

Livelli di Prova e Forza delle Raccomandazioni

*Un commento a proposito di **Evidence-based Guidelines in Laboratory Medicine: Principles and Methods***

di Wytze P. Oosterhuis et al. pubblicato a maggio su Clinical Chemistry 50:5; 806-818, 2004

Nel Manuale come produrre, diffondere e aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica del **Manuale Metodologico del progetto Progetto Nazionale Linee Guida**, pubblicato nel 2002 ed aggiornato nel maggio del 2004 (http://www.pnlg.it/doc/Manuale_PNLG.pdf), le raccomandazioni sono qualificate con un grado di Livello di Prova (LDP) e Forza delle raccomandazioni (FDR).

Livello di Prova e Forza delle Raccomandazioni sono espressi nel primo caso come numeri romani e nel secondo da lettere, come illustrato nel capitolo 8 dal titolo "sintesi del metodo adottato dal PNLG per la produzione di Linee Guida".

Il livello di prova si riferisce al tipo di studio dal quale è derivata l'informazione utilizzata e conseguentemente alla validità dell'informazione possibilmente priva di errori sistematici e metodologici.

La forza della raccomandazione si riferisce alla probabilità che l'applicazione alla pratica clinica determini un miglioramento dello stato di salute

I livelli di prova e la forza delle raccomandazioni possono essere così sintetizzati:

Livelli di prova

- I** Prove ottenute da più studi clinici controllati e/o revisioni sistematiche di studi randomizzati
- II** Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato
- III** Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi
- IV** Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso controllo o loro metanalisi
- V** Prove ottenute da studi di casistica "serie di casi" senza gruppo di controllo
- VI** Prove basate sull'opinione di esperti, o comitati di esperti come indicato in linee guida o consensus conference

Forza delle Raccomandazioni:

- A** Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II
- B** Si nutrono dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba essere sempre raccomandato ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata

- C** Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura od intervento
- D** L'esecuzione della procedura non è raccomandabile
- E** Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura

Tuttavia altre metodologie sono proposte e correntemente utilizzate nella formulazione di linee guida orientate al momento diagnostico in ambito internazionale.

E' questo il caso della prestigiosa National Academy of Clinical Biochemistry, la recente linea guida dell'American College of Cardiology/ American Heart Association/American Association of Clinical Chemistry con oggetto "**Biomarkers of acute coronary syndromes and heart failure**" presentata all'AACC di Los Angeles a Luglio del 2004, <http://www.nacb.org/lmpg/main.stm>, propone questa classificazione:

Indicazioni e forza delle raccomandazioni

- I** Condizioni per le quali ci sono evidenze e/o un consenso generale che una determinata procedura o trattamento è utile ed efficace
- II** Condizioni per le quali vi sono evidenze in contrasto e/o divergenze d'opinione relativamente l'utilità e/o efficacia di una procedura od un trattamento
 - II a** Il peso delle evidenze/opinioni appare in favore dell'efficacia/efficienza
 - II b** L'utilità/efficacia è di minore consistenza nelle evidenze/opinione
- III** Condizioni per le quali c'è evidenza e/o un generale consenso che le procedure/trattamento non è utile/efficace ed in alcuni casi può essere pericoloso

Peso delle evidenze

- A** Dati che derivano da studi clinici randomizzati che coinvolgono un largo numero di pazienti
- B** Dati che derivano da un numero limitato di studi che coinvolgono un piccolo numero di pazienti o da corrette analisi di studi non randomizzati o registri osservazionali
- C** Il consenso tra esperti è a base della raccomandazione

Come esempio dei diversi approcci al problema si possono citare le **National Clinical Guidelines for Type 2 Diabetes** formulate dal Royal College of General Practitioners, Effective Clinical Practice Unit, ScHAAR University of Sheffield, consultabili all'indirizzo:

<http://www.shef.ac.uk/guidelines/>

In questa linea guida, nella parte relativamente al metodo utilizzato nello sviluppo delle linee guida, la classificazione delle evidenze ed il grading delle raccomandazioni è il seguente:

Classificazione delle evidenze

- Ia** Evidenze da meta-analisi o trias controllati e randomizzati
- Ib** Evidenze da almeno un trial controllato e randomizzato
- IIa** Evidenze da almeno uno studio controllo non randomizzato
- IIb** Evidenze da almeno uno studio di altro disegno quasi sperimentale
- III** evidenze da uno studio descrittivo, come studio comparativo, studi di correlazione e studi caso controllo
- IV** evidenze prodotte da report di comitati di esperti od opinioni od esperienze di cliniche autorevoli

Grading delle raccomandazioni

- A** basate su evidenze di categoria I
- B** basate su evidenze di categoria II, o estrapolate da evidenze di categoria I
- C** basate su evidenze di categoria III o estrapolate da evidenze di categoria I o II
- D** basate su evidenze di categoria I, II o III

Se si valutano le raccomandazioni riportate nei vari capitoli di queste linee guida che hanno l'avvallo del prestigioso NICE, tutto quanto riguarda le raccomandazioni relative alle misure di laboratorio, come ad esempio l'HbA_{1c} la forza delle raccomandazioni è D, B mai A.

Quando viceversa si valutano le raccomandazioni relative all'uso dei farmaci utilizzati nel controllo glicemico nel paziente, molte delle raccomandazioni proposte sono classificate come A. Tutti i lavori su cui si fondano queste raccomandazioni A si basano sostanzialmente sulla misura dell'HbA_{1c} come indicatore di conduzione ottimale della terapia; l'emoglobina glicata è l'indicatore di esito della terapia!

Se ne può dedurre come il modello proposto è sicuramente studiato più per i trial farmacologici che per il test diagnostico ed è conseguentemente di difficile applicazione nel campo della Medicina di Laboratorio.

In **Evidence-based Guidelines in Laboratory Medicine: Principles and Methods** P. Oosterhuis et al. propongono un modello formalmente diverso forse metodologicamente più utile a definire i livelli di evidenza e le raccomandazioni per valutare una procedura diagnostica.

Qualità degli studi primari e revisioni sistematiche: rating del livello delle evidenze

- Ia** Metaanalisi o review sistematiche basate su più studi di livelli **Ib**
- Ib** Trial diagnostici or studi di esito di buona qualità
- II** Trial diagnostici or studi di esito di media qualità, numero insufficiente di pazienti, o altri trials (case-control, altri designi)
- III** Studi descrittivi, case report ed altri studi
- IV** Indicazioni di comitati, opinioni di esperti, e così di seguito (reviews non sistematiche etc.)

Rating della forza delle evidenze a supporto delle raccomandazioni nelle linee guida

- A** Supportati da almeno due studi di livello Ib o da una review di livelli Ia (“E’ stato dimostrato”)
- B** Supportate da almeno due studi indipendenti di livello II o estrapolazioni da studi di livelli I (“E’ plausibile”)
- C** Non supportati da adeguati studi di livello I o II (“indicazioni”)
- D** Indicazioni di esperti (“non ci sono prove”)

E’ doveroso considerare le specificità del test diagnostico quando lo si voglia valutare sia come livello di evidenza della pubblicazione scientifica esaminata sia come conseguente raccomandazione da inserire in una linea guida.

La proposta appare di grande interesse ed utilità per una valutazione EBLM del test diagnostico e presumibilmente sarà proposta dal Comitato IFCC sulla Evidence Based Laboratory Medicine per essere adottata in Medicina di Laboratorio.

(Tommaso Trenti, Dipartimento di Patologia Clinica, Ausl di Modena, t.trenti@ausl.mo.it)