

METODOLOGIA DI PRODUZIONE DELLE LG Siset

Versione 2.4 del 13 settembre 2006

Ultima revisione 4 giugno 2007

Il presente documento è stato scritto da:

Antonino Cartabellotta (GIMBE®) ed Alfonso Iorio

Hanno in varia maniera e misura contribuito alla attuale versione del testo i responsabili dei gruppi di lavoro dell'anno 2005-6:

Walter Ageno, Benilde Cosmi, Davide Imberti, Alfonso Iorio, Federico Lussana, Alberto Toso

Hanno letto e approvato il testo i membri del Comitato Esecutivo Siset 2005-06:

Marco Cattaneo, Domenico Prisco, Maria Benedetta Donati, Mario Colucci, Alfonso Iorio, Franco Piovella, Sophie Testa

INDICE

1. INTRODUZIONE	5
1.1. Siset	5
1.2. Il Progetto LG Siset	5
1.3. GIMBE®	7
2. ASPETTI FINANZIARI	8
2.1. Fonti di finanziamento	8
2.2. Disclosure individuali sui conflitti di interesse	8
3. DEFINIZIONE DELLE PRIORITÀ	8
3.1. Criteri Siset per la definizione delle priorità	8
3.2. Definizione degli obiettivi di ciascuna LG	9
4. IL GRUPPO DI LAVORO MULTIDISCIPLINARE (GLM)	9
4.1. Criteri per la composizione	9
4.2. Modalità di coinvolgimento degli utenti	10
4.3. Ruoli e responsabilità dei membri del GLM	10
4.4. Training dei membri del GLM	10
5. LA FORMULAZIONE DEI QUESITI CLINICO-ASSISTENZIALI	11
6. REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA	11
6.1. Definizione delle fonti e del protocollo di ricerca bibliografica	11
6.2. Strategie di ricerca	11
6.2.1. Cliniche	11
6.2.2. Metodologiche	12
6.3. Identificazione delle evidenze rilevanti	12
6.4. Valutazione critica delle evidenze	12
7. FORMULAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI	13
7.1. Estrazione dei dati e produzione delle evidence-tables	15
7.2. “Giudizio pesato” delle evidenze da parte del GLM	15
7.3. Assegnazione della forza delle raccomandazioni	15
7.4. Uso di metodi di consenso formale per le aree grigie	17
7.5. Suggerimento per la buona pratica clinica	17
7.6. Implicazioni economiche	17
7.7. Formulazione di raccomandazioni per la ricerca	18
8. IMPLEMENTAZIONE DELLE LG	18

8.1. Definizione delle strategie di implementazione	18
8.2. Definizione degli indicatori e dei criteri per la conduzione dell'audit clinico	18
8.3. Identificazione degli ostacoli all'implementazione	18
9. PEER-REVIEW ESTERNA	19
9.1. Definizione dei revisori esterni e procedura di peer-review	19
10. AGGIORNAMENTO	19
APPENDICE 1. Fonti di finanziamento	20
APPENDICE 2. Esempio di scenario clinico utilizzato per il metodo RAND	21
APPENDICE 3. Legenda: livelli di evidenza e forza delle raccomandazioni	22
APPENDICE 4: Redattori del documento metodologico	23
BIBLIOGRAFIA	25

1. INTRODUZIONE

1.1. Siset

La Siset si propone il conseguimento dei seguenti scopi:

- a) contribuire allo sviluppo degli studi sulla fisiopatologia dell'emostasi, nonché sulla epidemiologia, eziopatogenesi, diagnosi, profilassi e terapia delle malattie emorragiche e trombotiche
- b) promuovere l'organizzazione di riunioni scientifiche, congressi, conferenze e lo svolgimento di altre attività culturali sui temi in oggetto volte all'aggiornamento professionale e alla formazione permanente nei confronti degli associati anche con programmi annuali di attività formativa di educazione medica continua; tali attività saranno finanziate attraverso l'autofinanziamento ed i contributi degli associati e/o enti pubblici e privati, ivi compresi contributi delle industrie farmaceutiche e di dispositivi medici, nel rispetto dei criteri e dei limiti stabiliti dalla Commissione nazionale per la formazione continua
- c) promuovere il coordinamento delle ricerche su problemi di particolare interesse scientifico attinenti alla suddetta materia
- d) promuovere e regolare i rapporti interdisciplinari con le altre Associazioni scientifiche italiane e straniere, favorendo in particolare gli scambi ed i rapporti con le Associazioni straniere aventi scopi analoghi
- e) diffondere e sviluppare la conoscenza sull'importanza medico-sociale delle malattie emorragiche e trombotiche sia relativamente alla loro diagnosi e terapia sia relativamente alla loro prevenzione
- f) promuovere la collaborazione con il Ministero della Salute, le Regioni, le Aziende Sanitarie e gli altri organismi e istituzioni sanitarie pubbliche
- g) promuovere l'elaborazione di Linee Guida (LG) anche in collaborazione con l'Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali e la Federazione Italiana Società Medico-Scientifiche.

Costituita come Società Scientifica nel 1970 la Siset conta attualmente circa 600 iscritti, complessivamente autori di svariate migliaia di lavori scientifici sull'argomento.

1.2. Il Progetto LG Siset

Per tutta la durata della sua esistenza la Siset ha provveduto ad elaborare e diffondere LG sulla materia di competenza. Per forte volontà del Presidente prof Marco Cattaneo, la Siset ha recentemente riconsiderato globalmente la propria determinazione

ad elaborare e diffondere LG. La principale motivazione che sottende a tale volontà è quella di fornire un supporto scientifico di elevato livello inteso ad indirizzare al pratica clinica e la ricerca di settore. Motivazioni collaterali sono anche quella di fornire uno strumento di formazione professionale e di supporto per la pratica clinica. Le implicazioni medico legali e di politica sanitaria delle LG prodotte sono ponderate e gradite, ma non costituiscono elementi determinanti della motivazione di intraprendere e supportare il progresso.

Il progetto LG è regolamentato dalla Siset come segue:

1. Un peculiare compito istituzionale della Siset è la produzione, aggiornamento e diffusione di LG nell'ambito dello specifico settore di interesse, come previsto dallo Statuto. Al fine di meglio conseguire tale scopo, ogni anno il Comitato Esecutivo della Siset identifica gli argomenti oggetto delle LG, dispone la formazione di gruppi di lavoro ad hoc e si adopera per reperire i fondi necessari garantendo il sostegno incondizionato di più fonti.
2. Ogni anno i Soci e i rappresentanti delle aziende che sponsorizzano il progetto saranno invitati a proporre argomenti su cui produrre LG. Le proposte potranno pervenire per iscritto o per e.mail al Comitato Esecutivo, o potranno essere formulate verbalmente nel corso delle Sessioni Educazionali del Convegno Nazionale. Le proposte verranno raccolte e valutate dal Comitato Esecutivo, che individuerà quelle da sviluppare nell'anno successivo.
3. Il Comitato Esecutivo individua ogni anno tra i Responsabili di cui al successivo Art. 4 un numero di Responsabili pari a quello degli argomenti da sviluppare nell'anno successivo, e propone ad ognuno un argomento. Il Comitato Esecutivo individua poi nel Database dei Soci di cui all'Art. 5 i Membri necessari alla costituzione dei gruppi di lavoro, che saranno di norma in numero dispari (mediamente 7-11), inclusi eventuali membri "specialisti esterni" quando richiesto dall'argomento. Acquisito il parere non vincolante dei Responsabili, il Comitato Esecutivo provvede al reclutamento dei Soci e alla costituzione dei gruppi di lavoro.
4. Il Comitato Esecutivo individua, valutandone la specifica preparazione ed attitudine, un gruppo di Soci da sottoporre a formazione specifica per ricoprire il ruolo di Responsabili dei gruppi di lavoro. La formazione specifica consisterà nella partecipazione ad un Corso di Metodologia che la Siset organizzerà in proprio o col supporto di partner metodologici esterni. Il Responsabile dovrà poi aver partecipato come Membro ad un precedente gruppo di lavoro.* Ogni anno il

Comitato Esecutivo individua, su proposta del gruppo dei Responsabili, un Coordinatore dei Responsabili, che resta in carica per un anno. Idealmente lo stesso Responsabile che decade dall'incarico di Coordinatore dei Responsabili, potrà essere rieletto Coordinatore solo quando tutti i Responsabili avranno ricoperto questa carica almeno una volta (*tale requisito non si applica alle attività dell'anno 2005-2006).

5. Il Comitato Esecutivo provvederà a richiedere tutti gli anni (all'inizio dei lavori per la produzione delle LG) a tutti i Soci una dichiarazione di disponibilità (o di rinnovo della disponibilità) a collaborare al progetto di cui all'Art. 1. I Soci saranno invitati a specificare le loro aree di interesse, fra quelle individuate dal Comitato Esecutivo.
6. Le LG verranno pubblicate sul sito della Siset. La pubblicazione di eventuali copie cartacee sarà concordata dal Comitato Esecutivo della Siset con eventuali terze parti che ne facciano richiesta. Le LG verranno pubblicate in forma anonima, mentre la composizione del gruppo sarà indicata nell'apposita sezione. Le LG verranno presentate pubblicamente dai Responsabili dei gruppi di lavoro al termine dell'anno di sviluppo in occasione delle Sessioni Educazionali del Congresso Nazionale o del Corso Nazionale di Aggiornamento.
7. Le LG saranno aggiornate con cadenza biennale. Nel caso non ci siano nuove evidenze sull'argomento, sarà cura del Responsabile dell'originale gruppo di lavoro specificare l'avvenuta verifica della letteratura nell'apposito paragrafo. Nel caso invece ci siano evidenze significative, verrà costituito un gruppo di lavoro ad hoc, in prima ipotesi formato dagli stessi membri del gruppo originale o subordinatamente da un Responsabile e da Membri individuati dal Comitato Esecutivo con la stessa procedura di cui all' Art 3.

1.3. GIMBE®

GIMBE® (Gruppo Italiano per la Medicina Basata sulle Evidenze) è un'ente non commerciale fondato nel marzo 1996 con l'obiettivo di diffondere in Italia la Evidence-based Medicine (EBM), la Evidence-based Health Care (EBHC) e la Clinical Governance (CG), metodologie che, favorendo il trasferimento dei risultati della ricerca alla pratica clinica ed ai servizi sanitari, migliorano l'efficacia, l'appropriatezza, la sicurezza e l'efficienza dell'assistenza sanitaria.

Tra le varie attività, GIMBE® svolge formazione e supporto metodologico alla produzione di linee guida, che nel progetto LG Siset ha previsto:

- Pianificazione e realizzazione del workshop preliminare
- Stesura del documento metodologico
- Coordinamento dei 6 gruppi di lavoro, sia a distanza, sia attraverso l'organizzazione e la conduzione di meeting dedicati
- Revisione sistematica della letteratura
- Produzione delle tabelle di evidenza
- Definizione del layout delle LG
- Revisione delle LG

L'attività resa da GIMBE® nell'ambito del progetto è stata definita mediante specifico contratto di prestazione d'opera e remunerata di conseguenza

2. ASPETTI FINANZIARI

2.1. Fonti di finanziamento

La Siset, attraverso l'azione del CE, si è adoperata per reperire i fondi necessari alla realizzazione del progetto, accettando sia finanziamenti pubblici che privati.

Considerata la necessità di mantenere l'assoluta indipendenza dei contenuti delle LG rispetto alle fonti di finanziamento, la Siset ha accettato solo finanziamenti incondizionati: in particolare, è stato chiesto agli sponsor di accettare la clausola di non poter consultare il testo delle LG prima della loro pubblicazione.

L'elenco completo delle fonti di finanziamento è riportato nell'Appendice 1 del presente documento, mentre nell'Appendice 6 di ciascuna LG sono riportate le fonti specifiche di finanziamento.

2.2. Disclosure individuali sui conflitti di interesse

Tutti i componenti dei gruppi di lavoro hanno sottoscritto una disclosure individuale sui potenziali conflitti di interesse (riportati nell'Appendice 7 di ciascuna LG).

3. DEFINIZIONE DELLE PRIORITÀ

3.1. Criteri Siset per la definizione delle priorità

Per il primo anno, il CE in seduta allargata ha individuato una serie di argomenti caratterizzati dall'interesse clinico e scientifico e dalla prevalenza di aree grigie, una per ciascuna delle principali aree di interesse della società (tromboembolismo venoso, profilassi e trattamento; diagnostica di laboratorio; fisiopatologia e trattamento delle

patologie piastriniche; trombofilia; cardioembolismo) ed individuato per votazione i sei argomenti oggetto della LG.

Per il futuro, i Soci e i rappresentanti delle aziende che sponsorizzano il progetto saranno invitati a cadenza annuale a proporre nuove priorità su cui produrre LG. Le proposte potranno pervenire per iscritto o per e.mail al Comitato Esecutivo, o essere formulate verbalmente nel corso delle Sessioni Educazionali del Convegno Nazionale Siset.

Il CE, raccolte e valutate tutte le proposte, individuerà le priorità su cui sviluppare LG nell'anno successivo.

3.2. Definizione degli obiettivi di ciascuna LG

Il gruppo di coordinamento ha elaborato, alla conclusione del workshop iniziale, una prima bozza sugli obiettivi di ciascuna LG, che ha considerato i seguenti punti:

- Riassunto della problematica clinica e degli obiettivi della LG
- Descrizione del problema clinico
- Variabilità nella gestione clinica della condizione
- Benefici attesi dalla elaborazione e successiva implementazione della LG
- Popolazione di pazienti a cui la LG dovrà essere applicata
- Definizione del livello assistenziale (assistenza primaria e/o secondaria)
- Interventi diagnostici e terapeutici considerati dalla LG
- Indicazione delle specialità/professioni da coinvolgere nel gruppo multidisciplinare (GLM)
- Definizione dei destinatari delle LG

Successivamente, la bozza è stata esaminata da ciascun GLM e progressivamente rifinita ed integrata, sino a pervenire alla versione definitiva

Ciascuna LG riporta la versione definitiva del documento di definizione degli obiettivi nella sezione 2, "Obiettivi e motivazioni"

4. IL GRUPPO DI LAVORO MULTIDISCIPLINARE (GLM)

4.1. Criteri per la composizione

Per ciascuna LG è stato definito - in coerenza a quanto descritto al punto 3.2. - un elenco di specialità/professioni, ai fini della composizione di un GLM.

Per ciascuna specialità/professione è stato identificato almeno un professionista, appartenente alla Siset o esterno (in particolare nelle aree specialistiche diverse all'emostasi/trombosi)

L'elenco dei componenti (con relative specialità) del GLM è riportato nell' Appendice 1 di ciascuna LG.

4.2. Modalità di coinvolgimento degli utenti

Il gruppo di coordinamento ha definito che l'unica modalità è rappresentata dal coinvolgimento delle Associazioni di pazienti, riconoscendo che non per tutte le priorità esistono in Italia specifiche associazioni.

Ciascuna LG riporta (in calce all'Appendice 1) le Associazioni di Pazienti eventualmente coinvolte, specificandone le modalità (partecipazione di un rappresentante al gruppo di lavoro, revisione della bozza della LG, altro)

4.3. Ruoli e responsabilità dei membri del GLM

Per ciascuna LG i componenti dei GLM hanno contribuito a:

- definire gli obiettivi della LG;
- formulare i quesiti clinico-assistenziali
- validare le strategie di ricerca bibliografica
- effettuare una prima selezione delle citazioni identificate
- reperire ulteriori evidenze
- verificare ed analizzare le tabelle di evidenza
- analizzare studi particolarmente complessi e/o rilevanti
- compilare le schede di valutazione
- produrre le raccomandazioni cliniche
- rivedere la bozza delle LG ed approvarne la versione definitiva

Tutte le attività del GLM sono state coordinate da un responsabile che ha gestito i flussi di informazioni con il GIMBE® e garantito una costante progressione delle attività dei vari gruppi. I GLM hanno condotto tutte le attività, sia attraverso incontri ad hoc (4-5 per ciascun gruppo), sia mediante lavoro a distanza coordinato dai responsabili.

4.4. Training dei membri del GLM

I responsabili e alcuni componenti dei GLM, hanno partecipato ad un workshop GIMBE® di 5 giorni sulle metodologie di produzione delle LG.

5. LA FORMULAZIONE DEI QUESITI CLINICO-ASSISTENZIALI

I GLM hanno definito - in relazione agli obiettivi della LG (vedi 3.2.) - sia alcuni quesiti generici (di background), sia gli specifici quesiti clinico-assistenziali, considerando il punto di vista dei destinatari della LG

I quesiti specifici (di foreground) sono stati strutturati, ai fini di ottimizzare anche la ricerca bibliografica successiva, utilizzando lo schema PICO¹:

- **P**atient
- **I**ntervention
- **C**omparison
- **O**utcomes

L'elenco definitivo dei quesiti elaborati è disponibile nell'Appendice 2 di ciascuna LG

6. REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA

6.1. Definizione delle fonti e del protocollo di ricerca bibliografica

La ricerca delle evidenze scientifiche a supporto delle raccomandazioni cliniche è stata effettuata senza applicare alcun limite temporale, utilizzando le seguenti fonti:

- Banche dati
 - MEDLINE
 - EMBASE
 - Cochrane Library
- Selezione delle citazioni
 - Revisione delle liste di citazioni bibliografiche da studi secondari: revisioni narrative, editoriali, linee guida.
- Contatti con gli esperti.

6.2. Strategie di ricerca

6.2.1. Cliniche

Ai fini della identificazione degli elementi del PICO identificati al punto 5, per ciascuna LG sono state elaborate strategie MEDLINE ad elevata sensibilità, combinando parole chiave (MeSH) con testo libero.

Successivamente, tutte le strategie di ricerca sono state rielaborate per la ricerca in EMBASE (che utilizza un thesaurus differente).

L'Appendice 3 di ciascuna LG riporta le strategie utilizzate.

6.2.2. Metodologiche

Come definito dal gruppo di coordinamento, tutte le strategie di ricerca hanno selezionato, di default, solo la letteratura pubblicata in lingua inglese.

In fase di ricerca bibliografica, ai fini di una agevole identificazione degli studi secondari (linee guida e revisioni sistematiche) e dei trial clinici, sono stati utilizzati in sequenza specifici filtri di ricerca per: linee guida, revisioni sistematiche, trial controllati e randomizzati, trial clinici.

Considerati, per alcune LG, l'assenza di studi secondari e l'estrema povertà di trial clinici, la ricerca bibliografica definitiva ha richiesto l'abolizione dei filtri metodologici al fine di aumentare al massimo la sensibilità della ricerca bibliografica.

6.3. Identificazione delle evidenze rilevanti

E' stata realizzata attraverso un procedura sequenziale:

- Tutti i report delle ricerche bibliografiche (numerati in relazione ai singoli quesiti) sono stati importati in Reference Manager 11.0, un software di gestione della bibliografia.
- Ciascun GLM ha ricevuto le liste di citazioni ed abstract per identificare ed eliminare gli studi non pertinenti.
- GIMBE® ha successivamente revisionato le liste per:
 - eliminare studi residui nei quali popolazione e/o intervento e/o confronto non erano pertinenti al quesito;
 - escludere gli studi secondari (rassegne, editoriali, linee guida) utili solo per la ricerca di ulteriori riferimenti bibliografici;
 - identificare gli studi da inserire nelle tabelle di evidenza.

L'Appendice 4 di ciascuna LG riporta una sintesi del risultato dei processi di ricerca e selezione delle evidenze (citazioni reperite, selezionate, scartate, etc)

6.4. Valutazione critica delle evidenze

In conformità con il sistema di grading delle evidenze utilizzato (vedi tabelle I, II, III), gli studi identificati sono stati valutati utilizzando delle checklist definite, relativamente agli elementi necessari per l'attribuzione del livello di evidenza:

- Disegno dello studio.

- Criteri di validità interna, che hanno permesso di assegnare al livello di evidenza un punteggio di qualità (++, +, -) in relazione alla presenza/assenza parziale/totale di tali criteri (vedi Tabelle I & II).

7. FORMULAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI

All'avvio del progetto LG Siset erano già note le pubblicazioni del GRADE Working Group^{2,3} che ha proposto un nuovo sistema di grading⁴, preso in considerazione anche dall'ACCP^{5,6}.

Considerato che il GRADE è ancora in fase di sviluppo e, pertanto, suscettibile di modifiche e revisioni, in linea con accreditate organizzazioni internazionali, le LG Siset fanno riferimento:

- per le raccomandazioni terapeutiche, al sistema di grading utilizzato dallo Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN⁷).
- per le raccomandazioni diagnostiche, al sistema di grading utilizzato dal National Institute for Clinical Excellence (NICE⁸).

Tabella I. Schema di grading delle evidenze per i quesiti terapeutici (da SIGN)

Livello di evidenza	Tipologia di studio selezionato
1++	<ul style="list-style-type: none"> • Revisioni sistematiche di RCT di elevata qualità metodologica • Singolo RCT con probabilità di bias molto bassa
1+	<ul style="list-style-type: none"> • Revisioni sistematiche di RCT di buona qualità metodologica • Singolo RCT con probabilità di bias bassa
1–	<ul style="list-style-type: none"> • Revisioni sistematiche o singolo RCT con elevata probabilità di bias*
2++	<ul style="list-style-type: none"> • Revisioni sistematiche di studi osservazionali (coorte, caso-controllo) di elevata qualità metodologica • Singolo studio osservazionale con probabilità di bias molto bassa
2+	<ul style="list-style-type: none"> • Singolo studio osservazionale con probabilità di bias bassa
2–	<ul style="list-style-type: none"> • Singolo studio osservazionale con elevata probabilità di bias
3	<ul style="list-style-type: none"> • Studi descrittivi (case reports, case series)
4	<ul style="list-style-type: none"> • Consenso formale di opinione di esperti

Tabella II. Schema di grading delle evidenze per i quesiti diagnostici (da NICE)

Livello di evidenza	Tipologia di studio selezionato
Ia	<ul style="list-style-type: none"> • Revisioni sistematiche (omogenee) di studi di livello I
Ib	<ul style="list-style-type: none"> • Singoli studi di livello I
II	<ul style="list-style-type: none"> • Revisioni sistematiche di studi di livello II • Singoli studi di livello II
III	<ul style="list-style-type: none"> • Revisioni sistematiche di studi di livello III • Singoli studi di livello III
IV	<ul style="list-style-type: none"> • Consenso formale di opinione di esperti

7.1. Estrazione dei dati e produzione delle evidence tables

Le evidenze relative ai singoli quesiti sono state sintetizzate in *Tabelle di evidenza* (Evidence Tables, ET) contenenti, per ciascuno studio incluso, le seguenti informazioni.

Tabella III. Campi estratti dai singoli lavori per la produzione delle ET

Studi terapeutici	Studi diagnostici
- Ref ID	- Ref ID
- Citazione bibliografica	- Citazione bibliografica
- Tipologia di studio	- Tipologia di studio
- Livello di evidenza	- Livello di evidenza
- Numero di pazienti	- Numero di pazienti
- Caratteristiche dei pazienti	- Prevalenza della condizione
- Intervento gruppo trattati	- Caratteristiche dei pazienti
- Intervento gruppo controllo	- Test in studio
- Durata del follow-up	- Standard diagnostico di riferimento
- Effetto del trattamento	- Indici di accuratezza
- Note e commenti	- Note e commenti

7.2. “Giudizio pesato” delle evidenze da parte del GLM

Per ciascun quesito, partendo dalle informazioni contenute nelle ET - eventualmente integrate dall’analisi approfondita del testo originale dei singoli articoli - il GLM ha espresso un “giudizio di valori”, utilizzando una scheda di valutazione che prevede la valutazione esplicita dei seguenti caratteristiche delle evidenze scientifiche selezionate:

- volume (numero di studi disponibili)
- consistenza (riproducibilità dei risultati in studi differenti)
- applicabilità clinica (generalizzabilità dei risultati)
- impatto clinico (entità e precisione dei benefici ottenuti)
- rischi
- costi

7.3. Assegnazione della forza delle raccomandazioni

Facendo riferimento allo schema del NICE/SIGN (tabella IV), i singoli GLM hanno assegnato la forza delle raccomandazioni tenendo conto ed esplicitando nel testo i fattori

(tabelle V e VI) che - in relazione al livello di evidenza - possono “attenuare” o “potenziare” la forza una raccomandazione.

Tabella IV. Schema di grading delle raccomandazioni per i quesiti terapeutici (da SIGN)

Forza della raccomandazione	Livelli di evidenza di riferimento
A	<ul style="list-style-type: none"> • Almeno una revisione sistematica di RCT o un singolo RCT con grading 1++ direttamente applicabili alla popolazione target; <i>oppure</i> • Studi con grading 1+ direttamente applicabili alla popolazione target e con risultati consistenti
B	<ul style="list-style-type: none"> • Studi con grading 2++ direttamente applicabili alla popolazione target; <i>oppure</i> • Evidenze estrapolate da studi con grading 1++ o 1+
C	<ul style="list-style-type: none"> • Studi con grading 2+ direttamente applicabili alla popolazione target; <i>oppure</i> • Evidenze estrapolate da studi con grading 2++
D	<ul style="list-style-type: none"> • Studi con grading 3 o 4 direttamente applicabili alla popolazione target; <i>oppure</i> • Evidenze estrapolate da studi con grading 2+

Tabella V. Fattori che attenuano la forza delle raccomandazioni (in relazione al livello di evidenza disponibile)

• End point surrogato o clinicamente meno grave
• Modesto effetto del trattamento (NNT elevato)
• Stima imprecisa dell'efficacia terapeutica (ampi limiti di confidenza)
• Basso rischio dell'evento nei pazienti non trattati
• Rischi elevati dell'intervento sanitario
• Costi elevati dell'intervento sanitario

Tabella VI. Fattori che potenziano la forza delle raccomandazioni (in relazione al livello di evidenza disponibile)

• Prognosi sfavorevole della malattia non trattata
• Drammatico effetto del trattamento
• Effetti collaterali accettabili
• Assenza di trattamenti alternativi
• Convicenti basi fisiopatologiche

7.4. Uso di metodi di consenso formale per le aree grigie

Per i quesiti clinico-assistenziali dove la letteratura non ha fornito risposte definitive (evidenze assenti, di scarsa qualità e/o contrastanti), i GLM hanno utilizzato una metodologia di consenso formale (Metodo RAND⁹) per fornire, comunque, raccomandazioni di comportamento clinico (sempre graduate come livello di evidenza IV e forza D - consenso formale di esperti).

Il metodo RAND - sviluppato dalla RAND Corporation intorno alla metà degli anni '80 - viene utilizzato per esprimere un consenso formale tra gruppi di esperti sul grado di appropriatezza degli interventi sanitari, specie in quelle condizioni dove le evidenze scientifiche sono assenti/limitate e/o contraddittorie.

Tecnicamente, per ciascuno scenario clinico (solitamente costituito da una popolazione, un intervento sanitario, un eventuale confronto, ed uno o più outcome rilevanti), viene predisposta una scheda (Appendice 2), dove i singoli componenti del GLM esprimono segretamente il proprio giudizio di appropriatezza: da 1 (assolutamente inappropriato) a 9 (assolutamente appropriato).

Successivamente vengono eliminati i due giudizi estremi e, in relazione all'area che contiene la maggior parte dei giudizi, l'intervento viene classificato come inappropriato, di dubbia appropriatezza o appropriato.

7.5. Suggerimento per al buona pratica clinica (“good practice point”)

Per favorire l'applicazione pratica delle raccomandazioni, queste sono state ulteriormente esplicitate da suggerimenti per la buona pratica clinica. Tali suggerimenti non derivano direttamente dalle evidenze scientifiche ma dall'esperienza del GLM. Il loro ruolo è quello di specificare, chiarire o talora attenuare le raccomandazioni cui si riferiscono. Per facilitarne l'identificazione, i suggerimenti per la buona pratica clinica sono stati posti subito dopo le raccomandazioni cui si riferiscono e sono stati evidenziati da un segno di “spunta” in un rettangolo grigio chiaro.

7.6. Implicazioni economiche

Nelle LG Siset non sono state effettuate formali valutazioni economiche.

Tuttavia, facendo riferimento ad analisi economiche già pubblicate e selezionate, in ciascuna LG possono essere riportate le implicazioni economiche degli interventi sanitari raccomandati.

7.7. Formulazione di raccomandazioni per la ricerca

Ciascuna LG, riferendosi alle aree grigie più rilevanti per la salute pubblica, riporta nella sezione specifica, le raccomandazioni per la ricerca futura.

8. IMPLEMENTAZIONE DELLE LG

8.1. Definizione delle strategie di implementazione

Considerato che la diffusione passiva delle LG non è sufficiente a modificare i comportamenti professionali (e pertanto non garantisce l'applicazione pratica), ciascuna LG, sulla base delle evidenze disponibili, suggerisce una strategia multifattoriale per l'implementazione delle LG.

Trattandosi tuttavia di LG proposte da una società scientifica, e non da un ente con valenza amministrativo o istituzionale, il capitolo sulle strategie per l'implementazione prevede soltanto l'indicazione di suggerimenti o punti cui porre attenzione nell'elaborare più specifiche modalità applicative a livello locale.

8.2. Definizione degli indicatori e dei criteri per la conduzione dell'audit clinico

Il grado di aderenza ad una linea guida viene misurato attraverso strumenti (audit clinico) e "unità di misura" (indicatori di processo e di esito).

- L'audit clinico è un processo di revisione sistematica della qualità (appropriatezza, efficacia, sicurezza) dell'assistenza sanitaria, ai fini del suo miglioramento continuo.
- Gli indicatori di processo forniscono il grado di aderenza alle singole raccomandazioni della LG.
- Gli indicatori di esito documentano la modifica (in seguito all'applicazione della LG) di esiti clinici, economici, umanistici.

In relazione alle raccomandazioni formulate, ciascuna LG suggerisce i principali indicatori di processo e di esito per il monitoraggio della loro applicazione, oltre che i criteri per la pianificazione e conduzione degli audit clinici.

8.3. Identificazione degli ostacoli all'implementazione

Al fine di facilitare lo sviluppo e l'applicazione di percorsi assistenziali in differenti organizzazioni sanitarie, per ciascuna LG vengono riportati i principali ostacoli alla implementazione delle singole raccomandazioni: strutturali, organizzativi, tecnologici, professionali, altro.

9. PEER-REVIEW ESTERNA

9.1. Definizione dei revisori esterni e procedura di peer-review

Per ciascuna LG il CE Siset (o il GLM) ha selezionato un gruppo di revisori esterni ai quali è stato distribuito la bozza della LG presentata in occasione del Congresso Nazionale Siset.

Seguendo la logica del silenzio-assenso, i revisori hanno avuto un mese di tempo per inviare al CE Siset i propri commenti e suggerimenti, la cui integrazione nella versione definitiva delle LG è stata ponderata dai singoli GLM.

Va precisato che le indicazioni proposte dai revisori sono state considerate dai membri del gruppo di lavoro, e quando ritenuto utile e possibile, le LG sono state modificate in maniera opportuna.

L'elenco dei revisori esterni, completo di indicazione della loro professione/specialità è fornito nell' Appendice 5 di ogni specifica LG. I revisori sono stati menzionati in appendice a riconoscimento del lavoro prestato, ma non sono da ritenere in alcun modo corresponsabili del contenuto. Si precisa infatti che il gruppo di lavoro ha avuto comunque la libertà di non accogliere le proposte e i suggerimenti dei revisori, per cui si ribadisce che la responsabilità intellettuale e morale delle raccomandazioni ricade tutta sugli autori delle stesse.

10. AGGIORNAMENTO

Di regola tutte le LG Siset prevedono un aggiornamento biennale.

Tuttavia, considerato che il Responsabile di ciascun GLM effettua una regolare (ogni tre mesi) sorveglianza della letteratura, nel caso emergano evidenze significative, verrà riunito il GLM originale (o, in caso di indisponibilità, da un Responsabile e da Membri individuati dal Comitato Esecutivo con la procedura indicata al punto 1.2.3) per l'aggiornamento della LG.

Nel caso in cui la sorveglianza periodica non identifichi evidenze rilevanti, sarà cura del Responsabile del GLM specificare l'avvenuta verifica della letteratura nell'apposito paragrafo.

Appendice 1. Fonti di finanziamento

- Alpha Therapeutic Italia
- Alfa Wassermann
- Baxter
- Bayer
- Cabru
- Dade Behring
- Dasit
- GSK
- Instrumentation Laboratory
- Kedrion
- Novo Nordisk Farmaceutici
- Roche Diagnostics
- Sanofi-Aventis
- Shire Italia
- Sigma Tau

Appendice 2. Esempio di scenario clinico utilizzato per il metodo RAND

In pazienti con patologia midollare non traumatica allettati, somministrazione di acido acetilsalicilico associato ad eparina, per la prevenzione del tromboembolismo venoso.

Pazienti a rischio anamnestico* basso

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Inappropriato			Incerto			Appropriato		

Pazienti a rischio anamnestico* elevato

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Inappropriato			Incerto			Appropriato		

***Rischio anamnestico:** presenza di altri fattori di rischio maggiori per TEV (pregressa TVP o embolia polmonare, cancro, trombofilia nota, recente intervento chirurgico o trauma)

Appendice 3 Legenda: livelli di evidenza e forza delle raccomandazioni

Il gruppo di lavoro ha assegnato il livello di evidenza e la forza delle raccomandazioni facendo riferimento agli schemi del NICE/SIGN precedentemente riportati, tenendo conto ed esplicitando nel testo i fattori che - in relazione al livello di evidenza - possono “attenuare” o “potenziare” la forza di una raccomandazione.

In ciascuna LG, per le raccomandazioni di grado A si impiega la dizione “Si raccomanda” mentre per quelle di grado inferiore la dizione “Si suggerisce”. Il formato utilizzato nelle LG per indicare i livelli di evidenza, la forza delle raccomandazioni e le note di buona pratica clinica è esemplificato a fondo pagina.

Livello di evidenza	Grading delle evidenze per i quesiti terapeutici (da SIGN) Tipologia di studio selezionato
1++	<ul style="list-style-type: none"> Revisioni sistematiche di RCT di elevata qualità metodologica Singolo RCT con probabilità di bias molto bassa
1+	<ul style="list-style-type: none"> Revisioni sistematiche di RCT di buona qualità metodologica Singolo RCT con probabilità di bias bassa
1–	<ul style="list-style-type: none"> Revisioni sistematiche o singolo RCT con elevata probabilità di bias*
2++	<ul style="list-style-type: none"> Revisioni sistematiche di studi osservazionali di elevata qualità metodologica Singolo studio osservazionale con probabilità di bias molto bassa
2+	<ul style="list-style-type: none"> Singolo studio osservazionale con probabilità di bias bassa
2–	<ul style="list-style-type: none"> Singolo studio osservazionale con elevata probabilità di bias
3	<ul style="list-style-type: none"> Studi descrittivi (case reports, case series)
4	<ul style="list-style-type: none"> Consenso formale di opinione di esperti

Forza della raccomandazione	Grading delle raccomandazioni per i quesiti terapeutici (da SIGN) Livelli di evidenza di riferimento
A	<ul style="list-style-type: none"> Almeno una revisione sistematica di RCT o un singolo RCT con grading 1++ direttamente applicabili alla popolazione target; <i>oppure</i> Studi con grading 1+ direttamente applicabili alla popolazione target e con risultati consistenti
B	<ul style="list-style-type: none"> Studi con grading 2++ direttamente applicabili alla popolazione target; <i>oppure</i> Evidenze estrapolate da studi con grading 1++ o 1+
C	<ul style="list-style-type: none"> Studi con grading 2+ direttamente applicabili alla popolazione target; <i>oppure</i> Evidenze estrapolate da studi con grading 2++
D	<ul style="list-style-type: none"> Studi con grading 3 o 4 direttamente applicabili alla popolazione target; <i>oppure</i> Evidenze estrapolate da studi con grading 2+

Il livello di evidenza è indicato sulla destra del paragrafo ove lo studio è descritto, in un rettangolo grigio chiaro	Livello di evidenza
---	----------------------------

Forza della raccomandazione	La forza della raccomandazione è indicata sulla sinistra in un rettangolo grigio scuro
------------------------------------	---

<input checked="" type="checkbox"/>	Le “ note di buona pratica clinica ” sono riportate dopo le raccomandazioni e vengono contrassegnate sulla sinistra da un rettangolo grigio chiaro
-------------------------------------	---

Appendice 4: Redattori del documento metodologico

Antonino Cartabellotta (Responsabile)

Direttore scientifico
Centro Studi GIMBE®
Bologna
editor@gimbe.org

Alfonso Iorio (Responsabile)

Ricercatore
Sezione di Medicina Interna e Vascolare
Dipartimento di Medicina Interna
Università di Perugia, Ospedale S. Maria della Misericordia, Perugia
iorioa@unipg.it

Walter Ageno

Professore Associato di Medicina Interna
Dipartimento di Medicina Clinica
Università dell'Insubria, Varese
agewal@yahoo.com

Marco Cattaneo

Unità di Ematologia e Trombosi
Ospedale San Paolo
Dipartimento di Medicina Chirurgia e Odontoiatria
Università di Milano
marco.cattaneo@unimi.it

Mario Colucci

Professore Associato di Patologia Generale
Università di Bari
mario.colucci@dim.uniba.it

Benilde Cosmi

UO Angiologia e Malattie della Coagulazione M. Golinelli
Azienda Universitario-Ospedaliero S.Orsola-Malpighi, Bologna
cosmi@meunibo.it

Maria Benedetta Donati,

Specialista in Ematologia Clinica e di Laboratorio
Ricercatore nel campo dei rapporti tra tumori e trombosi
Coordinatore dei Progetti Scientifici Laboratori di Ricerca
Università Cattolica, Campobasso
mbdonati@rm.unicat.it

Davide Imberti

Specialista in Medicina Interna
Responsabile Centro Trombosi
Medicina Interna Area Critica
Dipartimento di Emergenza
Ospedale Civile di Piacenza
d.imberti@auslpc.it

Federico Lussana

Specialista in Medicina interna
Cattedra di Medicina Interna
Ospedale San Paolo, Milano
federico.lussana@aosanpaolo.it

Franco Piovella

Specialista in Ematologia e Medicina Interna
Direttore U.O. Angiologia I - Malattie Tromboemboliche
Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia
f.piovella@smatteo.pv.it

Domenico Prisco

Professore Ordinario Medicina Interna
Università di Firenze
priscod@ao-careggi.toscana.it
d.prisco@dac.unifi.it

Sophie Testa

Direttore
UO Laboratorio Analisi Chimico Cliniche e Microbiologia- Centro
Emostasi e Trombosi
AO Istituti Ospitalieri, Cremona
sotesta@tin.it

Alberto Tosetto

Dirigente Medico
Divisione di Ematologia e Centro per lo Studio delle Malattie Emorragiche e Trombotiche
Ospedale S. Bortolo, Vicenza
tosetto@hemato.ven.it

Bibliografia

- ¹ Armstrong EC. The well-built clinical question: the key to finding the best evidence efficiently. *WMJ* 1999;98:25-8.
- ² The GRADE working group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004;328:1490-1494.
- ³ The GRADE working group. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations II: A pilot study of a new system for grading the quality of evidence and the strength of recommendations. *BMC Health Serv Res* 2005;23:5:25.
- ⁴ Guyatt G, Vist G, Falck-Ytter Y, et al. for the the GRADE working group. An emerging consensus on grading recommendations?). *ACP J Club* 2006;144:A08
- ⁵ Guyatt G, Gutterman D, Baumann M, et al. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an American college of chest physicians task force. *Chest* 2006;129:174-81.
- ⁶ Baumann MH, Gutterman DD. American College of Chest Physicians Evidence-Based Guidelines-the Next Generation: Considering Resource Use and Evolution to a Single Grading System. *Chest* 2006;129:10-12.
- ⁷ Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 50: A guideline developers' handbook. SIGN Publication No. 50. February 2001, last updated May 2004. Available from: <http://www.sign.ac.uk>
- ⁸ National Institute for Clinical Excellence. Guideline Development Methods: Information for National Collaborating Centres and Guideline Developers. London: National Institute for Clinical Excellence. February 2004, updated 2005. Available from: www.nice.org
- ⁹ Brook RH, Chassin MR, Fink A, et al. A method for the detailed assessment of the appropriateness of medical technologies *Int J Technol Assess Health Care* 1986;2:53-63.