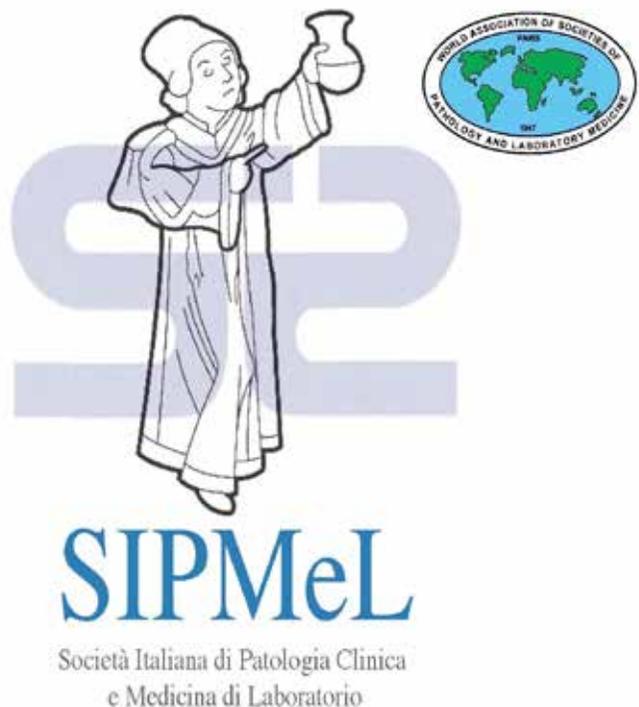


METODO GRADE PER LA STESURA DI LINEE GUIDA

INCONTRO ANNUALE 2017 GDS SIPMeL

**LINEE GUIDA: COSA FARE
SALERNO, 18.05.2017**



Renato Tozzoli

Laboratorio di Patologia Clinica

Azienda Ospedaliera S. Maria degli Angeli, Pordenone

LINEE GUIDA E SOCIETÀ SCIENTIFICHE



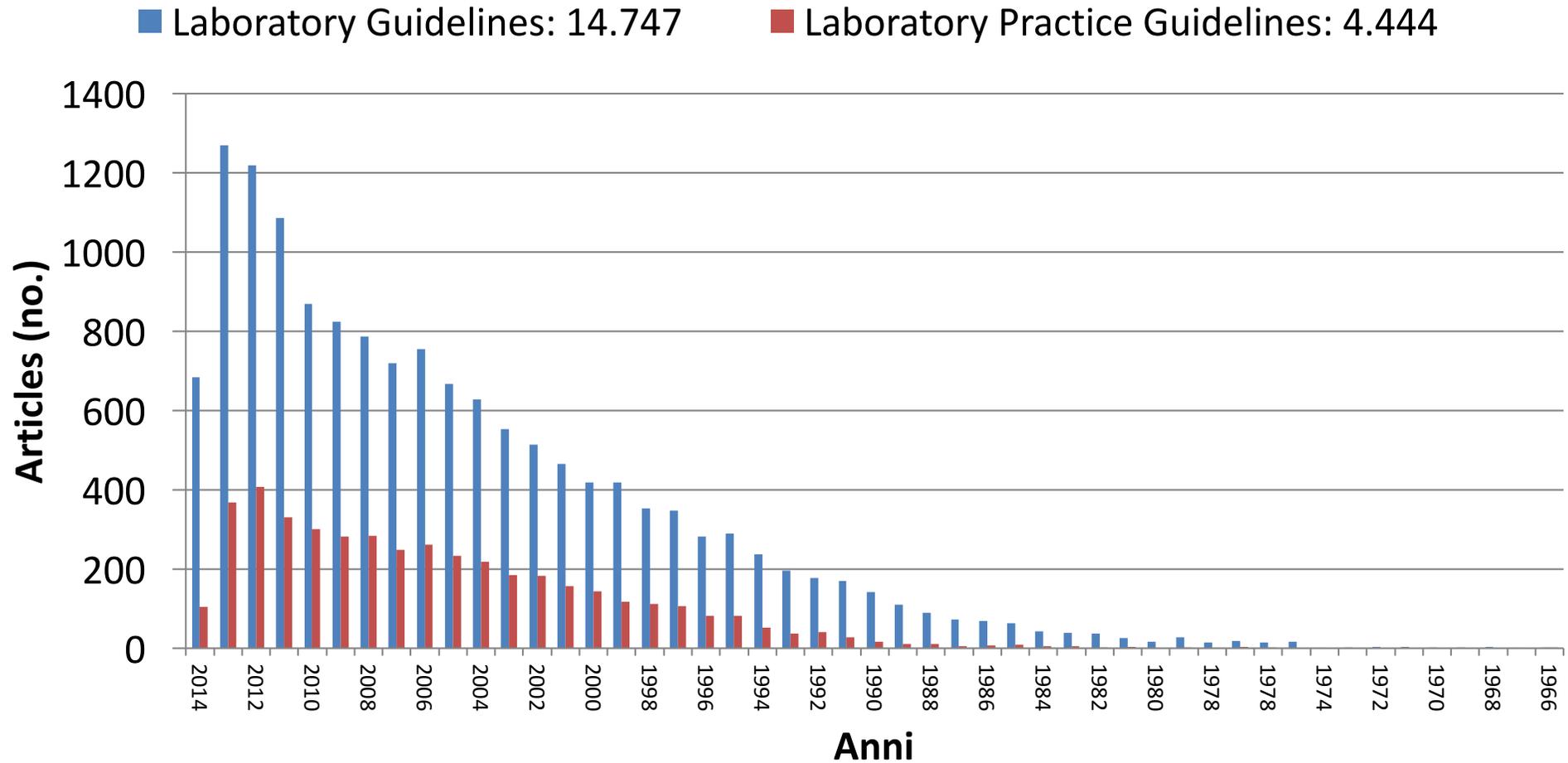
**6° CONVEGNO INTERREGIONALE SIMEL SUD
LINEE GUIDA IN MEDICINA DI LABORATORIO
SALERNO, 05.06.2014**



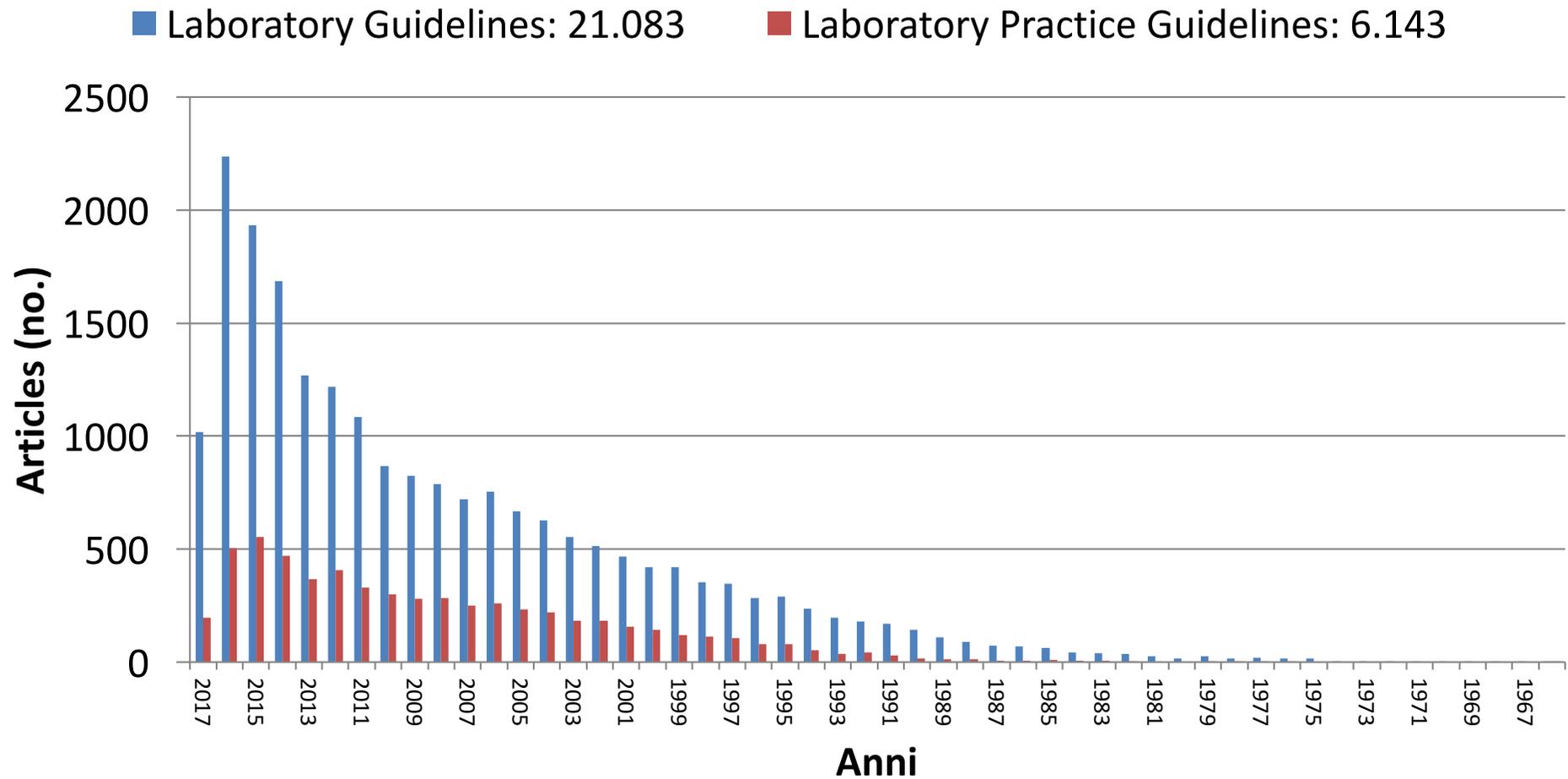
Renato Tozzoli

**Dipartimento di Medicina di Laboratorio
Azienda Ospedaliera S. Maria degli Angeli, Pordenone**

PubMed Laboratory Guidelines 2014-1966 (2014.05.31)



PubMed Laboratory Guidelines 2017-1966 (2017.05.15)



Linee guida (LG) come trasferimento di conoscenze

Fields MJ, Lohr KN. **Guidelines for clinical practice: from development to use.**

IoM, National Academy Press, 1992

➤ **Raccomandazioni**

- di comportamento **clinico (pre-analitico, analitico, post-analitico)**,
- elaborate secondo un processo di **revisione sistematica della letteratura e delle opinioni di esperti**,
- con lo scopo di aiutare i **medici (professionisti di laboratorio)** e i pazienti
- a decidere le **modalità assistenziali (operative)** più appropriate in **specifiche situazioni cliniche (diagnostiche)**

LG, protocolli, standard, profili di cura: definizioni e finalità

- **Linee guida**

Raccomandazioni di comportamento clinico-diagnostico

- **Protocolli**

Schemi predefiniti e vincolanti di comportamento diagnostico-terapeutico, spesso utilizzati nel corso di sperimentazioni

- **Standard**

Valori soglia (minimi o massimi) di un determinato indicatore o di frequenza di offerta di un certo servizio o di performance per un determinato intervento

- **Profili di cura o percorsi diagnostico-terapeutici**

I risultati degli adattamenti delle linee guida alle situazioni locali, con le loro specifiche caratteristiche organizzative e gestionali

Linee guida come trasferimento di conoscenze

Lavis JN, Robertson D, et al. Knowledge Transfer Study Group. MildBank Q 2003

- Qual è la conoscenza da trasmettere (il messaggio)
- A chi deve essere trasmessa la conoscenza (i destinatari)
- Chi deve trasmettere la conoscenza (il messaggero)
- In che modo deve avvenire il trasferimento (il processo e le infrastrutture comunicative)
- Quale effetto viene ottenuto dal trasferimento (la valutazione)

Guidelines and Mindlines

Le linee guida rappresentano lo strumento per assicurare il massimo grado di appropriatezza degli interventi, riducendo al minimo quella parte di variabilità delle decisioni clinico-diagnostiche, legata **alla carenza di conoscenze e alla soggettività (linee della mente)** nella definizione delle strategie assistenziali

I risultati attesi riguardano:

l'utenza, che ha la possibilità di essere maggiormente informata e consapevole dei ragionamenti scientifici a sostegno dei trattamenti o delle procedure attuate e ricevute;

le aziende sanitarie, che possono definire e ottimizzare i processi di cura e pianificare i propri investimenti;

i diversi livelli istituzionali (Stato, Regione), che possono ridurre le diseguaglianze nell'allocazione dei servizi, anche attraverso i processi di programmazione, e facilitare il monitoraggio e la valutazione delle qualità delle prestazioni erogate;

i professionisti, che hanno nelle linee guida uno strumento di educazione medica continua, ma anche di miglioramento del rapporto con i pazienti-esigenti-assistiti **e di tutela rispetto ai rischi medico-legali**

Raccomandazioni per la pratica clinica: Approcci

1. **Linee guida**
2. **Raccomandazioni definite con il metodo delle conferenze di consenso**
3. Raccomandazioni definite mediante un rapporto di technology assessment
4. Raccomandazioni definite con la metodologia della valutazione dell'appropriatezza

Requisiti e principi essenziali di una LG

- Orientamento ai risultati dell'assistenza (outcome)
- Le migliori prove (evidence) di efficacia disponibili (qualità delle informazioni: **livello di prova**)
- Importanza/rilevanza/fattibilità/priorità (**forza**)
- Multidisciplinarietà (specialisti, assistiti/pazienti)
- Flessibilità e adattabilità specifica locale
- Disponibilità di risorse
- Diffusione
- Implementazione
- Aggiornamento
- Valutazione

La ricerca delle prove di efficacia

- La ricerca di linee guida preesistenti
- La ricerca di revisioni sistematiche
- La ricerca di studi primari
 - Studi pubblicati su riviste scientifiche (base dati)

Base dati	Ente	Indirizzo web	Gratuità
Medline	National Library of Medicine	ncbi.nlm.nih.gov/pubmed	Si
EMBASE	Elsevier	embase.com	No
Cochrane Central Register of Controlled Trials	The Cochrane Collaboration	mrw.interscience.wiley.com	No

Livello di prova (LdP) e forza delle raccomandazioni (FdR)

- Livello di prova:
probabilità che le conoscenze siano derivate da studi pianificati e condotti in modo tale da produrre informazioni valide e prive di errori sistematici
- Forza della raccomandazione:
probabilità che l'applicazione nella pratica di una raccomandazione determini un miglioramento dello stato di salute dell'individuo o della popolazione, obiettivo della raccomandazione

Qualità delle prove e forza delle raccomandazioni: Grading

Schema	Livello	Forza
Canadian Task Force/United States Preventive Task Force (CTF-USPTF).	5: I, II-1, II-2, II-3, III	5: A,B,C,D,E
US Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ).	6: Ia, Ib, IIa, IIb, III, IV	3: A, B, C
Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)	8: 1++, 1+, 1-, 2++, 2+, 2-, 3, 4	4: A, B, C, D
Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM)	10: 1a, 1b, 1c, 2a, 2b, 2c, 3a, 3b, 4, 5	4: A, B, C, D
Centro per la valutazione dell'efficacia dell'assistenza sanitaria (CeVEAS)	6: I, II, III, IV, V, VI	5: A, B, C, D, E
American Heart Association (AHA)	5: I, II, IIa, IIb, III	3: A, B, C
American Society of Clinical Oncology (ASCO)	5: I, II, III, IV, V	4: A, B, C, D
Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE)	4: H, M, L, VL	2: W, S

GRADE

GRADE working group

International contributors (>500) with diversity in background – since year 2000

Developed a unifying, transparent and sensible system for grading the quality of evidence and developing recommendations

Over 100 organizations adopted or use GRADE

Courtesy by: **Holger Schünemann, Co-Chair of GRADE Working Group, Modena 2014 (modified)**



Suggested criteria for stating that the GRADE system was used (updated 2016-04)

The **certainty in the evidence** (also known as quality of evidence or confidence in the estimates) should be defined consistently with the definitions used by the GRADE Working Group.

Explicit consideration should be given to each of the GRADE domains for assessing the certainty in the evidence (although different terminology may be used)

The overall certainty in the evidence should be assessed for each important outcome using **four or three categories (such as high, moderate, low and/or very low)** and definitions for each category that are consistent with the definitions used by the GRADE Working Group.

Evidence summaries and evidence to decision criteria should be used as the basis for judgments about the certainty in the evidence and the strength of recommendations. Ideally, evidence profiles should be used to assess the certainty in the evidence and these should be based on systematic reviews. At a minimum, the evidence that was assessed and the methods that were used to identify and appraise that **evidence should be clearly described**.

Explicit consideration should be given to **each of the GRADE criteria for determining the direction and strength of a recommendation or decision**. Ideally, GRADE evidence to decision frameworks should be used to document the considered research evidence, additional considerations and judgments transparently.

The strength of recommendations should be assessed using two categories (**for or against an option**) and definitions for each category such as **strong and weak/conditional** that are consistent with the definitions used by the GRADE Working Group (although different terminology may be used), such as strong.



GRADE

Separation of judgments:

4 categories of quality of evidence:

- High
- Moderate
- Low
- Very Low

2 grades of strenght of recommendation

- Weak or strong (for or against an action)
 - balance of benefits and downsides
 - values and preferences
 - resource use
 - quality of evidence

15 GRADE Guidelines (2011-2013)

Courtesy by: **Holger Schünemann**
Co-Chair of GRADE Working Group
Modena, 2014 (modified)



Journal of Clinical Epidemiology 64 (2011) 389–382

Journal of
Clinical
Epidemiology

GRADE SERIES - GUEST EDITORS, SHARON STRAUS AND SASHA SHEPPERD

GRADE guidelines: A new series of articles in the
Journal of Clinical Epidemiology

Gordon H. Guyatt^{a,b,d}, Andrew D. Oxman^c, Holger J. Schünemann^{a,b},
Peter Tugwell^d, Andre Knottnerus^e

^aDepartment of Clinical Epidemiology and Biostatistics, McMaster University, Hamilton, Ontario L8N 3Z5, Canada
^bDepartment of Medicine, McMaster University, Hamilton, Ontario L8N 7Z5, Canada
^cNorwegian Knowledge Centre for the Health Services, PO Box 2004, St Olavs plass, 0110 Oslo, Norway
^dCentre for Global Health, Institute of Population Health, University of Ottawa, Ottawa, Ontario K1N 6N5, Canada
^eDepartment of General Practice, PO Box 616, 6200 MD Maastricht, The Netherlands

Accepted 29 September 2010

Le conferenze di consenso

- Strumento per raggiungere, attraverso un processo formale, un accordo tra diverse figure rispetto a questioni sanitarie particolarmente complesse e controverse
- Multidisciplinarietà e multiprofessionalità
- Punti di forza e di debolezza
- Caratteristiche del tema e del target

Criteria per la scelta della conferenza di consenso

Tema limitato, analizzato attraverso pochi quesiti principali: raccomandazioni redatte in 24 ore

Tema controverso, in particolare per quanto riguarda la qualità delle prove scientifiche

Scarse conoscenze sul tema

Necessità di fornire raccomandazioni di pratica clinica e di sviluppo della ricerca: GdS-AI Linee guida ANA

Iter della conferenza di consenso

- **Il promotore**
- Il comitato promotore
- **Il comitato tecnico-scientifico**
- Il panel giuria
- **Il comitato di scrittura**
- Gli esperti e i gruppi di lavoro
- Le funzioni organizzative (segreterie)
- **Documenti (preliminare e definitivo) di consenso**

SIPMeL, GdS e LG

- Raccomandazioni Societarie
- Raccomandazioni Intersocietarie
- Revisioni di raccomandazioni
- Valutazione critica di raccomandazioni proposte da altre Società e Gruppi

Le prime raccomandazioni societarie

- Tozzoli R, et al. Linee guida per la diagnosi e il monitoraggio delle malattie reumatiche autoimmuni. Med Lab 1999;7:124-32 – Riv Med Lab-JLM 2001;2(S1):77-83
- Cappelletti P, et al. Linee guida per il referto ematologico. Riv Med Lab-JLM 2002;3(S1):87-93
- Tonutti E, et al. Linee guida per la diagnosi di laboratorio ed istologica della malattia celiaca. RIMeL/IJLab 2005; 2: 110-22

Le più recenti raccomandazioni societarie

GRADE

Manoni F, et al. Linee guida per una procedura standardizzata della fase preanalitica. Esame chimico, morfologico e colturale delle urine. Riv Ital Med Lab 2011;7:25-35

D'Aurizio F, et al. Raccomandazioni pratiche per feocromocitoma e paraganglioma. Riv Ital Med Lab 2014;10:193-203

D'Aurizio F, et al. Raccomandazioni pratiche per la sindrome di Cushing. Riv Ital Med Lab 2015;11:122-49

Cinquanta L, et al. Linee guida per l'utilizzo dei test autanticorpali nella diagnosi e nel monitoraggio delle MRA. Riv Ital Med Lab 2015;11:205-24

D'Aurizio F, et al. Raccomandazioni pratiche per l'insufficienza surrenalica primaria. Riv Ital Med Lab 2016;12:234-42

Manoni F, et al. Linee guida per la fase analitica. Esame fisico, chimico e morfologico delle urine. Riv Ital Med Lab 2016. DOI 10.1007

Non GRADE

Porcelli B, Alessio MG, Villalta D, et al. Linee guida per la diagnosi di laboratorio e istologica della malattia celiaca. Riv Ital Med Lab 2015;11:76-95

Tonutti E, Bizzaro N, Morozzi G, et al. Il test ANA-reflex. Riv Ital Med Lab 2015;11:171-5

Le linee guida GRADE dei GdS SIPMeL

Per l'elaborazione di questa edizione, la valutazione della "qualità delle evidenze" e l'espressione della "forza delle raccomandazioni" sono state definite secondo il metodo GRADE (*Grading of Recommendation Assessment, Development and Evaluation*), frutto dell'attività avviata nel 2000 da un gruppo di lavoro internazionale che aveva come scopo la definizione di un metodo rigoroso ed esplicito per la produzione di raccomandazioni cliniche. Il documento è articolato in 18 raccomandazioni, suddivise in 4 sezioni; ognuna di esse è introdotta da un quesito clinico con scelta e valutazione formale degli *outcome* a esso correlati, seguito dalla valutazione sistematica della letteratura scientifica e della qualità delle prove reperite. La definizione formale della forza delle raccomandazioni, espressa come "forte" o "debole", è stata assegnata per consenso da tutti i membri del GdS-AI della SIPMeL. Questa revisione delle linee guida, nel for-

Raccomandazione. Il termine "autoanticorpi anti-nucleo" e il corrispettivo acronimo ANA non possono essere considerati tecnicamente corretti poiché non sono esaustivi dello spettro di tutti gli autoanticorpi riconosciuti. Dovrebbero perciò essere sostituiti da nuovi termini e acronimi, capaci di comprendere tutti gli autoanticorpi diretti nei confronti di qualsiasi epitopo e costituente cellulare rilevabile con le attuali procedure analitiche, per rendere i referti più comprensibili ed evitare errori interpretativi. Tuttavia l'acronimo ANA, a causa del suo uso consolidato e universalmente adottato, può continuare a essere utilizzato con la dicitura "ANA—anticorpi anti-antigeni intracellulari".

Qualità globale delle evidenze: moderata
Forza della raccomandazione: forte

Cinquanta L, et al, 2015

Livello delle prove di efficacia

Nell'attribuzione del livello delle prove di efficacia e del grado delle raccomandazioni, si è fatto riferimento ai principi adottati dal gruppo di lavoro del GRADE (*Grades of Recommendation Assessment, Development and Evaluation*) [13]: le raccomandazioni vengono distinte in forti o deboli sulla base di criteri espliciti e condivisi. Rispetto agli altri sistemi, l'aspetto caratterizzante del GRADE è che non si tratta di un metodo di valutazione automatica. In particolare, in questa LG è stata utilizzata una versione semplificata del GRADE, adottata a partire dal 2006 dall'*American College of Chest Physicians* [14]. Le prove di efficacia possono ricevere i seguenti livelli di qualità: Qualità elevata, Qualità moderata, Qualità scarsa.

Raccomandazioni Sono fortemente raccomandati:

- l'emissione di un referto adeguatamente commentato e mirato a rispondere al quesito inizialmente posto;
- la formulazione di un'indicazione diagnostica, utilizzando, per esempio, come gradazione (in senso crescente) della forza dell'associazione i termini: compatibile, suggestivo, indicativo;
- l'espressione di un criterio di idoneità analitica avvalorato dall'interazione con il medico curante e con il paziente;

Manoni F, et al, 2016

Recentemente una *Task Force*, selezionata dalla *Endocrine Society* (ES), che comprendeva componenti della *European Society of Endocrinology* e dell'*American Association for Clinical Chemistry*, ha preparato delle linee guida per la diagnosi e la terapia dell'ISP utilizzando il sistema GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation*) per determinare la forza delle raccomandazioni e la qualità delle evidenze. Raccomandazioni (livello di evidenza 1), suggerimenti (livello di evidenza 2) e differenti qualità di evidenza delle linee guida [7] facevano riferimento a precedenti articoli e revisioni sistematiche [8–10].

Raccomandazioni pratiche per la diagnosi di insufficienza surrenalica primaria

Utilizzando il sistema GRADE (*Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation*), le raccomandazioni sono state categorizzate in base alla forza (grado 1 e 2) e alla qualità delle prove secondo i livelli H (⊕⊕⊕⊕), M (⊕⊕⊕○), L (⊕⊕○○) e VL (⊕○○○) [80, 81].

Raccomandazione 1 CST o ICL o CSM, associati alla misura dell'ACTH, rappresentano il test di ingresso per la diagnosi di ISP (test combinato basale) (1/⊕⊕⊕⊕).

Raccomandazione 2 Rilevare un valore di PRC superiore all'LSR, associato a un valore basso-normale di PAC, suggerisce l'esecuzione del test combinato basale (2/⊕⊕○○).

D'Aurizio F, et al, 2016