

## A CHE PUNTO SIAMO CON LE LINEE GUIDA?

Responsabile Editoriale  
**Renato Cozzi**

Un interessante editoriale su JAMA (1) ci aiuta a fare il punto su un argomento solo apparentemente scontato. Le linee guida (LG) sono oggi uno strumento indispensabile alla pratica clinica. Con le recenti riforme legislative dovrebbero anche rappresentare un efficace strumento di tutela professionale (2), ma con l'aumentare del numero e dell'importanza di questi documenti sono inevitabilmente anche aumentate le problematiche conseguenti.

La storia delle LG in Clinica cambia significativamente nel 2011, anno in cui viene pubblicato il documento dell'*Institute of Medicine* (IOM) che fissa, per la prima volta, una **metodologia per la creazione e l'implementazione delle LG** e ne dà una **definizione** chiara (3). Questi documenti vengono definiti come "una **serie di raccomandazioni volte a ottimizzare l'assistenza al paziente, costruite in base a revisioni sistematiche di evidenze e alla valutazione del costo/beneficio di opzioni terapeutiche alternative**". A partire da quella data, è inappropriato considerare come LG pratiche raccomandazioni non basate esplicitamente su revisioni sistematiche. Sono inoltre stati definiti gli **standard per l'elaborazione** di LG, che suggeriscono l'impiego di gruppi multidisciplinari e la gestione dei conflitti di interesse, obbligano a considerare valori e aspettative dei pazienti e a utilizzare procedimenti trasparenti nell'elaborazione delle raccomandazioni. Se ne sentiva decisamente il bisogno. A livello metodologico si è registrato poi un ulteriore importante evento. Non è certamente recente la proposta del *Grading of the Recommendations Assessment Development and Evaluation* (**GRADE**), che risale addirittura al 2004. Ma solo negli ultimi anni si è assistito al suo impiego sistematico e alla sua evoluzione applicativa. Il sostanziale vantaggio di GRADE è quello di separare nettamente la valutazione della qualità delle evidenze prodotte e la forza delle raccomandazioni. Lo sganciamento di questi due concetti facilmente (ma erroneamente) confondibili rende più semplice apprezzare su che base di evidenze si fondino le raccomandazioni proposte.

La nostra Associazione utilizza GRADE ormai da molti anni nelle proprie valutazioni. Questo approccio funziona particolarmente bene quando applicato allo studio delle patologie croniche; esistono, invece, sostanziali margini di miglioramento nelle aree non ancora sufficientemente trattate da GRADE, come per esempio gli studi sulla sicurezza dei pazienti e il miglioramento continuo della qualità. L'affidabilità delle valutazioni con GRADE si è rivelata buona quando si dispone di dati ricavati da studi randomizzati (indice di affidabilità  $k^2 = 0.6-0.7$ ), mentre nei casi in cui prevale la soggettività delle osservazioni il sistema è ancora carente, anche se non inferiore agli altri sistemi di valutazione disponibili. In ogni caso, l'estendersi dell'esperienza con GRADE ha consentito di valutarne meglio le prestazioni e di circoscrivere con maggiore precisione le aree in cui è necessario approfondire la ricerca.

La definizione di LG dello IOM ha provocato un effetto tangibile sul numero delle LG prodotte. Facendo riferimento all'archivio della *National Guideline Clearinghouse* (NGC), l'Agenzia creata nel 1997 negli USA per mettere le raccomandazioni cliniche a disposizione di addetti ai lavori e pazienti, le LG registrate nel 2014 erano 2619 mentre oggi (2018) sono 1440. Si tratta di una riduzione quasi del 50%, con una decisa inversione di tendenza rispetto al decennio precedente, nel corso del quale le LG si sono più che raddoppiate (da 1400 a 2600), spesso con doppioni sullo stesso argomento stilati da organizzazioni differenti, che potevano giungere alle stesse conclusioni (inutile ridondanza) ma anche contraddirsi, creando una pericolosa fonte di confusione. Per limitarci al nostro campo, basterebbe citare gli esempi recenti sul trattamento del diabete mellito tipo 2 e quello della definizione e trattamento dell'ipertensione (4,5). Sarebbe necessario anche stabilire quando serve effettuare una revisione sistematica nuova e quando basta analizzare quelle esistenti, definendo un termine temporale al di là del quale le revisioni devono considerarsi scadute.

Nonostante queste riserve, però, la situazione odierna sarebbe decisamente migliorata rispetto al passato. Tuttavia, **ci sono ancora bad news**. Il 18 luglio 2018 il sito di NGC è stato disattivato, ufficialmente per mancanza di finanziamenti. In pratica, gli oltre due milioni di accessi che ogni anno cercavano risposte nei documenti messi gratuitamente a disposizione da NGC (oltre 1300 linee guida) devono oggi cercare un'altra fonte di informazione rapida. E non sarà facile. Questa chiusura rappresenta anche un serio impedimento rispetto alle raccomandazioni del documento IOM, che sottolinea la necessità di ricorrere a strumenti di disseminazione di LG "in grado (come NGC) di eliminare i documenti non sufficientemente basati su evidenza e garantire l'affidabilità di quelli mantenuti".



Ci sono ancora **molte cose da fare**, ma nella **lista delle priorità** ci sono due argomenti.

- **Conflitti di interesse:** sono all'ordine del giorno i conflitti di ordine finanziario di esperti e organizzazioni che producono LG, che, se gestiti male o addirittura negati, possono complicare maledettamente la credibilità del sistema. Non si tratta semplicemente di appurare se gli estensori ricevano denaro dalle case farmaceutiche o dalle aziende del settore diagnostico. Esiste una raccomandazione IOM che suggerisce di evitare che nella composizione del pannello estensore di LG prevalgano figure o categorie che possono trarre vantaggi (materiali o di posizione) dalle raccomandazioni. Questo argomento è cruciale, perché ancora oggi non è trattato con la trasparenza e la profondità necessarie. Una possibile contromisura può essere il rifiuto – da parte di associazioni professionali ed editoria medica – di diffondere documenti che non soddisfino in pieno le evidenze in tema di conflitto di interesse.
- **Aggiornamento LG:** è un altro aspetto fondamentale, troppo a lungo trascurato, cui si sta ora cercando di porre riparo. La *Guidelines International Network* (GIN) è un'organizzazione attiva da oltre 15 anni, con l'obiettivo di guidare, rafforzare e sostenere il lavoro e la collaborazione per la creazione, l'adozione, la diffusione e l'implementazione delle LG. È stato creato un Gruppo di Lavoro dedicato specificatamente all'aggiornamento delle raccomandazioni in vigore (6). L'ostacolo principale in questo caso non è chi deve mettere mano agli aggiornamenti ma chi paga i costi relativi. Ci si attende un aiuto dall'automazione e, senza dubbio, in un prossimo futuro il *machine learning* potrà permettere un aggiornamento più efficiente ed economico (7), ma al momento non è pensabile che possa sostituire a pieno l'intervento umano. In ogni caso si tratta di un problema troppo urgente per aspettare una risoluzione dalla sola evoluzione tecnologica. È auspicabile che le diverse organizzazioni preposte alla formulazione delle LG mettano in comune le risorse e provino a sviluppare documenti condivisi, con il duplice beneficio di avere meno documenti da aggiornare e di poterlo fare con minor dispendio di risorse. Certamente questa operazione si tramuterà in un miglioramento effettivo dello strumento, a beneficio dei pazienti e dei loro curanti.

### Commento finale

Le LG pratiche continueranno a essere uno strumento indispensabile alla pratica clinica, perché sono **il punto di contatto tra le migliori scoperte derivanti dalla letteratura scientifica e la loro applicazione concreta nel mondo reale**. È vitale che siano strumenti pratici aggiornati regolarmente, il più possibile esenti da conflitti di interesse. Per quanto riguarda chi le deve produrre, non conta tanto il nome dell'organizzazione che le diffonde, quanto la trasparenza del processo e il rigore nell'applicazione degli *standard* e nella gestione dei conflitti di interesse. Per concludere: **meno LG, ma più affidabili**.

*Dopo aver chiuso questo commento, è comparso il position statement dell'Endocrine Society sull'argomento (8), che si va ad aggiungere al documento AACE del 2014 sulla produzione di LG (9).*

### Bibliografia

1. Shekelle PG. Clinical practice guidelines: what's next? JAMA [2018, 320: 757-8](#).
2. Enrichens N. Le linee guida tra medici pazienti e diritto. Responsabilità medica, [13 marzo 2018](#) (accesso 11 dicembre 2018)
3. Greenfield S, Steinberg EP, Auerbach A, et al. Clinical practice guidelines we can trust. Washington, DC: Institute of Medicine, [2011](#).
4. Pirali B. Quale target per HbA1c? Disaccordo tra linee guida. AME News [42/2018](#).
5. Caputo M. L'ipertensione arteriosa: vista di qua o di là dell'Atlantico. AME News [41/2018](#).
6. The Guidelines International Network working group on updating guidelines. About the Updating Guidelines Working Group. (accesso [11 dicembre 2018](#)).
7. Faggella D. 7 Applications of machine learning in pharma and medicine. (accesso [11 dicembre 2018](#)).
8. McCartney C, Rosen CJ. Conflicts of interest in clinical practice guidelines: accelerating an evolution. An Endocrine Society Consensus Statement. J Clin Endocrinol Metab [2018, 103: 4339-42](#).
9. Mechanick JI, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology protocol for standardized production of clinical practice guidelines, algorithms, and checklists - 2014 Update and the AACE G4G Program. Endocr Pract [2014, 20: 692-702](#).