IL DESTINO DI ARIANNA

Manuale per l'uso critico delle linee guida

SEEd

Giovanni Pomponio

© SE*Ed* srl
C.so Vigevano, 35
10152 Torino
Tel. 011.566.02.58
Fax 011.518.68.92
info@edizioniseed.it
www.edizioniseed.it

ISBN 978-88-8968-843-4

Tutti i diritti riservati
Prima edizione
Luglio 2009

Fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, comma 4, della legge 22 aprile 1941 n. 633 ovvero all'accordo stipulato tra SIAE, AIE, SNS e CNA, CONFARTIGIANATO, CASA, CLAAI, CONFCOMMERCIO, CONFESERCENTI il 18 dicembre 2000.

Le riproduzioni per uso differente da quello personale potranno avvenire solo a seguito di specifica autorizzazione rilasciata dagli aventi diritto/dall'editore.

Le riproduzioni effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, e-mail segreteria@aidro.org e sito web www.aidro.org

---

INDICE

	Introduzione	5
1	**La pratica clinica basata sulle evidenze**	7
1.1	Il problema della qualità della ricerca clinica	10
1.2	Revisioni narrative e revisioni sistematiche	15
1.3	Limiti degli studi integrativi sistematici	23
2	**Revisioni sistematiche e metanalisi**	27
2.1	Come nascono le revisioni sistematiche	27
2.2	Analisi critica delle revisioni sistematiche	29
2.3	Le tabelle di metanalisi	39
2.4	Gli evidence report della AHRQ	51
3	**Le linee guida**	53
3.1	Il processo di costruzione delle linee guida	55
3.2	Linee guida evidence-based: critiche e limiti	63
4	**Le raccomandazioni e l'attribuzione del grado di forza. Il sistema GRADE**	73
4.1	Dalle evidenze alle raccomandazioni: il sistema GRADE	75
4.2	Forza delle raccomandazioni	85
5	**Strumenti per valutare la qualità delle linee guida. Il progetto AGREE**	93

5.1	Il progetto AGREE	96
5.2	Strategie di "valutazione rapida". La funzione "Compare" della National Guideline Clearinghouse	100
5.3	Le Users' Guides to the Medical Literature	111
6	**La ricerca di studi integrativi**	115
6.1	Banche dati di linee guida	116
6.2	Banche dati di revisioni sistematiche e Health Technology Assessment	134
7	**Appendice**	145
7.1	Variabili discrete e variabili continue	145
7.2	Le misure di rischio per variabili discrete	145
7.3	Trasformare l'OR e l'RR in NNT	157
7.4	Cenni sulle curve di sopravvivenza e i modelli di analisi multivariata	157
	Bibliografia	159
	Glossario	169
	Acronimi	179
	Indice analitico	181
	Autori	183

INTRODUZIONE

Arianna è una figura della mitologia greca, figlia del re di Creta Minosse e di Pasifae. Il noto mito è raccontato in varie versioni. In una si narra che Arianna si innamorò di Teseo quando egli giunse a Creta per uccidere il Minotauro nel labirinto. Arianna diede a Teseo un gomitolo di lana per poter segnare la strada percorsa nel labirinto e quindi uscirne agevolmente. Arianna fuggì con lui e gli altri ateniesi verso Atene ma Teseo la fece addormentare per poi abbandonarla sull'isola di Nasso

[www.wikipedia.it]

Il proliferare di linee guida, revisioni sistematiche, report di Health Technology Assessment (HTA) e altri documenti integrativi è stato paragonato da alcuni critici della medicina basata sulle evidenze al tentativo di erigere una torre di Babele, che, lungi dal risolvere il problema della comunicazione tra ricerca e pratica della medicina, ha aggravato difficoltà e confusione, e ha messo a disposizione di manager e avvocati pericolosi strumenti di (re)pressione e controllo. La crescita tumultuosa dell'informazione prodotta dalla ricerca e dal progresso tecnologico ha tuttavia reso oggettivamente indispensabile la creazione di risorse editoriali che assistano le decisioni cliniche, assistenziali e organizzative dei professionisti della sanità. L'esperienza degli ultimi venti anni ha dimostrato quanto necessario sia per tutti, ma per i clinici in particolare, possedere abilità di lettura, adattamento alle realtà particolari, valutazione critica di tali documenti.
In assenza di specifiche competenze, infatti, la tentazione di abbandonare la Guida può divenire irresistibile.

SEZIONE 1

LA PRATICA CLINICA BASATA SULLE EVIDENZE

Giovanni Pomponio

Mai, nella plurimillenaria storia della medicina, si è assistito a un progresso così rapido delle conoscenze e delle tecnologie come quello degli ultimi trent'anni.
Il ritmo con cui crescono informazioni e strumenti a disposizione dei professionisti che si occupano di assistere, curare e organizzare è divenuto talmente elevato da superare ampiamente le possibilità del sistema di sfruttare i risultati della ricerca al fine di aumentare l'efficacia degli interventi clinici e organizzativi.
Stretto fra l'esigenza di non negare ai pazienti (e a se stesso) le possibilità offerte dall'innovazione, il timore di impiegare tecniche, strumenti, modelli di cui non conosce fino in fondo efficacia e sicurezza, la necessità, a volte asfissiante, di non disperdere le limitate risorse economiche di cui dispone, il professionista tende troppo spesso ad assumere un atteggiamento erratico, oscillando tra l'entusiasmo incondizionato per il nuovo e la diffidenza immotivata, a seconda della predisposizione caratteriale, delle abitudini e della mentalità locale, delle risorse disponibili, dei condizionamenti derivanti dalla difesa di interessi particolari.
Né è di aiuto la cacofonia informativa che accompagna il progresso.
La pioggia incessante (Tabella I per alcuni esempi) di studi clinici, metanalisi, linee guida, libri e "manuali pratici", e ancora, newsletter, opuscoli informativi, presentazioni elettroniche e filmati che giungono a medici e infermieri in tutti i formati immaginabili accentua la sensazione di disorientamento e con-

Problema	Numero di articoli pubblicati	Stringa di ricerca su PubMed
Ipertensione arteriosa negli adulti (solo articoli in inglese)	1.464	"Hypertension"[Mesh] AND ("2004/03/27"[PDat] : "2009/03/25"[PDat] AND English[lang] AND (Meta-Analysis[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp]) AND "adult"[MeSH Terms])
Iperlipidemia	762	"Hyperlipidemias"[Mesh] AND ("2004/03/27"[PDat] : "2009/03/25"[PDat] AND (Meta-Analysis[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp]) AND "adult"[MeSH Terms])
Risk management (esclusi giornali di odontoiatria e nursing, solo articoli in inglese)	1.128	"Risk management"[Mesh] AND ("2004/03/27"[PDat] : "2009/03/25"[PDat] AND English[lang] AND jsubsetaim[text] AND (Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp])

Tabella I
Trial clinici, metanalisi e linee guida pubblicati negli ultimi 5 anni relativamente ad alcuni problemi clinici e organizzativi ad alta prevalenza

tribuisce a consolidare l'idea che l'unica fonte "affidabile" di informazione sia in definitiva l'esperienza sul campo.
In uno scenario del genere non vi è dunque ragione di stupirsi del fatto che ogniqualvolta venga condotta un'indagine sulla qualità dell'assistenza sanitaria emergano costantemente:

- un'elevata, persistente e non giustificata variabilità dei comportamenti clinici, assistenziali e organizzativi tra gli operatori;
- un'alta frequenza di decisioni inappropriate;
- una spesa sanitaria crescente.

Tanto per citare un esempio eclatante, in uno studio pubblicato sul *New England Journal of Medicine* nel 2006 la valutazione di 439 indicatori in 30 condizioni mediche e di medicina preventiva ha mostrato che il 45% degli americani non riceve cure adeguate, indipendentemente dal censo, dal livello culturale e dallo stato assicurativo, e che la probabilità di ricevere interventi appropriati decresce con l'aumentare dell'età del paziente [Asch, 2006].

La presa di coscienza di questa situazione da parte delle istituzioni, ma anche del mondo scientifico, accademico e clinico ha determinato negli ultimi quindici anni una forte attenzione per lo sviluppo di metodi in grado di fornire informazioni valide e facilmente utilizzabili circa l'efficacia e la tollerabilità degli interventi sanitari di ogni tipo.
La necessità di disporre di prove fondate sulla solidità propria del metodo scientifico, in grado di fornire una guida pratica alle decisioni, è alla base dello sviluppo tumultuoso della medicina basata sulle evidenze (Evidence Based Medicine, EBM), che si propone sostanzialmente di ridurre lo spazio lasciato alle decisioni basate sull'aneddotica, sul semplice consenso, sulle opinioni o su considerazioni puramente economiche.
Una definizione operativa dell'EBM potrebbe essere la seguente: l'uso cosciente, esplicito e giudizioso della migliore prova di efficacia e tollerabilità prodotta attualmente dalla ricerca clinica al fine di prendere decisioni circa la cura di pazienti e/o l'organizzazione di sistemi sanitari.
Di conseguenza la medicina basata sulle evidenze riconosce l'insufficienza (non l'inutilità!) dell'intuizione, dell'esperienza clinica non sistematica e del ragionamento di tipo fisiopatologico, ponendo la massima attenzione sul processo di ricerca e di valutazione critica dei risultati prodotti dalla ricerca clinica e pubblicati nella letteratura internazionale.
Ed è proprio su questo punto che nascono importanti, spinose e ancora parzialmente irrisolte questioni. Quali tipologie di studi forniscono le risposte migliori ai problemi che emergono dalla pratica clinica? Dove trovano i professionisti il tempo di leggere e confrontare gli studi pubblicati? Come possono accedere alle riviste? Come possono operatori non esperti di epidemiologia clinica e metodologia della ricerca essere sicuri dell'affidabilità delle conclusioni degli articoli? Come si fa a tradurre i risultati delle ricerche in decisioni concrete nel mondo reale?
E ancora: come è possibile conciliare le caratteristiche particolari delle persone malate, il sistema individuale di valori, la relazione unica che si stabilisce tra professionista e paziente con i risultati di esperimenti condotti su "popolazioni" di individui?

Gli studi integrativi, argomento di questo libro, sono una delle possibili risposte che i ricercatori nel campo dell'EBM stanno tentando di offrire a queste cruciali domande.

1.1 Il problema della qualità della ricerca clinica

Il primo trial clinico registrato è stato condotto nel Giardino dell'Eden molti anni fa.
Il protocollo sperimentale mancava della randomizzazione e aveva ricevuto un'inadeguata valutazione preliminare, il campione esaminato era troppo piccolo, lo studio ha consumato una quota troppo grande del prodotto interno lordo del tempo e i risultati, seppure considerati non equivoci da alcuni, sono percepiti in genere come sovrastimati.
Questi sono ancora oggi, nella divertente presentazione fatta nel 1968 dall'allora Direttore del National Health Institute in un Congresso all'Hotel Astoria di New York, i principali problemi che inficiano la qualità degli studi clinici di ogni tempo.
Devono però passare ancora alcuni decenni perché la comunità degli scienziati e dei clinici inizi a rendersi davvero conto di quanto grande sia la porzione di trial pubblicati che deve essere considerata di qualità insoddisfacente.
Nel 1998 ad esempio, i metodologi dell'American College of Physicians (ACP), pubblicano nell'*ACP Journal Club* i risultati di una sconfortante indagine condotta revisionando il disegno sperimentale di articoli pubblicati nelle principali riviste mediche (Tabella II). La revisione era stata condotta proprio al fine di selezionare gli studi migliori per pubblicarli in formato riassunto sulla stessa rivista.
Anche concedendo, come lamentato da alcuni editori, che gli epidemiologi responsabili della revisione abbiano peccato, per così dire, di eccessiva "pignoleria metodologica", la percentuale di studi dai risultati affidabili è troppo bassa per non essere preoccupati. Il prestigio delle riviste esaminate, poi, contribuisce ad accrescere l'inquietudine.
Né il problema sembra essersi risolto con il passare degli anni.