



Documento

Società Italiana di Patologia Clinica e Medicina di Laboratorio (SIPMeL)

e

Linee Guida di Medicina di Laboratorio (LGML)

Metodologia

Presentato il 18 maggio 2017 e approvato dal Consiglio Nazionale SIPMeL il 9 ottobre 2017.

SIPMeL e Linee Guida

SIPMeL “intende rappresentare, per la Medicina di Laboratorio, un Forum multidisciplinare e multiprofessionale di idee e di esperienze per il progresso delle scienze di laboratorio e per una loro applicazione pratica e, per la società civile, uno stabile riferimento per la conoscenza, lo sviluppo e l’organizzazione dell’attività della Medicina di Laboratorio, al servizio dei cittadini” (art. 5 dello **Statuto**). A tal fine, intende perseguire, tra l’altro, “l’elaborazione di **linee guida**, anche in collaborazione con ASSR (Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali) e FISM (Federazione delle Società Medico-Scientifiche Italiane) ed altre entità scientifiche riconosciute” (comma 5.3) e “la promozione di studi e di ricerche scientifiche finalizzate e di sperimentazione gestionale” (comma 5.4).

A questi obiettivi si dedicano specificatamente i **Gruppi di Studio (GdS)**, il cui **Regolamento** ricorda, all’art. 10, che: “L’attività dei GdS deve riguardare tutta la complessa realtà del laboratorio e va orientata verso la definizione di Linee Guida per gli aspetti della buona pratica di laboratorio e per l’utilizzo clinico degli esami di laboratorio: tale attività, fondamentale per la *mission* della Società, va focalizzata in aree di interesse sub disciplinare. Il GdS collabora con la **Commissione per la Formazione Continua** per far conoscere le Linee Guida al maggior numero possibile di professionisti italiani e per promuoverne l’applicazione nelle diverse realtà”.

L’art. 14 del citato Regolamento ricorda che la Società ne assume la piena rappresentazione. “I risultati dell’attività dei GdS sono patrimonio comune della Società. I risultati vengono comunicati a tutti i Soci e all’intera Comunità Scientifica, tramite la loro pubblicazione sulla Rivista, in

1



Società Italiana di Patologia Clinica e Medicina di Laboratorio

Componente della
World Association of Societies of Pathology and Laboratory Medicine

Certificazione ISO



occasione di manifestazioni scientifiche pubbliche (convegni, simposi, tavole rotonde, ecc.) della SIPMeL e in uno specifico spazio all'interno del Congresso Nazionale. Nel caso di risultati che rappresentano ufficialmente il parere della Società (Raccomandazioni, Linee guida, etc.), dopo una loro valutazione da parte del Coordinatore Generale dei GdS, essi dovranno essere discussi ed approvati dal Consiglio Nazionale”.

In rapporto con la progressiva importanza assunta dalle Linee Guida nelle attività mediche, SIPMeL intende identificare esplicitamente con il presente **Documento** la **metodologia** da seguire nei processi di adozione, adattamento e produzione di **Linee Guida di Medicina di Laboratorio (LGML)**.

Linee Guida di Medicina di Laboratorio.

Le linee guida (LG) sono, per definizione¹, **strumenti di aiuto sistematico per assumere decisioni mediche complesse, che, quando sviluppate rigorosamente con un processo trasparente che combina l'evidenza scientifica con l'esperienza clinica e i valori dei pazienti, hanno la potenzialità di migliorare la qualità dell'assistenza e gli esiti della cura.** Le linee guida sono strettamente correlate allo sviluppo dell'Evidence-based Medicine (EBM) e ai suoi strumenti, in particolare le revisioni sistematiche (SR), anche se si ripromettono di offrire indicazioni valide anche nelle aree dalle evidenze scarse, deboli o addirittura assenti, attraverso ampie ed articolate procedure di consenso.

In Medicina di Laboratorio i diversi livelli di raccomandazioni si prefiggono il miglioramento dell'esito medico (*outcome*) per il paziente attraverso la validità, sicurezza, appropriatezza e convenienza dell'informazione medica, trasferita ai curanti e ai pazienti, e dei mezzi di sua produzione.

La definizione di LGML presenta specifici problemi². Principalmente, da un lato, la difficoltà di correlare l'utilizzo di esami di laboratorio agli esiti clinici del paziente e quindi di avere studi primari di alta qualità, come sono per definizione i trial clinici randomizzati (RCT), sposta l'attenzione verso esiti surrogati e/o l'accuratezza diagnostica, peraltro non sempre facilmente perseguibili. Di qui l'ampio utilizzo di esperienze e pareri di esperti. Dall'altro, nella pratica del laboratorio sono spesso gli aspetti tecnologici ed organizzativi che hanno la necessità di essere indirizzati (*guidance*), soprattutto quando questi aspetti, che possono apparire “interni” rispetto al lavoro all'interfaccia clinica-laboratorio, condizionano invece pesantemente il percorso diagnostico e quindi terapeutico del paziente.



Società Italiana di Patologia Clinica e Medicina di Laboratorio

Componente della
World Association of Societies of Pathology and Laboratory Medicine

Certificazione ISO



Tenuto conto di queste specifiche problematiche, SIPMeL fornisce le seguenti **indicazioni metodologiche e operative**.

Riferimenti

Per la definizione e le caratteristiche generali delle LG, SIPMeL e i suoi GdS fanno riferimento ai documenti dell'*Institute of Medicine (IOM)*, ora *National Academy of Medicine (NAM)* parte di *The National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine* e, in particolare al **documento *Clinical Practice Guidelines We Can Trust***³ del 2011.

In questo documento, le linee guida per la pratica clinica (*Clinical Practice Guidelines, CPG*) sono definite come “documenti che comprendono **raccomandazioni tese ad ottimizzare la cura dei pazienti e che sono basate sulla revisione sistematica delle prove di efficacia e una valutazione dei benefici e dei danni delle alternative di cura**” (*clinical practice guidelines are statements that include recommendations intended to optimize patient care that are informed by a systematic review of evidence and an assessment of the benefits and harms of alternative care options*). La nuova definizione pone una chiara distinzione tra CPG e altre forme di guida clinica derivate da processi largamente diversi, quali le dichiarazioni di consenso, le indicazioni di esperti e i criteri di appropriatezza, che pure possono avere una loro validità in particolare in quelle aree cliniche in cui prove di efficacia di alta qualità sono limitate o del tutto assenti.

Secondo lo IOM, per essere valide, le linee guida devono basarsi sulla revisione sistematica delle prove di efficacia disponibili; essere sviluppate da un autorevole gruppo multidisciplinare di esperti e rappresentanti dei principali gruppi interessati; prendere in considerazione i sottogruppi rilevanti di pazienti e le preferenze dei pazienti, se necessario; basarsi su un processo esplicito e trasparente che riduca al minimo le distorsioni, i bias e i conflitti di interesse (a questo è dedicata un'ampia sezione degli standard); fornire un'accurata illustrazione delle relazioni logiche tra opzioni assistenziali alternative e esiti di salute e fornire una classificazione sia della qualità delle prove che della forza delle raccomandazioni; essere riconsiderate e aggiornate, se necessario, quando nuove prove di efficacia rilevanti richiedano modifiche delle raccomandazioni.

Per la definizione e le caratteristiche delle LGML, SIPMeL e i suoi GdS fanno riferimento al documento *Standard Operating Procedures for Preparing, Publishing and Revising National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines. Including Review and Approval of External Society/Organization Guidelines for Endorsement and Support by*



AACC/NACB⁴ del 2014, che può essere considerato la “linea guida delle linee guida” per la Medicina di Laboratorio.

Secondo AACC/NACB Academy, le LMPG sono **raccomandazioni pratiche documentate, sviluppate con un approccio evidence-based, utilizzando quanto più possibile SR, e indirizzate a risolvere questioni riguardanti l’uso appropriato degli esami di laboratorio in una disciplina scientifica e/o clinica specifica al fine di ottimizzare la cura dei pazienti.**

Sono prodotte da un comitato di esperti di laboratorio e clinici con un coordinatore, scelti da EBLMC (AACC/NACB Evidence-Based Laboratory Medicine Committee), su temi selezionati da NACB, spesso in collaborazione con altri soggetti, tenendo conto di un’ampiezza ragionevole e dell’emergenza del tema stesso. Quando fattibile, esse tengono conto dei benefici e dei danni di approcci laboratoristici alternativi e delle indicazioni 2011 dello IOM, sapendo che non sempre sono tutte applicabili a ogni singola raccomandazione.

Raccomandazioni SIPMeL

1. La **produzione di LG** è attività che richiede molto tempo, competenze specifiche (tecnologiche, metodologiche e cliniche), gruppi multidisciplinari e assenza di conflitto di interessi. Alcuni GdS sono sufficientemente “forti” da misurarsi con la definizione di LG destinate a indirizzare i professionisti, clinici e laboratoristi, nazionali o internazionali rispetto a specifiche questioni; altri collaborano attivamente con le Società Scientifiche cliniche di disciplina o di area per la definizione di raccomandazioni nazionali. Le collaborazioni istituzionali non sono esclusivamente quelle previste dallo Statuto (Agenas, FISM) ma possono coinvolgere altre Organizzazioni pubbliche o private rilevanti. In ogni caso è fortemente raccomandata la **collaborazione multidisciplinare e il confronto con gli stakeholder**, compresi i pazienti e i cittadini.
2. Tuttavia, spesso è preferibile una **politica “adopte & adapte”**, che scelga e faccia proprie LG di organismi internazionali riconosciuti e/o le adatti alle specifiche esigenze locali e della pratica laboratoristica. Per quanto attiene l’adattamento di LG, si suggerisce di fare riferimento allo **strumento ADAPT** di G-I-N (*Guidelines International Network*)⁵. L’applicazione alla realtà locale di revisioni di LG internazionali è dettata dalla peculiarità della situazione italiana e dalla necessità di tagliare su misura del **target** le LG ma è anche spesso necessaria alla luce dei tempi di obsolescenza delle LG conosciuti (mediana di obsolescenza 5.5 anni, ma primi segni per almeno un quarto di esse dopo 2 anni)⁶. Questo

lavoro di adattamento locale e d'implementazione è ampiamente consigliato dagli organismi e dai documenti internazionali, anche perché molte LG di buona qualità non sono implementate e perché le barriere a diffusione ed implementazione possono risiedere nei destinatari sotto forma di disinteresse o resistenze ma spesso nelle debolezze dei metodi di *knowledge translation* e nel ruolo dei messaggeri (*opinion maker*).

3. D'altra parte, vi è un'enorme quantità di linee guida per la pratica clinica, di buon livello, preparate da produttori internazionali, talché molto spesso gli argomenti sono già stati affrontati in modo clinicamente adeguato. Tuttavia è noto⁷ come le linee guida cliniche abbiano generalmente una bassa considerazione per gli aspetti considerati laboratoristici, rispettando in media solo in un terzo dei casi le necessarie informazioni riguardo lo stato dei pazienti, le interferenze biologiche ed analitiche e il trattamento dei campioni, e che l'inserimento di uno specialista di laboratorio nei comitati/gruppi di preparazione di linee guida cliniche migliora la situazione rendendone circa la metà esaustive sotto il profilo dei mezzi diagnostici. È quindi spesso necessario "adattare" LG cliniche alle **necessità del Laboratorio**, utilizzando in maniera sistematica e ragionata quanto disponibile per fornire raccomandazioni utili ai professionisti della Medicina di Laboratorio a risolvere concreti problemi giornalieri che consentono risultati e risposte efficaci nel percorso clinico del paziente. Si raccomanda di focalizzarsi, in questo caso, principalmente ad aspetti di **guidance** in tutte le fasi del *Total Testing Process* e, in particolare, di quelle fasi e di quei passaggi (fase preanalitica diversa dalla richiesta dell'esame; fase analitica; fase postanalitica interna al Laboratorio) trascurati dalle LG cliniche che si occupano prevalentemente di appropriatezza della richiesta di test diagnostici e del loro ruolo nel percorso diagnostico, di *rule in/rule out* e di *follow up*.
4. Per la valutazione delle LG/LGML già esistenti e **come guida per la costruzione delle LGML** di SIPMeL, si raccomanda di utilizzare lo strumento *Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE II)*⁸, una *check-list* di 23 item raggruppati in 6 aree principali (campo di applicazione e finalità; coinvolgimento degli stakeholder; rigore dello sviluppo; chiarezza e presentazione; applicabilità; indipendenza editoriale), strumento disponibile anche on line all'indirizzo <http://www.agreetrust.org> di *The AGREE Enterprise Website. Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE) Instrument*.
5. Per la ricerca delle "evidenze", si raccomanda di **ricercare SR già disponibili** (es. *The Cochrane Collaboration*) oppure **eseguire o commissionare SR** su più database elettronici (*PubMed, Scopus, Embase, Index Medicus, OVID database, e-mail alert, ecc.*), collezioni di

EBM (come *The Cochrane Collaboration* o *National Guidelines Clearinghouse*) e non trascurare la letteratura grigia (poster, atti, presentazioni *power-point*, ecc.), ponendo la domanda essenziale (es. metodo PICO) e valutando la qualità dello studio (es. metodo RAAMbo, metodi QUADAS o STARD per studi di accuratezza diagnostica). Per le eventuali **meta-analisi** si raccomanda di coinvolgere un esperto.

6. Per la produzione di raccomandazioni un tema centrale è **l'espressione della forza delle stesse e del livello di evidenza**. Un metodo oggi molto accreditato è il *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE)*⁹ presentato in una serie di lavori su BMJ dall'aprile del 2008 in poi (vi è un articolo specificamente dedicato alla diagnostica¹⁰) e accettato anche da WHO. Il metodo è molto utilizzato per le LG cliniche e, per quanto attiene al Laboratorio, per gli aspetti di utilizzo clinico (appropriatezza, effectiveness). Tuttavia, NACB⁴ non lo considera adatto per le raccomandazioni di laboratorio in quanto mancano lavori di alta evidenza come gli RCT; il rapporto con gli outcome è spazialmente e temporalmente distante; la qualità degli studi, anche di accuratezza diagnostica, riconosce molti bias (in primis di *blinding*); la maggior parte delle decisioni è presa per consenso (per definizione di bassa qualità di evidenza) e, d'altra parte, è (o dovrebbe essere) prevalente l'interesse e l'obiettivo di raccomandazioni pratiche di *guidance*, come sopra riportato. NACB adotta, quindi, le indicazioni, opportunamente modificate, di **US Preventive Services Task Force**¹¹. La **Forza delle Raccomandazioni** si articola in: **A** NACB raccomanda fortemente l'adozione in quanto vi è una buona evidenza (prove di efficacia) che così si migliorino gli esiti e i benefici superino decisamente i rischi; **B** NACB raccomanda l'adozione in quanto c'è almeno una discreta evidenza che così si migliorino gli esiti e i benefici superino i rischi; **C** NACB non raccomanda l'adozione perché ci sono prove di inefficacia o di rischi maggiori dei benefici; **I** NACB conclude che le evidenze sono insufficienti, di qualità scarsa o confliggenti e il rapporto benefici/rischi non è stabilito così che non possono essere definite raccomandazioni fondate. Il **Livello delle Evidenze** è così graduato: **I** Evidenze fondate su studi ben disegnati e ben condotti in popolazioni rappresentative; **II** evidenze sufficienti ma limitate in numero, qualità, consistenza degli studi individuali; generalizzabili nella pratica; o di natura indiretta; **III** Evidenze insufficienti per determinare effetti sugli esiti clinici per la limitatezza in numero o forza degli studi, debolezza di disegno o svolgimento, buchi nella catena delle evidenze o mancanza di informazioni. Si raccomanda di utilizzare GRADE per le LG rivolte in tutto o prevalentemente all'utilizzo clinico, e di preferire NACB per le LGML rivolte in tutto o prevalentemente alla *guidance* laboratoristica.

Processo di produzione di LGML

Su iniziativa del/dei GdS, o per stimolo della Presidenza/Giunta, il/i GdS autonomamente, in collaborazione tra loro (in particolare EBLM) e/o le Commissione Qualità e Formazione, adottano/adattano o producono LGML su specifici temi rilevanti per la Medicina di Laboratorio, garantendo trasparenza e assenza di conflitto di interessi, coinvolgimento multiprofessionale e multidisciplinare allargato agli stakeholder, verifica esterna, rispetto delle indicazioni del presente documento e della *check list* AGREE. Le LGML così preparate sono sottoposte all'approvazione del Consiglio Nazionale della Società, dopo verifica degli organi esecutivi e valutazione della Commissione Formazione. Dopo l'approvazione, esse sono presentate al Congresso Nazionale e/o ai Congressi Interregionali, pubblicate sulla Rivista della Società e messe a disposizione dei soci e degli interessati sul sito della SIPMeL, in un'area pubblica specificamente dedicata.

Bibliografia

1. Oosterhuis WP, Bruns DE, Watine J et al (2004) Evidence-based guidelines in laboratory medicine: principles and methods. *Clin Chem* 50:806-18.
2. Cappelletti P (2015) Linee Guida e SIPMeL. *Riv Ital Med Lab* 11:185-190.
3. IOM (2011) Clinical Practice Guidelines We Can Trust. R Graham, M Mancher, D Miller Wolman, S Greenfield, and E Steinberg Eds. Washington DC: The National Academies Press.
4. NACB (2014) Standard Operating Procedures for Preparing, Publishing and Revising National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines. Including Review and Approval of External Society/Organization Guidelines for Endorsement and Support by AACC/NACB.
https://www.aacc.org/~media/files/nacb/nacb_lmpg_sop_jan_2014.pdf?la=en
5. <http://www.g-i-n.net/working-groups/adaptation>
6. Shojania KG, Sampson M, Ansari MT et al (2007) How Quickly Do Systematic Reviews Go Out of Date? A Survival Analysis. *Ann Intern Med* 147:224-33.
7. Aakre KM, Langlois MR, Watine J et al (2013) Critical review of laboratory investigations in clinical practice guidelines: proposals for the description of investigation. *Clin Chem Lab Med* 51:1217-26.
8. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP et al (2010) AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ* 182:e839-42.
9. Guyatt GH Oxman AD, Vist GE et al (2008) GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 336:924-6.
10. Schunemann HJ, Oxman AD, Brozek J et al (2008) Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ* 336:1106e10.
11. <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/>