dialisi e Trapianti
Dipartimento dell'Emergenza e dei
Trapianti d'Organo
Università degli Studi
70124 Bari
e-mail: cbonifati@katamail.com
e stripoli@negrisud.it

INTRODUZIONE

Ogni anno vengono pubblicati numerosi studi di ricerca clinica, molti dei quali modificano il comportamento diagnostico e terapeutico in medicina. In considerazione della notevole produzione di ricerca clinica, delle diverse popolazioni interessate agli studi e della diversa qualità metodologica della ricerca stessa (fattori che, tra gli altri, spesso determinano risultati discordanti), a metà degli anni '80 è stato proposto un metodo statistico, la meta-analisi, per combinare in modo appropriato i risultati di ricerche indipendenti condotte sullo stesso quesito (es. quesito terapeutico) e con lo stesso modello di studio (es. studio randomizzato). A detta di molti, questo strumento di sintesi non sempre si è rivelato adeguato a descrivere la complessità delle scelte che si pongono ogni giorno al clinico;

le evidenze scientifiche sono spesso limitate e a volte la stessa meta-analisi è in grado esclusivamente di individuare le "aree grigie" nelle quali condurre ulteriori studi di ricerca. Resta il fatto che il clinico è costretto ad intraprendere decisioni anche in assenza di evidenze e studi di ricerca adeguati.

Nell'ultimo ventennio, gruppi di esperti e Società Scientifiche hanno iniziato valutare e soppesare i risultati delle singole ricerche, degli studi clinici e/o delle meta-analisi, con lo scopo di fornire ai clinici Linee Guida di comportamento basate prevalentemente sul loro consenso (consenso tra esperti o 'expert opinion'). Successivamente le problematiche e le critiche rivolte ai consensi tra esperti ha stimolato la realizzazione di Linee Guida "di evidenza"; questo processo difficile ha il fine ultimo di stimolare l'adozione di pratiche cliniche ottimali e quindi di migliorare la qualità del servizio

prestato, ovvero il livello di "salute pubblica" di una nazione. Esse vengono preparate per mezzo di una verifica qualitativa e quantitativa dell'evidenza esistente e non dovrebbero teoricamente lasciare spazio ad interpretazioni devianti in alcun modo dalla valutazione dell'evidenza stessa "sensu strictiori". Per tale motivo, il campo d'azione di queste Linee Guida risulta limitato ai pazienti che si trovano nella parte centrale di una ipotetica distribuzione gaussiana, o più propriamente a quelli più e meglio rappresentati all'interno degli studi clinici controllati su cui esse si basano; casi anomali o particolarmente complessi non rientrano in questi studi e, pertanto, le Linee Guida appaiono inadatte ad una applicabilità in queste popolazioni. Ad esempio, un importante criterio di esclusione di molti studi randomizzati che hanno testato l'efficacia delle statine è stata la presenza di insufficienza renale. In tal senso, Linee Guida basate su studi randomizzati condotti in ampie popolazioni, che però escludono i nefropatici, risulteranno scarsamente applicabili. Queste popolazioni vengono quindi sovente trattate integrando l'esperienza individuale con l'evidenza disponibile, o con estrapolazioni della stessa.

La preparazione di Linee Guida "evidence based" prevede raffinate metodologie di sintesi, valutazione critica della qualità ed analisi sistematica dell'evidenza scientifica disponibile in letteratura, classificata in base al suo livello, alla sua qualità ed alla sua forza (Tab. I). È utile fornire una Linea Guida "evidence based" soltanto quando il grado di evidenza è sufficientemente elevato, ovvero di tipo 1 e 2 (revisioni sistematiche o studi primari); nelle situazioni in cui non esista evidenza di livello 1 o 2, sarà possibile soltanto riportare dei suggerimenti (livello 3 e 4) per la pratica clinica (1). È bene precisare che l'assenza di evidenza per supportare una pratica clinica non necessariamente significa che quella pratica è errata; è classico l'esempio del paracadute, stru-

mento utile a prevenire i traumi e decessi da caduta gravitazionale, ma la cui efficacia non è mai stata testata in studi di intervento randomizzati. Un altro esempio canonico è quello del trattamento "salvavita" di emodialisi, per il quale non si è mai reso necessario uno studio di intervento in confronto con il "non trattamento". Al di là di questi casi limite, resta il fatto che per considerare efficace un intervento è necessaria una evidenza scientifica che attesti la suddetta efficacia (2). In tal senso, benché la maggior parte delle Società Scientifiche abbiano sentito il dovere di formulare le loro Linee Guida, questa manovra non si è rivelata sempre molto utile; spesso sono state preparate Linee Guida anche per argomenti in cui non esiste una solida base di evidenza. In questi casi sarebbe meglio impegnarsi a programmare nuovi studi di intervento e/o contribuire ad eventuali studi in corso, limitando gli sforzi e gli investimenti nella preparazione delle sole Linee Guida in maniera non ambigua (3).

In nefrologia vi sono poche revisioni sistematiche (circa una cinquantina quelle prodotte dalla *Cochrane Collaboration*: www.cochrane-renal.org) e pochi studi randomizzati e controllati (circa 8000: www.cochrane-renal.org/renalhealthlibrary.php) rispetto a tutte le altre branche della medicina e risulta pertanto difficile formulare Linee Guida "basate sull'evidenza" (4). In questa rassegna abbiamo considerato alcuni esempi in cui la peculiarità biologica e la presenza di comorbidità costringono il Nefrologo ad affrontare delle complesse questioni ed a valutare se, in base all'evidenza disponibile, sia possibile formulare Linee Guida o raccomandazioni specifiche. Abbiamo anche discusso come sia possibile formulare Linee Guida in assenza di evidenze sostanziali, attraverso il sistema GRADE (*Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation*), un nuovo criterio per la valutazione dell'evidenza.

TABELLA I - CLASSIFICAZIONE DELL'EVIDENZA SCIENTIFICA: LIVELLO, QUALITÀ E FORZA

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

CASO CLINICO N. 1

Paziente di 59 anni, di sesso femminile e razza caucasica, affetta da insufficienza renale in nefrite interstiziale cronica, documentata nel marzo 2001 mediante ago-biopsia renale percutanea ecoguidata. In data 28/03/2004 la paziente viene avviata a trattamento peritoneo-dialitico domiciliare; nel successivo *follow-up* di 3 anni la paziente presenta 5 episodi di peritonite batterica (2 da *Staphylococcus epidermidis* e 3 da *Escherichia coli*), risoltisi con terapia antibiotica specifica.

COMMENTO

La prevenzione delle infezioni è considerata essenziale per ridurre il "drop-out" dei pazienti dalla dialisi peritoneale. Le strategie per prevenire o ridurre il rischio di infezione includono la cura rigorosa del punto d'uscita del catetere (*'exit-site'*); dati della letteratura indicano che le infezioni della *"exit-site"* rappresentano la causa di oltre un quinto delle rimozioni del catetere, con ovvia impossibilità alla prosecuzione del trattamento peritoneo-dialitico (5). Nonostante siano stati proposti diversi approcci terapeutici/preventivi (antibiotici, antisettici, prodotti antimicrobici, medicazioni, detersione con acqua e sapone dell'*'exit-site'*), pochi di essi sono stati valutati rigorosamente (6). Ad esempio, sulla base dell'evidenza disponibile, la semplice detersione con acqua e sapone dell'*'exit-site'* è veramente in grado di ridurre in maniera significativa le complicanze infettive della dialisi peritoneale?

I risultati di una ricerca bibliografica su questo tema permettono di individuare una revisione sistematica *Cochrane* che ha incluso 19 studi randomizzati controllati o "randomized controlled trials" (RCT) che hanno valutato l'efficacia della profilassi con antibiotici per via orale o per via nasale, dello iodopovidone, di una camera germicida all'ultravioletto applicata sulla connessione, del vaccino anti-stafilococcico *Staphypan* Berna, della terapia antibiotica perioperatoria e, infine, della nistatina per via orale, nel prevenire la peritonite fungina in pazienti già in trattamento con antibiotici per una peritonite batterica (7). Un RCT, pubblicato successivamente alla suddetta revisione, ha confrontato l'applicazione topica della mupirocina verso la gentamicina a livello della *"exit-site"* (8).

La sintesi di queste evidenze disponibili è la seguente:

- a) il trattamento eradicante dei portatori nasali di *Stafilococcus aureus*, effettuato con l'applicazione topica di mupirocina, è in grado di ridurre efficacemente le infezioni della *"exit-site"* e del tunnel ma non le peritoniti (livello di evidenza 1) (7);
- b) l'uso topico giornaliero della gentamicina sull'emergenza cutanea del catetere peritoneale riduce

- il rischio di peritonite (livello di evidenza 2) (8);
- c) l'utilizzo di antibiotici nella profilassi perioperatoria del posizionamento dei cateteri per dialisi peritoneale è in grado di ridurre efficacemente solo gli episodi di peritonite precoce (livello di evidenza 1) (7);
- d) la nistatina per via orale, in associazione alla terapia antibiotica, è efficace nel prevenire le peritoniti da *Candida* (livello di evidenza 2) (9);
- e) i dati comparativi diretti per valutare l'efficacia di altri agenti antimicrobici sono insufficienti a stabilire l'eventuale superiorità dell'uno rispetto all'altro (10).

CASO CLINICO N. 2

Paziente di 81 anni, di sesso maschile e razza caucasica, affetto da diabete mellito di tipo 2, cardiopatia ipertensiva e vasculopatia periferica, presenta un quadro di sindrome nefrosica conclamata e modica dispnea. Gli esami di laboratorio evidenziano: creatinemia 2.6 mg/dL; azotemia 184 mg/dL; proteine totali 4 g/dL; albuminemia 1.4 g/dL; proteinuria 13.2 g/24 ore; colesterolemia 278 mg/dL. Si imposta terapia sintomatica con diuretici ed infusione di albumina con miglioramento degli edemi e della dispnea. Successivamente il paziente viene sottoposto ad agobiopsia renale percutanea ecoguidata che dimostra un quadro di nefropatia membranosa (NM) (stadio II) con notevole componente di fibrosi interstiziale e nefroangiosclerosi. Quale scelta terapeutica seguire?

COMMENTO

Il trattamento della NM è tuttora oggetto di dibattito fra i Nefrologi; non ancora esiste un accordo sul costo da pagare per bilanciare i benefici della terapia immunosoppressiva rispetto alla terapia sintomatica. La considerazione del rapporto rischio/beneficio del trattamento assume importanza ancora più rilevante in presenza di età avanzata e di insufficienza renale a causa dell'aumentato rischio di tossicità iatrogena. Ci sono evidenze a favore di terapie alternative, come l'ormone adrenocorticotropo (ACTH), in presenza di controindicazioni alla terapia immunosoppressiva?

Una ricerca bibliografica in materia di terapia della MN permette di individuare una revisione sistematica *Cochrane*, 2 studi di metanalisi e 18 RCT (14 RCT in pazienti con NM idiopatica e funzione renale normale e 4 in pazienti con progressiva perdita di funzione). Undici studi hanno confrontato la terapia immunosoppressiva con la terapia sintomatica o il placebo; 7 studi hanno confrontato tra loro 2 diversi regimi terapeutici.

L'analisi sistematica dell'evidenza dimostra quanto segue:

- a) il trattamento di prima scelta nella NM idiopatica con sindrome nefrosica e normale funzione renale è rappresentato dal metilprednisolone ad alte dosi alternato al clorambucil o alla ciclofosfamida per 6 mesi, in quanto è in grado di determinare la remissione della sindrome nefrosica nel 75% dei casi (livello di evidenza 1) e di garantire la protezione della funzione renale a lungo termine (livello di evidenza 2) (11, 12);
- b) l'ACTH e la ciclosporina sono in grado di indurre la remissione della sindrome nefrosica in una elevata percentuale di pazienti (livello di evidenza 2); mancano le evidenze di un effetto di protezione della funzione renale (13);
- c) nei pazienti con riduzione della funzione renale l'associazione metilprednisolone più citotossici per 6 mesi è l'unico schema in grado di rallentare, nel breve termine, la progressione del danno renale (livello di evidenza 2) (14, 15); tuttavia, in presenza di disfunzione renale la terapia immunosoppressiva è gravata da numerosi e severi effetti collaterali e, pertanto, necessita di un'attenta valutazione del bilancio rischio/beneficio (16).

CASO CLINICO N. 3

Paziente di 58 anni, di sesso femminile e razza caucasica, con storia di ipertensione da circa 20 anni e diagnosi di diabete di tipo 2 da circa 9 anni. Da circa 5 anni presenta un quadro di nefropatia diabetica rapidamente progredita verso una condizione di grave insufficienza renale cronica (IV stadio K-DOQI). Gli esami ematochimici mensili evidenziano: fosforemia 7.1 mg/dL; calcemia 8.8 mg/dL; prodotto calcio/fosforo 62.5 mg²/dL²; paratormone intatto (PTHi) 628 pg/mL. La paziente è già in trattamento con calcio carbonato 2000 mg/die e sevelamer 7200 mg/die con scarsi risultati. In presenza di una inadeguata gestione dell'iperparatiroidismo secondario (IPS) con le terapie mediche disponibili (chelanti intestinali del fosfato alimentare e vitamina D o suoi analoghi, generalmente usati in associazione), è possibile utilizzare i calcimimetici? Ci sono evidenze a favore della terapia con i calcimimetici nella terapia dell'IPS secondario e della patologia ossea nella malattia renale cronica?

COMMENTO

Una ricerca bibliografica relativa al trattamento dell'IPS nelle nefropatie croniche permette di indivi-

duare 60 RCT sulla terapia con vitamina D e analoghi, 12 RCT sulla terapia con chelanti del fosfato e 10 RCT sulla terapia con calcimimetici.

La sintesi di queste evidenze è la seguente:

- a) nei pazienti affetti da malattia renale cronica con segni di IPS la somministrazione di calcitriolo, metaboliti attivi o analoghi della vitamina D è stata testata per quanto attiene alla riduzione dei livelli di marcatori bioumorali dell'IPS stesso, quali valori di PTHi (livello di evidenza 2). Non vi è evidenza certa della superiore efficacia di un prodotto o di una modalità di somministrazione rispetto all'altro, con l'eccezione del colecalciferolo e del calcidiolo, meno efficaci nel controllo dell'IPS per quanto attiene ai marcatori bioumorali, ma non per eventi di rilievo quali mortalità ed episodi cardio-cerebrovascolari maggiori. Le dosi dovrebbero essere tanto maggiori quanto più elevati sono i livelli di PTHi, tenendo però presente il parallelo aumento del rischio di ipercalcemia (opinione); il punto cardine è che non esistono evidenze che questi farmaci abbiano effetto alcuno su mortalità, eventi cardiaci o fratture;
- b) tutti i chelanti si sono dimostrati efficaci nel controllo della fosfatemia sebbene a dosaggi differenti. Le dosi dei chelanti potrebbero necessitare di un adeguamento ai livelli di fosfato;
- c) vi è evidenza che il calcimimetico nei pazienti in emodialisi o dialisi peritoneale è superiore al placebo nel controllo dell'IPS (marcatori bioumorali). Vi è evidenza che la riduzione dei livelli di PTHi si associa frequentemente a riduzione sia dei livelli di calcio che di fosforo (livello di evidenza 2). Non vi sono dati sufficienti circa l'utilizzo dei calcimimetici in pazienti con insufficienza renale cronica pre-dialitica ed in quelli con IPS persistente dopo il trapianto renale. Inoltre, occorrono studi adeguatamente dimensionati per valutare i potenziali benefici/rischi a lungo termine ed in particolare gli effetti sul rischio di paratiroidectomia, fratture ossee e patologia cardio-cerebrovascolare (17). In sintesi, questi agenti sono strategie promettenti, ma di non comprovata efficacia per quanto attiene all'obiettivo fondamentale del trattamento dell'IPS, e cioè l'abbattimento della mortalità e degli eventi cardio-cerebrovascolari ed ossei maggiori (fratture).

LINEE GUIDA: COME FORMULARLE IN ASSENZA DI EVIDENZE SOSTANZIALI? IL MODELLO **GRADE**

Nei 3 casi presi in esame, esemplificativi di scenari tipici della nefrologia clinica, la scarsità dell'evidenza scientifica disponibile rende difficile la formulazione di

TABELLA II - PROCESSO DI REALIZZAZIONE DELLE LINEE GUIDA SECONDO IL SISTEMA GRADE

Fasi iniziali	
Revisioni sistematiche	Identificazione e valutazione critica o preparazione di revisioni sistematiche della migliore evidenza disponibile per tutti gli <i>outcomes</i>
Preparazione di profili di evidenza per gli <i>outcomes</i> importanti	Sulla base dei risultati delle revisioni sistematiche, si prepara un profilo di valutazione della qualità ed uno dei risultati per ogni <i>outcome</i> importante (Tab. III)
Classificazione della qualità dell'evidenza e della forza delle raccomandazioni	
Qualità dell'evidenza per ogni <i>outcome</i>	Sulla base delle informazioni dei profili di evidenza e dei criteri della Tabella IV, la qualità dell'evidenza per ogni <i>outcome</i> viene classificata in alta, moderata, bassa o molto bassa
Importanza relativa degli <i>outcomes</i>	Tutti gli <i>outcomes</i> devono essere classificati in critici (7-9), importanti ma non critici (4-6), o non importanti per una decisione (1-3). Gli <i>outcomes</i> importanti devono essere inclusi nei profili di evidenza e devono essere presi in considerazione nel formulare un giudizio sul rapporto rischio/beneficio
Qualità totale dell'evidenza	Classificata in alta, moderata, bassa o molto bassa sulla base della più bassa qualità dell'evidenza degli <i>outcomes</i> critici per la decisione
Rapporto benefici/rischi	Classificato in netto beneficio, <i>trade-off</i> , incerto <i>trade-off</i> o nessun beneficio sulla base degli <i>outcomes</i> importanti per la decisione
Rapporto benefici/costi	Nella formulazione delle raccomandazioni, è importante considerare i costi, poiché le risorse economiche sono sempre limitate
Forza delle raccomandazioni	Le raccomandazioni devono essere formulate in base alla loro forza (forte o debole)
Fasi successive	
Disseminazione, implementazione e valutazione	

Linee Guida o raccomandazioni specifiche. In questi casi, che fare per cercare di migliorare "il livello di confidenza" delle Linee Guida, senza volersi affidare alla "expert opinion"? Sarebbe utile aggiungere un tassello al classico sistema di classificazione delle evidenze basato sulla rigida valutazione critica degli studi disponibili (Tab. I) e adottare un sistema di classificazione caratterizzato da maggior flessibilità. Recentemente è stato introdotto un nuovo modello, detto *GRADE*, elaborato dal "GRADE Working Group", una collaborazione informale di esperti nata nell'anno 2000 con l'obiettivo di affrontare i difetti dei sistemi di classificazione correnti. Al di là della percezione ovvia del clinico, la necessità di tale modello è stata evidenziata in un lavoro del "GRADE Working Group" in cui 6 preminenti sistemi di classificazione del livello di evidenza e della forza delle raccomandazioni (*American College of Chest Physicians, ACCP; Australian National Health and Medical Research Council, ANHMRC; Oxford Centre for Evidence-Based Medicine, OCEBM; Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN; US Preventive Services Task Force, USPSTF; US Task Force on Community Preventive Services, USTFCPS*) sono stati valutati indipendentemente da 12 esperti sulla base di diversi criteri. Stimata la sensibilità dei diversi approcci, è stato evidenziato che, nonostante vi fosse poco accordo tra i 12 valutatori, tutti i correnti sistemi di classificazione presentavano importanti punti di debolezza. Su queste basi è stato elaborato un nuovo sistema i cui criteri fossero oggettivi ed applicabili in maniera pragmatica e meno astratta alla pratica clinica (18). Il modello *GRADE* è un sistema di classificazione della qualità dell'evidenza e della forza delle raccomandazioni applicabile in un ampio range di interventi e contesti. Nella Tabella II sono descritte le fasi di realizzazione delle Linee Guida secondo questo modello. Nelle fasi preliminari si procede all'identificazione e valutazione critica o alla preparazione di revisioni sistematiche della migliore evidenza disponibile per tutti gli *outcomes* importanti; si passa, quindi, alla preparazione di profili di evidenza sulla base dei risultati delle revisioni sistematiche stesse (Tab. III). Le fasi successive comprendono la classificazione del "livello di evidenza" e della "forza delle raccomandazioni" in base a giudizi espliciti sull'importanza relativa degli *outcomes*, qualità dell'evidenza totale, rapporto benefici-rischi e benefici-costi. Inoltre, a differenza di altri sistemi di classificazione, il modello *GRADE* prende in considerazione specifiche condizioni (es. dati sparsi o imprecisi, "reporting bias", fattori di confondimento, ecc.) che possono far aumentare o ridurre il livello di evidenza (Tab. IV). Infine, è importante sottolineare che il sistema *GRADE* non si limita alla formulazione di una raccomandazione, ma fornisce anche una graduazione

TABELLA III - PROFILI DI EVIDENZA

Valutazione della qualità							
	N. studi	Disegno	Qualità	Consistenza	"Directness"*		
Outcome							
Riepilogo dei risultati							
	N. studi	Gruppo sperimentale	Gruppo controllo	RR** (IC 95%)	Effetto assoluto	Qualità	Importanza
Outcome							

*Directness: chiarezza

**RR (IC 95%): rischio relativo (intervallo di confidenza 95%)

circa la forza della stessa, in base al "trade-off" tra benefici da una parte e rischi e costi dall'altra. Alla luce di quanto suddetto il sistema GRADE classifica la forza delle raccomandazioni in 2 livelli:

- raccomandazione forte ("do it or don't do it"): i clinici, sulla base dell'evidenza disponibile, possono essere certi che i benefici superano (o non superano) i rischi e i costi;
- raccomandazione debole ("probably do it or probably don't it"): i clinici, sulla base dell'evidenza disponibile, ritengono che benefici, rischi e costi siano adeguatamente bilanciati (2).

Nella Tabella V sono riportati il livello di evidenza e la forza delle raccomandazioni, secondo il modello GRADE, relativi ai quesiti sollevati dai 3 casi clinici suddetti.

SISTEMA GRADE E MALATTIE RENALI

In virtù delle suddette caratteristiche l'approccio GRADE è stato scelto come sistema di classificazione del livello di evidenza e della forza delle raccomandazioni nel progetto di elaborazione delle future Linee Guida KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*). Tuttavia, poiché la malattia renale cronica presenta alcune peculiarità (malattia clinicamente silente, lungo decorso della malattia, outcomes spesso surrogati, mancanza di studi di alta qualità metodologica su popolazioni target, ecc.) che influenzano la quantità e la qualità degli studi e delle revisioni sistematiche disponibili, è necessario apportare alcune modificazioni all'approccio originale:

- estrapolazione dell'evidenza da popolazioni non-target: il livello di qualità va ridotto a causa della mancanza di prove di efficacia nella popolazione target;
- profili di evidenza di tipo qualitativo e non quan-

TABELLA IV - METODOLOGIA DI ASSEGNAZIONE DEL GRADO DI EVIDENZA

Criteria per assegnare il grado di evidenza

- RCT = alto
- Studi osservazionali = basso
- Altre tipologie di studio = molto basso

Il grado di evidenza può diminuire se:

- Limitazioni serie (-1) o molto serie (-2) nel disegno dello studio
- Inconsistenza importante (-1)
- Poche (-1) o molte (-2) incertezze sulla "directness"
- Dati sparsi o imprecisi (-1)
- Alta probabilità di reporting bias (-1)

Il grado di evidenza può aumentare se:

- Forte evidenza di associazione: RR >2 (+1)
- Evidenza di associazione molto forte: RR >5 (+2)
- Evidenza di un effetto dose-risposta (+1)
- Fattori di confondimento che dovrebbero ridurre l'effetto osservato (+1)

N.B. Tutti questi fattori agiscono in maniera cumulativa

titativo: quando non vi sono studi di meta-analisi, la mancanza di profili di tipo quantitativo può influenzare la stima dell'effetto e del rapporto benefici/rischi;

- definizione di limitazioni serie o molto serie nella tipologia degli studi: il sistema GRADE non fornisce le definizioni di limitazioni serie o molto serie nel disegno degli studi;
- definizione di dati sparsi o imprecisi: in campo nefrologico, si raccomanda di non considerare come "sparsi" i dati per un particolare outcome, in presenza di almeno un RCT di adeguata potenza con più di 1000 pazienti o di 2 o più studi di alta qualità, di adeguata potenza e risultati consistenti;

TABELLA V - LIVELLO DI EVIDENZA E RACCOMANDAZIONI SUI 3 QUESITI NEFROLOGICI PRESENTATI IN QUESTA RASSEGNA SECONDO IL SISTEMA GRADE

Interventi	Revisioni sistematiche*	Qualità totale dell'evidenza				Raccomandazioni		
		Alta	Moderata	Bassa	Molto bassa	I (Raccomandazione)	II (Suggerimento)	Nessuna raccomandazione possibile
Detersione dell' <i>exit-site</i> con acqua e sapone nella prevenzione delle infezioni in dialisi peritoneale	•				•			•
Ormone adrenocorticotropo nella terapia della glomerulonefrite membranosa			•			•		
Cinacalcet vs placebo/non trattamento nella terapia dell'IPS				•			•	

*Se non ci sono revisioni sistematiche, il livello di evidenza totale inizia da moderato

TABELLA VI - FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI, DICHIARAZIONI BASATE SUL CONSENSO, E ASSOCIAZIONE CON LA QUALITÀ DELL'EVIDENZA

Raccomandazioni o Dichiarazioni	Descrizioni nel Sistema GRADE	Premesse	Ipotesi	Implicazioni
Raccomandazione forte	"Si raccomanda"	La qualità dell'evidenza è "alta" e altre considerazioni supportano una raccomandazione forte	La maggior parte dei clinici adeguatamente informati faranno la stessa scelta	L'aspettativa è che la raccomandazione sarà seguita, a meno che non vi siano motivazioni valide per discostarsene. Una forte raccomandazione può costituire la base per misurare una prestazione clinica
Raccomandazione debole	"Si suggerisce"	La qualità dell'evidenza è "alta" o "moderata" e altre considerazioni supportano una raccomandazione debole	Numerosi clinici adeguatamente informati faranno questa scelta, ma una sostanziale minoranza non la farà	L'aspettativa è che la considerazione dovrebbe seguire la raccomandazione debole
Dichiarazione basata sul consenso	"Non applicabile"	La qualità dell'evidenza è bassa, molto bassa, o assente; si tratta di un consenso basato sulla "expert opinion"		L'aspettativa è che la considerazione dovrebbe seguire la dichiarazione basata sul consenso

e) rischio di "reporting bias": allo stato attuale è difficile fare una valutazione di questo tipo di bias; tuttavia, lo sviluppo di registri degli RCT e le iniziative di registrazione dei protocolli dovrebbero migliorare tale valutazione;

f) forza delle raccomandazioni, raccomandazioni negative e dichiarazioni basate sul consenso: la "forza" di una raccomandazione deve essere specificata con le affermazioni "forte" o "debole"; "raccomandazioni negative" possono essere utiliz-

zate per scoraggiare un intervento inefficace o rischioso, ma è importante precisare che, come le raccomandazioni positive, anche quelle negative devono essere supportate da una evidenza di alta/moderata qualità. Quando non esiste un'evidenza di adeguata qualità (bassa/molto bassa) e un gruppo di lavoro ha una forte opinione sull'argomento, può decidere di fare una "dichiarazione basata sul consenso", ma questo deve essere chiaramente specificato (Tab. VI);

- g) globalità delle Linee Guida e applicabilità locale: la variabilità locale non può essere considerata nell'adozione di Linee Guida globali; pertanto, l'applicabilità e la forza di ogni Linea Guida deve essere rivista (revisionata) da un gruppo di esperti locali e valutata in ogni specifico contesto (19).

CONCLUSIONI

In conclusione, dobbiamo o non dobbiamo ritenere affidabili le Linee Guida "basate sull'evidenza?" È importante che le Società Scientifiche continuino a svilupparne? Bisogna sottolineare che non possiamo aspettarci una ricetta che permetta di formulare un giudizio adatto a tutte le occasioni. Purtroppo, non esistono scorciatoie; è sempre compito del clinico saper soppesare gli elementi a sua disposizione per assumere una decisione adeguata per il trattamento di un particolare paziente. In alcuni casi sarà necessario uniformarsi alle Linee Guida, altre volte applicare i risultati di un successivo studio clinico, altre volte considerare i risultati di una meta-analisi. In alcuni pazienti si dovranno integrare le informazioni derivanti da queste tre fonti e coniugarle con l'esperienza clinica individuale che il professionista ha accumulato negli anni di lavoro "al letto del paziente" (20). Se vogliamo fornire il miglior percorso diagnostico e il miglior programma terapeutico ad ogni nostro paziente dobbiamo accettare la complessità e saperla affrontare, senza applicare "tout court" un trattamento "per tutte le stagioni". È utile raffinare le proprie competenze metodologiche nella valutazione critica degli studi scientifici e delle Linee Guida stesse; gli esperti coinvolti nella loro formulazione devono esplorare sempre più e meglio (così come ha fatto il gruppo GRADE) quali strumenti è possibile mettere in campo per avvicinare le evidenze sperimentali alle difficoltà della pratica clinica quotidiana.

TEST DI VERIFICA

1) I 3 parametri fondamentali per la classificazione dell'evidenza scientifica sono:

- Livello, quantità e forza
- Livello, qualità e forza
- Accuratezza, metodologia e precisione
- Autori e *impact factor*
- Nessuna delle precedenti.

2) Una Linea Guida "evidence based" può essere formulata quando il grado di evidenza è supportato da:

- Revisioni sistematiche
- Studi caso-controllo
- Casi clinici
- Nessuna delle precedenti.

3) Una volta preparata una Linea Guida sono necessarie le seguenti fasi:

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

4) Il sistema GRADE:

- È un sistema di classificazione dell'evidenza basato sulla rigida valutazione critica degli studi disponibili
- Può essere applicato in un ampio *range* di interventi e contesti
- Fornisce una graduazione delle forze della raccomandazione
- È caratterizzato da maggiore flessibilità rispetto agli altri sistema di classificazione dell'evidenza
- b+c+d.

5) Le fasi di realizzazione di una Linea Guida secondo il modello GRADE sono:

- Valutazione critica o preparazione di revisione sistematiche per tutti gli *outcomes* importanti
- Preparazione di profili di evidenza
- Classificazione del "livello di evidenza" e della "forza delle raccomandazioni"
- Implementazione e valutazione
- Tutte le precedenti
- Nessuna delle precedenti

6) Nel modello GRADE il livello di evidenza, in presenza di specifiche condizioni:

- Aumenta
- Diminuisce
- a+b
- Rimane invariato

e. Nessuna delle precedenti.

7) Le caratteristiche della malattia renale cronica che influenza la quantità e qualità degli studi disponibili sono:

- a. Malattia clinicamente silente
- b. Lungo decorso della malattia
- c. Outcomes spesso surrogati
- d. Scarsità degli studi di alta qualità metodologica su popolazioni target
- e. Tutte le precedenti.

8) Nel processo di elaborazione delle future Linee Guida KDIGO, l'approccio GRADE:

- a. È stato raccomandato come sistema di classificazione dell'evidenza
- b. Può essere applicato *tout court*
- c. Richiede alcune modificazioni del modello originale in base alle peculiarità della malattia renale cronica
- d. a+c
- e. Nessuna delle precedenti.

9) Una "dichiarazione basata sul consenso" viene effettuata quando:

- a. Esiste una evidenza di alta/ moderata qualità
- b. Non esiste un'evidenza di adeguata qualità
- c. Deve essere scoraggiato un intervento inefficace o rischioso
- d. Esiste un'evidenza di qualità bassa/molto bassa ed un gruppo di lavoro ha una forte opinione sull'argomento
- e. Nessuna delle precedenti.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

RIASSUNTO

Il concetto di basare le decisioni cliniche su prove di evidenza è ormai accettato a livello Internazionale. La formulazione di Linee Guida di evidenza rappresenta un elemento fondamentale per il miglioramento della qualità del servizio clinico prestato ai pazienti. La realizzazione di Linee Guida di evidenza rappresenta una sfida per la moderna comunità nefrologica. La nefrologia è una branca relativamente giovane e, quindi dovrebbe essere propensa a basare la pratica decisionale su prove di efficacia; tuttavia, alcuni problemi come la scarsità di evidenza attualmente disponibile (pochi studi randomizzati e revisioni sistematiche), hanno rallentato la produzione e l'utilizzazione delle suddette evidenze. In questi casi, per cercare di migliorare il "livello di confidenza" delle Linee Guida sarebbe utile adottare un sistema di classificazione unico basato su criteri oggettivi come il modello GRADE. Il suddetto approccio è stato scelto come sistema di classificazione del livello di evidenza e della forza delle raccomandazioni nel progetto di elaborazione delle Linee Guida KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes). È comunque il caso di ricordare che anche laddove le Linee Guida si basino su una metodologia raffinata, il clinico deve sempre vigilare e leggere criticamente qualunque documento ed integrarlo con la propria esperienza e cultura.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Strippoli GFM, Manno C, Schena FP. Le linee-guida di evidenza in nefrologia. *G Ital Nefrol* 2004; 5: 454-62.
2. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004; 328: 1490-7.
3. Manno C, Strippoli GFM, Cianciaruso B, et al. I principi ed i metodi della III edizione delle Linee Guida della Società Italiana di Nefrologia (2005-2006). *G Ital Nefrol* 2006; 2: 173-81.
4. Strippoli GF, Craig JC, Schena FP. The number, quality, and coverage of randomized controlled trials in nephrology. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 411-9.
5. Luzar MA. Exit site infection in CAPD. A review. *Contrib Nephrol* 1990; 85: 57-66.
6. Swartz RD. Exit site and catheter care: review of important issues. *Adv Perit Dial* 1999; 15: 201-14.
7. Strippoli GFM, Tong A, Johnson D, Schena FP, Craig JC. Antimicrobial agents to prevent peritonitis in peritoneal dialysis: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 591-603.
8. Bernardini J, Bender F, Florio T, et al. Randomized double-blind trial of antibiotic exit-site cream for prevention of exit-site infection in peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 539-45.
9. Lo WK, Chan CY, Cheng SW, et al. A prospective randomized control study of oral nystatin prophylaxis for Candida peritonitis complicating continuous ambulatory

- peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 549-52.
10. Amici G, Russo R, Feriani M, et al. Strategie antimicrobiche per la prevenzione delle peritoniti in dialisi peritoneale: Linea Guida. *G Ital Nefrol* 2007; S-37: 125-35.
11. Perna A, Schieppati A, Zamora J, et al. Immunosuppressive treatment for idiopathic membranous nephropathy: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 385-401.
12. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, et al. A 10-year follow-up of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in membranous nephropathy. *Kidney Int* 1995; 48: 1600-4.
13. Ponticelli C, Passerini P, Salvadori M, et al. A randomized pilot trial comparing methylprednisolone plus a cytotoxic agent versus synthetic adrenocorticotrophic hormone in idiopathic membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 233-40.
14. Falk RJ, Hogan SL, Muller KE, Jennette JC. Treatment of progressive membranous glomerulopathy. A randomized trial comparing cyclophosphamide and corticosteroids with corticosteroids alone. The Glomerular Disease Collaborative Network. *Ann Intern Med* 1992; 116: 438-45.
15. Reichert LJ, Huysmans FT, Assmann K, et al. Preserving renal function in patients with membranous nephropathy: daily oral chlorambucil compared with intermittent monthly pulses of cyclophosphamide. *Ann Intern Med* 1994; 121: 328-33.
16. Passerini P, Lupo A, Pozzi C, et al. Terapia della nefropatia membranosa idiopatica: Linea Guida. *G Ital Nefrol* 2007; S-37: 13-29.
17. Mazzaferro S, Cozzolino M, Marangella M, Strippoli GFM, Messa P. Utilizzo della vitamina D e analoghi, dei chelanti del fosforo e dei calciomimetici nella terapia dell'iperparatiroidismo secondario e della patologia ossea nelle nefropatie croniche: Linea Guida. *G Ital Nefrol* 2007; S-37: 107-24.
18. Atkins D, Eccles M, Flottorp S, et al. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations I: critical appraisal of existing approaches. The GRADE Working Group. *BMC Health Serv Res* 2004; 4: 38.
19. Uhlig K, Macleod A, Craig J, et al. Grading evidence and recommendations for clinical practice guidelines in nephrology. A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006; 70: 2058-65.
20. Sackett DL. On the need for evidence-based medicine. In: Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB, ed. *Churchill Livingstone, New York: Evidence-based Medicine*, 1997; 1-20.