

Università del Piemonte Orientale

Corso di Perfezionamento in
**EBM e metodologia delle revisioni sistematiche di studi
di efficacia**

Linee guida ed evidenza di efficacia



Three solutions

Clinical performance can keep up to date:

- 1 by learning how to practice evidence-based medicine ourselves.
- 2 by seeking and applying evidence-based medical summaries generated by others.
- 3 by accepting evidence-based practice protocols developed by our colleagues.

(EBM center - Oxford, 1998)



Caratteristiche

- Gli *studi primari* **producono l'evidenza** scientifica
 - Rispondono a quesiti specifici: *trattamento per condizione per outcome*
- Le *revisioni sistematiche* la **sintetizzano**
 - Rispondono a quesiti più allargati: *trattamento per outcome*
- Le *linee-guida* **trasferiscono l'evidenza** nella pratica medica
 - Rispondono a tutti i quesiti relativi a una singola *condizione* (generalmente prevenzione, diagnosi, cura, riabilitazione)

Cosa sono, oggi, le linee-guida?

- *raccomandazioni di comportamento clinico, elaborate mediante un processo di revisione sistematica della letteratura e delle opinioni di esperti, con lo scopo di aiutare i medici e i pazienti a decidere le modalità assistenziali più appropriate in specifiche situazioni cliniche* (Institute of Medicine)
- **basate sulle migliori prove di efficacia esistenti**
- elaborate con **metodologia esplicita**
- da gruppi multidisciplinari
- dotate di una **gradazione**
- **peer reviewed**
- aggiornate in continuo (data di scadenza)

I REQUISITI PER LO SVILUPPO E L'APPLICABILITÀ DI UNA LINEA GUIDA *EVIDENCE-BASED*

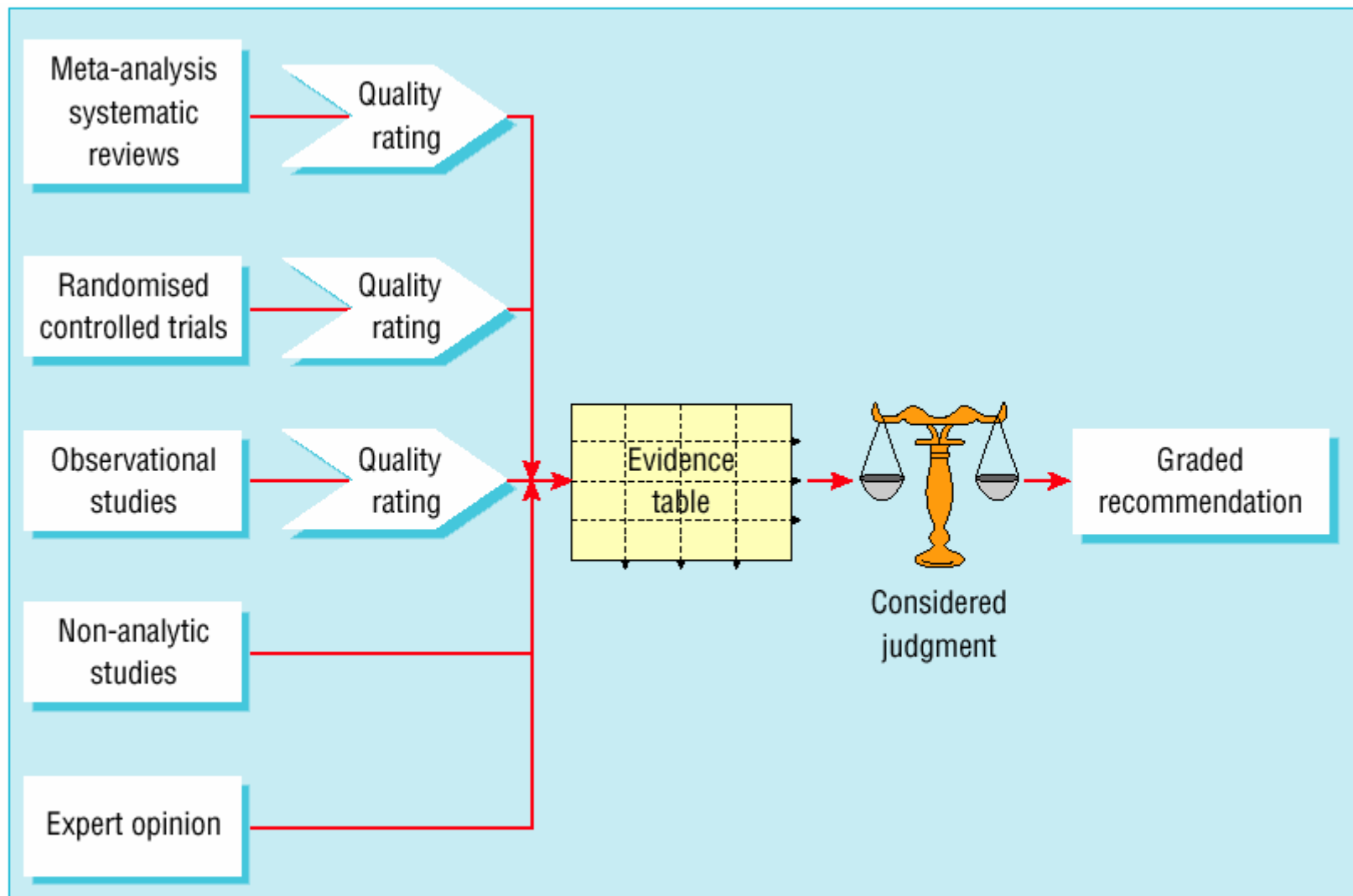
1. Una linea guida per la pratica clinica dovrebbe basarsi sulle migliori prove scientifiche disponibili e includere una dichiarazione esplicita sulla **qualità delle informazioni** utilizzate (*Levels of evidence*) e **importanza/rilevanza/fattibilità/priorità** della loro implementazione (*Strenght of recommendation*).
2. Il metodo usato per sintetizzare le informazioni deve essere quello delle **revisioni sistematiche** (da aggiornare se già disponibili o da avviare *ex novo* se non disponibili) o dell'aggiornamento di linee guida basate su prove di efficacia già prodotte da altri gruppi o agenzie.
3. Il processo di sviluppo di una linea guida deve essere **multidisciplinare** e dovrebbe includere anche rappresentanti dei cittadini/pazienti. Il coinvolgimento multidisciplinare di tutti gli operatori sanitari, di esperti metodologi e di cittadini/pazienti migliora la qualità delle linee guida, poiché la condivisione favorisce la sua adozione nella pratica.
4. Una linea guida dovrebbe **esplicitare le alternative** di trattamento e i loro effetti sugli esiti.
5. Una linea guida dovrebbe essere **flessibile e adattabile** alle mutevoli condizioni locali. Dovrebbe includere le prove relative a differenti popolazioni target e diversi contesti geografici e clinici, considerare i costi e prevedere gli aggiustamenti a differenti sistemi di valori e preferenze dei pazienti.
6. Nel produrre una linea guida dovrebbero essere esplicitati i possibili **indicatori di monitoraggio** utili a valutare l'effettiva applicazione.
7. Una linea guida dovrebbe essere **aggiornata** con regolarità per evitare che le raccomandazioni divengano obsolete.
8. Una linea guida dovrebbe essere **chiara**, dotata di una struttura semplice e di un linguaggio comprensibile, esplicitando in modo inequivocabile i punti ritenuti fondamentali e le aree di incertezza.

Produttori di LG

- Due livelli
 - Produzione a partire da studi primari (RCT) o secondari (rassegne sistematiche)
 - Ministeri della Sanità
 - Agenzie di *Technology Assessment*
 - Agenzie centrali di produzione di LG
 - Società scientifiche
 - Traduzione e adattamento di LG già esistenti
 - ASL
 - Ospedali
 - Regioni
 - (Oltre a quelle precedenti)

Tappe della produzione di una LG

1. Scelta del problema di salute
2. Lista dei quesiti
3. Overview e revisioni sistematiche
4. Quality appraisal
5. Sintesi dell'evidenza
6. Elaborazione di una prima bozza di raccomandazioni
7. Riunione del gruppo multidisciplinare
8. Validazione raccomandazioni, elaborazione raccomandazioni basate su esperti
9. Gradazione
10. Elaborazione strategie di implementazione
11. Stesura testo



Overview of the process for developing and grading guideline recommendations

Strumenti complementari per il trasferimento (Governo clinico)

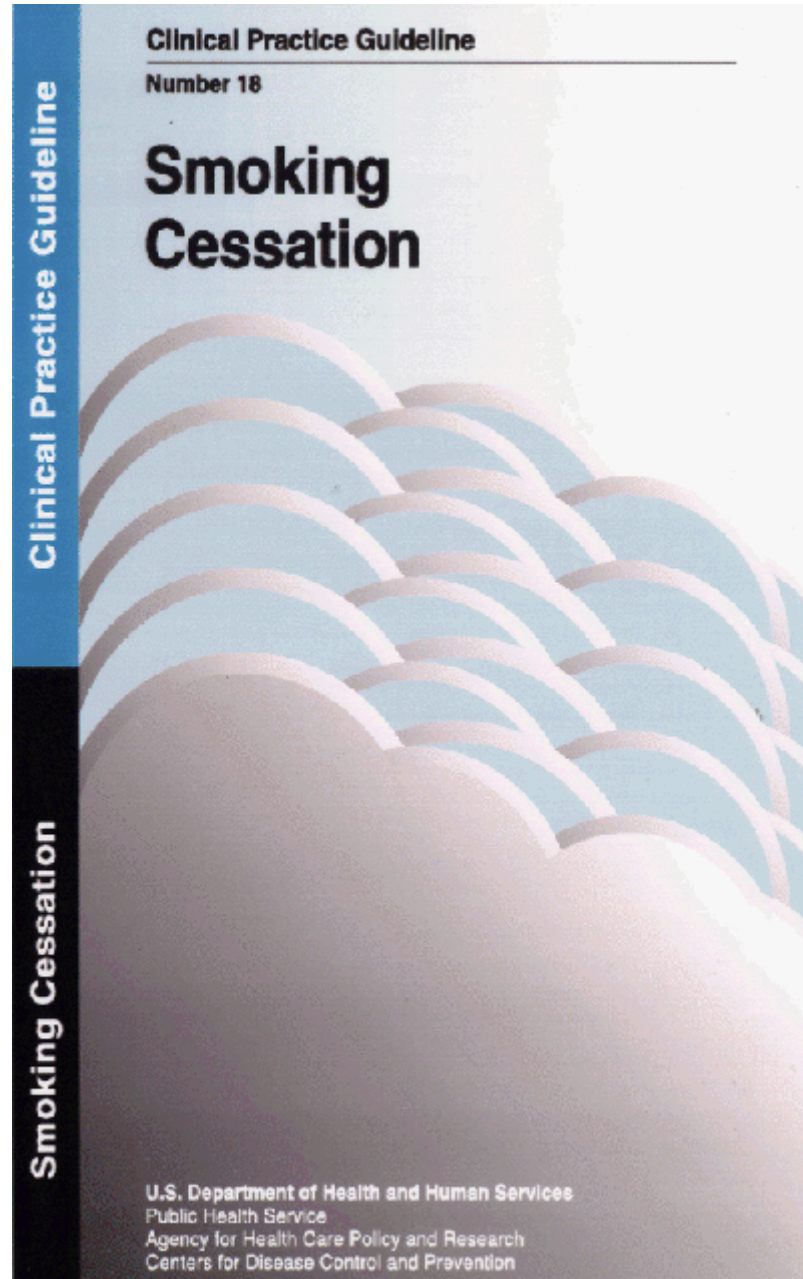
- Protocolli diagnostico-terapeutici
- Profili di cura (clinical pathways)
-

Strumenti alternativi

- Rappresentanti farmaceutici

Alternative per l'elaborazione di raccomandazioni cliniche

- *Conferenze di consenso*
 - Elaborazione di raccomandazioni da parte di una giuria dopo consultazione di esperti che hanno l'incarico di valutare le prove disponibili
- *Valutazioni di appropriatezza delle pratiche*
 - Definizione di appropriato/non appropriato data a pratiche mediche da un panel di esperti
- *Technology assessment*
 - consiste nella valutazione di benefici, rischi e costi (clinici, sociali, economici, di sistema) del trasferimento delle tecnologie sanitarie nella pratica clinica. Mira a fornire ai decisori della sanità le informazioni necessarie per fare scelte appropriate sul piano dell'efficienza allocativa.



Agency for Health
Care Policy and
Research (AHCPR)

Smoking cessation
guideline

AHCPR - Clinical practice guideline # 18

Smoking Cessation

- **1. Overview**
- Organization of the Guideline and Other Products
- Guideline Development Methodology
 - Guideline Development Process
 - Search and Review of the Literature
 - Inclusion Criteria / Selection of Evidence.
 - Preparation of Evidence Tables / Analysis of Treatment Effect.
 - Outcome Data.
 - Meta-Analytic Techniques
 - Methodology and Limitations.
 - **Strength of Evidence**
 - Interpretation of Meta-Analysis Results
 - Caveats to Recommendation Use
 - External Review of the Guideline

Strenght of evidence

- A. Multiple well-designed randomized clinical trials, directly relevant to the recommendation, yielded a consistent pattern of findings.
- B. Some evidence from randomized clinical trials supported the recommendation, but the scientific support was not optimal.
- C. Important clinical situations where the panel achieved consensus on the recommendation in the absence of relevant randomized controlled trials.

- **2. Recommendations for Three Target Audiences**

- Primary Care Clinicians

- Training Clinicians To Intervene With Their Patients Who Smoke
- Recommendations for Primary Care Clinicians

- Tobacco Cessation Specialists and Programs

- Recommendations for Tobacco Cessation Specialists and Programs

- Health Care Administrators, Insurers, and Purchasers

- Cost-Effectiveness of Smoking Cessation Interventions
- Recommendations for Health Care Administrators, Insurers, and Purchasers

- **3. Evidence**

- Screen for Tobacco Use
- Advice To Quit Smoking
- Specialized Assessment
- Interventions
 - Type of Clinician
 - Treatment Formats
 - Efficacy of Self-Help Treatment Alone
 - Intensity of Person-to-Person Clinical Intervention
 - Content of Smoking Cessation Interventions
 - Person-to-Person Treatment: Duration and Number of Sessions
 - Smoking Cessation Pharmacotherapy
 - Transdermal Nicotine / Nicotine Gum / Other Nicotine Replacements
 - Over-the-Counter Nicotine Replacement Therapy.
 - Clonidine / Antidepressants / Anxiolytics/Benzodiazepines
 - Silver Acetate.
- Followup Assessment and Procedures
- Reimbursement for Smoking Cessation Treatment

Advice To Quit Smoking

- **Recommendation: All *physicians* should strongly advise every patient who smokes to quit because evidence shows that physician advice to quit smoking increases abstinence rates. (Strength of Evidence = A)**
- **Recommendation: All *clinicians* should strongly advise their patients who use tobacco to quit. Although studies have not independently addressed the impact of advice to quit by all types of nonphysician clinicians, it is reasonable to believe that such advice is effective in increasing their patients' long-term quit rates. (Strength of Evidence = B)**

Table 11. Meta-analysis: Efficacy of and estimated abstinence rates for advice to quit by a physician (n = 7 studies)

Advice	Number of arms	Estimated odds ratio (95% C.I.)	Estimated abstinence rate (95% C.I.)
No advice to quit (reference group)	9	1.0	7.9
Physician advice to quit	10	1.3 (1.1-1.6)	10.2 (8.5-12.0)

Intensity of Clinical Interventions

- **Recommendation: Minimal interventions lasting less than 3 minutes increase abstinence rates. Every tobacco user should be offered at least a minimal intervention. (Strength of Evidence = A)**
- **Recommendation: There is a strong dose-response relation between the session length of person-to-person contact and successful treatment outcomes. Intensive interventions are more effective than less intensive interventions and should be used whenever possible. (Strength of Evidence = A)**

Table 12. Meta-analysis: Efficacy of and estimated abstinence rates for various intensity levels of person-to-person contact (n = 43 studies)

Level of contact	Number of arms	Estimated odds ratio (95% C.I.)	Estimated abstinence rate (95% C.I.)
No contact	30	1.0	10.9
Minimal counseling (< 3 minutes)	19	1.3 (1.01, 1.6)	13.4 (10.9, 16.1)
Low intensity counseling (3 – 10 minutes)	16	1.6 (1.2, 2.0)	16.0 (12.8, 19.2)
Higher intensity counseling (> 10 minutes)	55	2.3 (2.0, 2.7)	22.1 (19.4, 24.7)

Formats of Psychosocial Treatments

- **Recommendation: Proactive telephone counseling, group counseling, and individual counseling formats are effective and should be used in smoking cessation interventions. (Strength of Evidence = A)**
- **Recommendation: Smoking cessation interventions that are delivered in multiple formats increase abstinence rates and should be encouraged. (Strength of Evidence = A)**

Table 17. Meta-analysis: Efficacy of and estimated abstinence rates for various types of format (n = 58 studies)

Format	Number of arms	Estimated odds ratio (95% C.I.)	Estimated abstinence rate (95% C.I.)
No format	20	1.0	10.8
Self-help	93	1.2 (1.02, 1.3)	12.3 (10.9, 13.6)
Proactive telephone counseling	26	1.2 (1.1, 1.4)	13.1 (11.4, 14.8)
Group counseling	52	1.3 (1.1, 1.6)	13.9 (11.6, 16.1)
Individual counseling	67	1.7 (1.4, 2.0)	16.8 (14.7, 19.1)

Bupropion SR (Sustained Release Bupropion)

- **Recommendation: Bupropion SR is an efficacious smoking cessation treatment that patients should be encouraged to use. (Strength of Evidence = A)**

Table 25. Meta-analysis: Efficacy of and estimated abstinence rates for bupropion SR (n = 2 studies)

Pharmacotherapy	Number of arms	Estimated odds ratio (95% C.I.)	Estimated abstinence rate (95% C.I.)
Placebo	2	1.0	17.3
Bupropion SR	4	2.1 (1.5, 3.0)	30.5 (23.2, 37.8)

Nicotine replacement

- **Recommendation: Nicotine gum, patch, nasal spray are efficacious smoking cessation treatments that patients should be encouraged to use. (Strength of Evidence = A)**
- **Recommendation: Clinicians should offer 4 mg rather than 2 mg nicotine gum to highly dependent smokers. (Strength of Evidence = B)**

Table 26. Meta-analysis: Efficacy of and estimated abstinence rates for 2 mg nicotine gum (n = 13 studies)

Pharmacotherapy	Number of arms	Estimated odds ratio (95% C.I.)	Estimated abstinence rate (95% C.I.)
Placebo	16	1.0	17.1
Nicotine gum	18	1.5 (1.3, 1.8)	23.7 (20.6, 26.7)

Table 27. Meta-analysis: Efficacy of and estimated abstinence rates for nicotine inhaler (n = 4 studies)

Pharmacotherapy	Number of arms	Estimated odds ratio (95% C.I.)	Estimated abstinence rate (95% C.I.)
Placebo	4	1.0	10.5
Nicotine inhaler	4	2.5 (1.7, 3.6)	22.8 (16.4, 29.2)

Table 28. Meta-analysis: Efficacy of and estimated abstinence rates for nicotine nasal spray (n = 3 studies)

Pharmacotherapy	Number of arms	Estimated odds ratio (95% C.I.)	Estimated abstinence rate (95% C.I.)
Placebo	3	1.0	13.9
Nicotine nasal spray	3	2.7 (1.8, 4.1)	30.5 (21.8, 39.2)

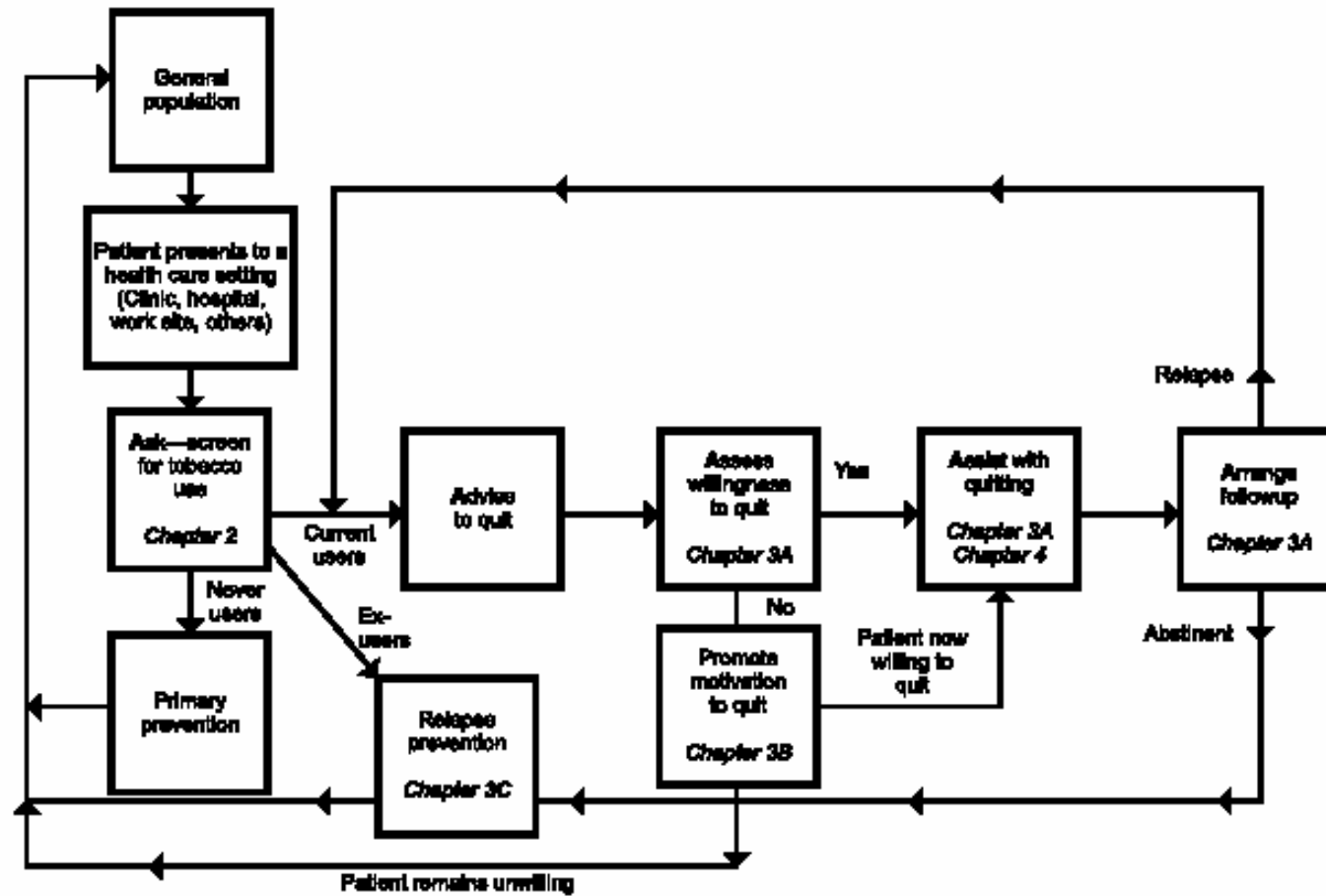
Organizzazione dell'intervento raccomandato

Table 3. The "5 A's" for brief intervention

Ask about tobacco use.	Identify and document tobacco use status for every patient at every visit. (Brief Strategy A1)
Advise to quit.	In a clear, strong and personalized manner urge every tobacco user to quit. (Brief Strategy A2)
Assess willingness to make a quit attempt.	Is the tobacco user willing to make a quit attempt at this time? (Brief Strategy A3)
Assist in quit attempt.	For the patient willing to make a quit attempt, use counseling and pharmacotherapy to help him or her quit. (Brief Strategy A4)
Arrange followup.	Schedule followup contact, preferably within the first week after the quit date. (Brief Strategy A5)

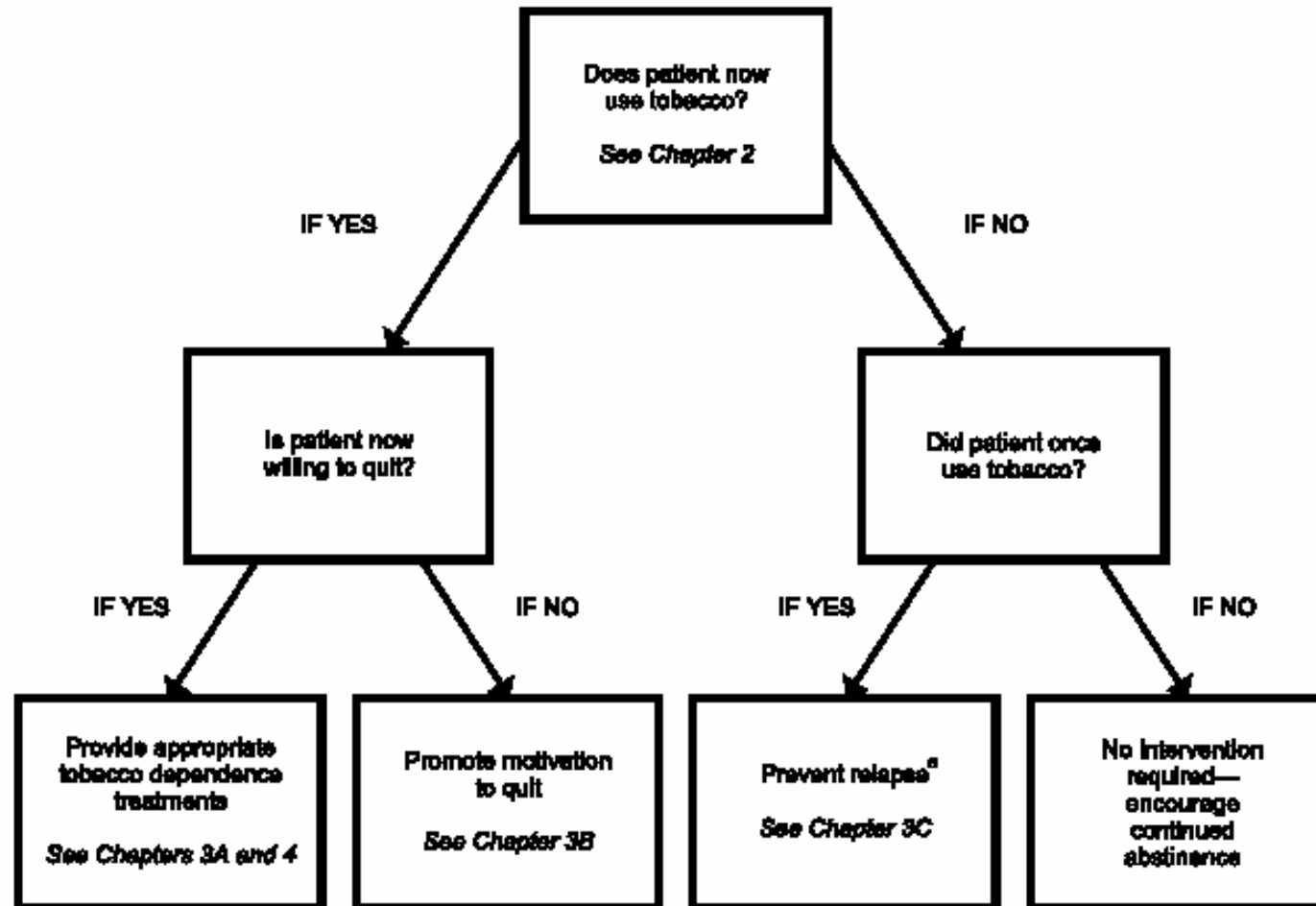
a livello di popolazione ...

Figure 2. Model for treatment of tobacco use and dependence



...e a livello individuale

Figure 3. Algorithm for treating tobacco use



^a Relapse prevention interventions are not necessary in the case of the adult who has not used tobacco for many years.

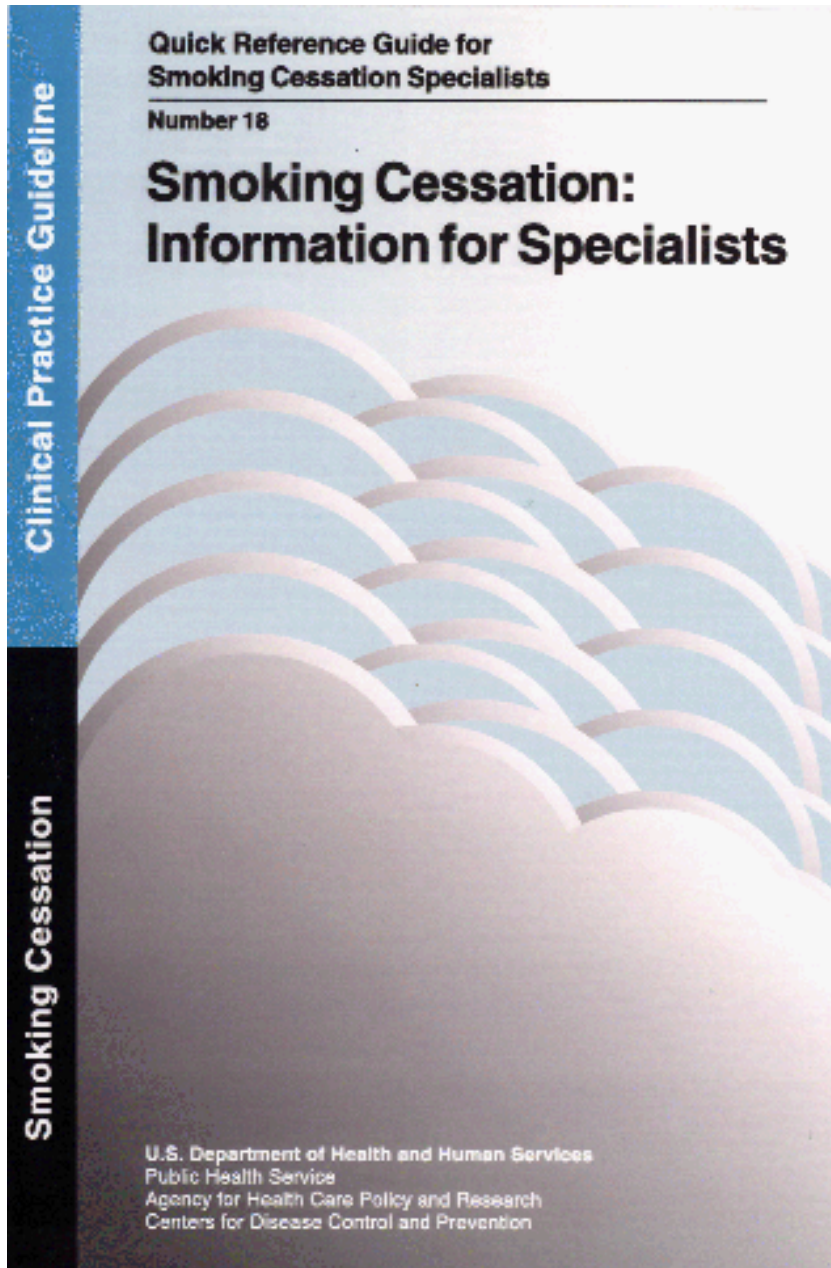
- **4. Promoting the Motivation To Quit and Preventing Relapse**

- Promoting the Motivation To Quit
- Relapse Prevention

- **5. Special Populations and Topics**

- Gender
- Racial and Ethnic Minorities
- Pregnancy
- Hospitalized Smokers
- Smokers With Psychiatric Comorbidity
- Weight Gain After Smoking Cessation
- Smokeless Tobacco Use
- Children and Adolescents: Primary Prevention of Tobacco Addiction

- References
- Glossary
- Contributors
 - Smoking Cessation Guideline Panel
 - Consultants
 - Project Staff
 - Additional Project Staff
 - Federal Liaisons
 - Canadian Government Liaison
 - Article Reviewers
 - AHCPR Staff
 - Contract Support
 - Peer Reviewers
- Annexes
 - Strategies for the Primary Care Physician
 - Strategies for the Tobacco Cessation Specialist
 - Strategies for Health Care Administrators, Insurers, and Purchasers
 - General Strategies



Quick Reference Guide for
Smoking Cessation Specialists

Number 18

Smoking Cessation: Information for Specialists

Clinical Practice Guideline

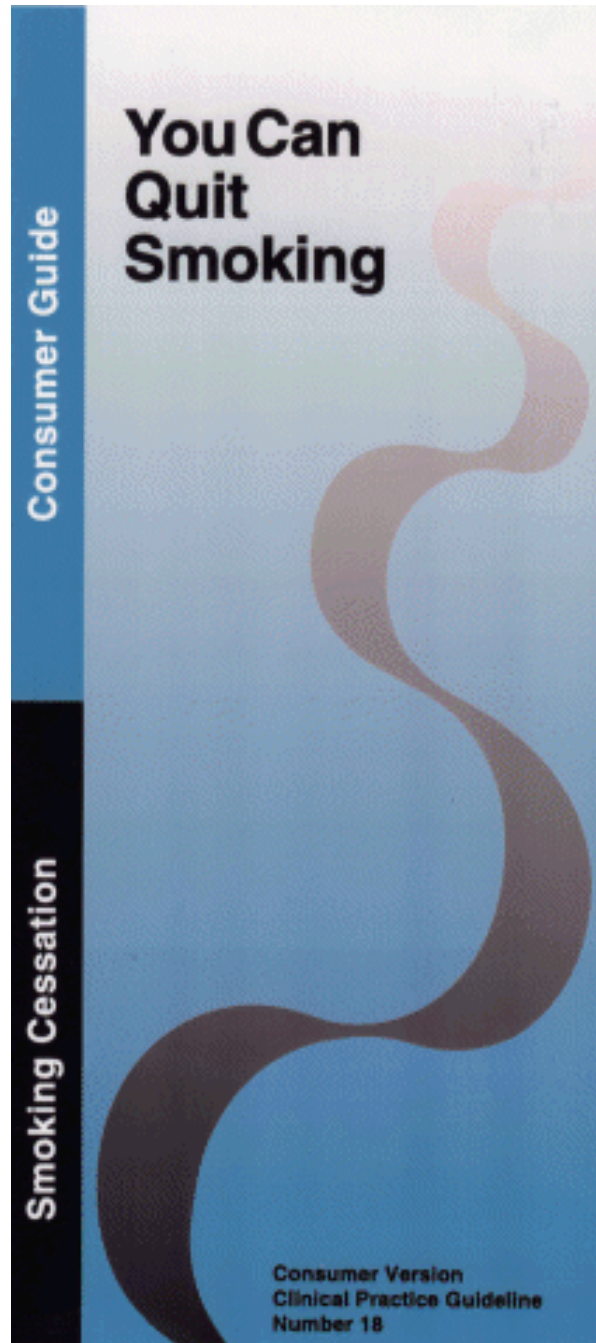
Smoking Cessation

U.S. Department of Health and Human Services
Public Health Service
Agency for Health Care Policy and Research
Centers for Disease Control and Prevention

AHCPR

Smoking cessation
guideline

Versione per gli
specialisti



AHCPR

Smoking cessation
guideline

Versione per gli
utenti

Guía para el público

**Si quiere,
puede
dejar
de fumar**

Dejar de fumar

Version para el público
Guía de práctica clínica
Número 18

AHCPR

Smoking cessation
guideline

Versione per gli
utenti (lingua spagnola)

Una Linea Guida italiana

Cessazione del fumo di tabacco

Linee-guida clinico organizzative per la Regione
Piemonte

LG di Sanità Pubblica

www.oed.piemonte.it



Cessazione del fumo di tabacco

Linee-guida clinico organizzative per la Regione Piemonte

- Basate sulle 18 LG elaborate fino ad ora

1	Introduzione al documento	5
2	Strategie e organizzazione	16
2.1	<i>Interventi di popolazione e misure di policy</i>	16
2.2	<i>Primo contatto del fumatore con il servizio sanitario</i>	26
<u>2.3</u>	<i>Il percorso di presa in carico del fumatore</i>	28
2.4	<i>Gli operatori di medicina generale e pediatria di base</i>	29
2.5	<i>I centri per il trattamento del tabagismo</i>	34
3	Gli Interventi	38
3.1	<i>ASK = chiedere al soggetto se fuma</i>	38
3.2	<i>ADVISE = informare sugli effetti del fumo e raccomandare di smettere</i>	38
3.3	<i>ASSESS = definire le caratteristiche del soggetto</i>	39
3.4	<i>ASSIST = stabilire un percorso terapeutico per la cessazione</i>	41
3.5	<i>ARRANGE FOLLOW UP = attuare interventi per prevenire la ricaduta</i>	49
4	Categorie particolari di utenti	52
4.1	<i>Donne gravide e famiglie libere dal fumo</i>	52
4.2	<i>Adolescenti</i>	53
4.3	<i>Stranieri afferenti ai Centri ISI</i>	54
4.4	<i>Soggetti ricoverati e/o portatori di altre patologie</i>	54
4.5	<i>Fumatori con patologie psichiatriche</i>	56
4.6	<i>Fumatori con dipendenza da altre sostanze</i>	56
4.7	<i>Detenuti</i>	57
5	Strategie per l'implementazione, l'assicurazione di qualità e la valutazione di queste Linee guida	58
6	Strumenti	65

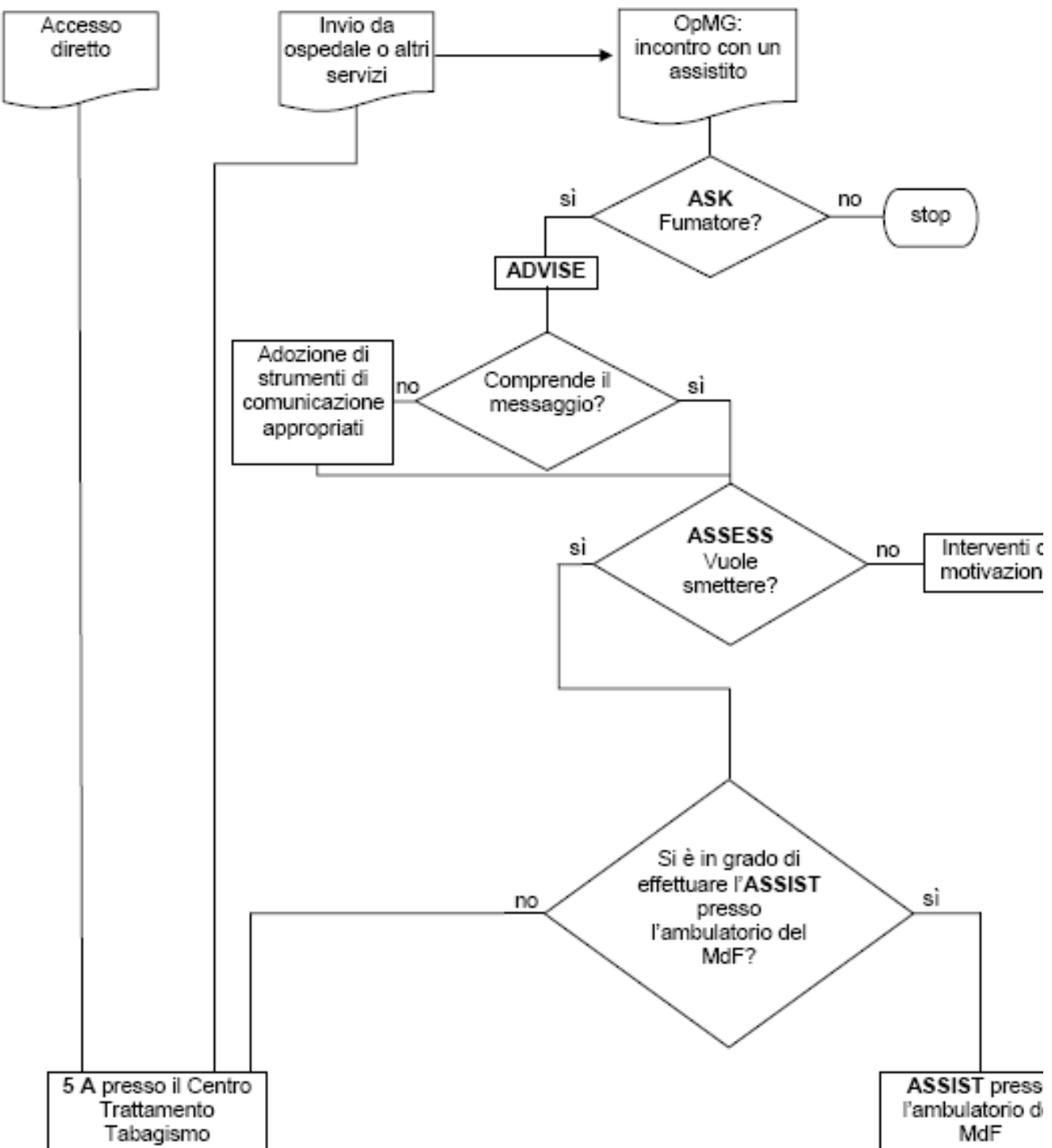
Interventi di popolazione e misure di policy

2	Gli interventi di popolazione per la cessazione del tabagismo devono integrare gli interventi clinici accompagnando il loro sviluppo	13	
4	Gli interventi di cessazione dovrebbero essere esplicitamente progettati per raggiungere prioritariamente i gruppi sociali svantaggiati	13	
7	Una campagna di mass-media, mirata a motivare alla cessazione attraverso la de-normalizzazione del fumo di tabacco e ad informare sui percorsi di cessazione, dovrebbe supportare ogni programma regionale di cessazione	15	
8	L'amministrazione regionale dovrebbe stipulare accordi con una o più quit-lines nazionali al fine di integrarle nel programma regionale di cessazione.	16	
9	Tutti gli operatori coinvolti nella gestione di programmi di cessazione del tabagismo dovrebbero ricevere una formazione specifica	16	
10	I Corsi di Laurea in Medicina e quelli per le professioni sanitarie dovrebbero prevedere dei Crediti Formativi Universitari (CFU) dedicati al tabagismo e al suo trattamento	17	
16	L'Amministrazione regionale dovrebbe includere fra i LEA regionali gli interventi di cessazione raccomandati da questa linea-guida	19	
17	I MdF impegnati in interventi di cessazione e i Centri per il trattamento del tabagismo dovrebbero poter distribuire direttamente i farmaci per la cessazione	20	
18	L'Amministrazione regionale dovrebbe negoziare con lo Stato l'inserimento dell'addizionale sui tabacchi fra i componenti dell'autonomia tributaria regionale in coerenza con la riforma del Titolo V della costituzione.	21	
19	L'eventuale gettito derivante dall'addizionale sui tabacchi dovrebbe essere destinato ai programmi di prevenzione/cessazione del tabagismo	21	

Primo contatto del fumatore con il servizio sanitario

20	Tutti fumatori che vengano a contatto con il Servizio Sanitario Regionale (SSR) o con strutture private ad esso convenzionate devono ricevere informazioni appropriate sulle opportunità di trattamento e sulle sedi ad esso deputate.	22	
21	In tutte le strutture di primo contatto del SSR devono essere presenti in evidenza materiali per la promozione della cessazione, che includano informazioni sui servizi a ciò preposti	22	
22	I professionisti del SSR, o di strutture private ad esso convenzionate, che intrattengono contatti regolari con fumatori (per esempio farmacisti, dentisti, medici e infermieri degli ambulatori), dovrebbero informarsi sull'uso di tabacco da parte dei pazienti e suggerire ai fumatori di smettere.	22	
23	Tutti gli operatori sanitari e di primo contatto con il pubblico del SSR dovrebbero ricevere una formazione adeguata al loro ruolo nel percorso di cessazione.	23	

Flow-chart del percorso di presa in carico del fumatore



Gli operatori di medicina generale e pediatria di base

24	L'integrazione organizzativa tra l'intervento generalista (MdF) e l'intervento specialistico (CTT) deve basarsi sulle caratteristiche del territorio, così da garantire la maggior probabilità di accesso agli interventi	24	
25	Per tutti i pazienti l'operatore di medicina generale o il pediatra di libera scelta dovrebbero farsi sempre carico delle prime 3A	25	
26	Il medico di famiglia o il pediatra di libera scelta dovrebbero farsi carico del percorso di trattamento del tabagismo (assist) presso il proprio ambulatorio o presso un CTT.	25	
27	Particolare attenzione deve essere posta al controllo del tabagismo nelle strutture del SSR, in particolar modo negli studi di medicina generale.	26	
28	All'interno del servizio di medicina generale e di pediatria di base l'infermiere può seguire l'iter di cura del paziente e collaborare alle decisioni terapeutiche.	29	
29	Il Servizio Sanitario Regionale deve garantire ed incentivare tutte quelle forme di organizzazione della medicina di base che possono facilitare le attività per la disassuefazione.	29	
30	Un sistema di richiami mnemonici dovrebbe essere adottato dagli operatori coinvolti nella gestione di programmi di cessazione	30	
31	L'informazione circa lo stato di fumatore di tutti i pazienti, gli interventi effettuati o prescritti ed i loro esiti devono essere registrati nella cartella clinica individuale	30	
32	Nell'ambulatorio del Medico di Famiglia dovrebbero essere a disposizione dei pazienti dei materiali di auto-aiuto	30	

I centri per il trattamento del tabagismo

33	I centri per il trattamento del tabagismo (siano essi pubblici o privati) devono offrire tutte le tipologie di valutazione e assistenza per la cessazione al fumo che abbiano basi scientifiche accertate, secondo le necessità dell'utente.	31	
34	I centri per il trattamento del tabagismo devono assicurare una apertura di 5 giorni settimanali, in almeno due fasce orarie giornaliere	31	
35	Tutti i CTT dovrebbero essere composti almeno da un medico, un infermiere e uno psicologo (o altra figura dotata di laurea sanitaria o di educatore professionale) adeguatamente formati sul tabagismo	32	
36	Nelle aree in cui una parte consistente della popolazione risiede lontano da un CTT, l'Azienda Sanitaria dovrebbe adottare soluzioni organizzative che facilitino l'accesso	33	
37	L'informazione circa lo stato di fumatore di tutti i pazienti che accedono al CTT, gli interventi effettuati o prescritti ed i loro esiti a breve termine devono essere registrati nella cartella clinica individuale	34	

Alcuni aspetti delle LG in maggior dettaglio

1. La scelta del problema di salute
2. La definizione della forza della raccomandazione
3. La valutazione della qualità di una LG
4. La ricerca di linee guida su Internet

Priorità per l'elaborazione

- Modello epidemiologico
 - Basato sulla dimensione del problema di salute
 - Tassi di incidenza, mortalità o sopravvivenza
- Modello della richiesta
 - Basato sulla richiesta da parte dei professionisti
 - Distorto da fattori esterni (industria, mass media..)
- Modello della disponibilità di prove di efficacia
 - Ma l'assenza di prove aumenta il bisogno
- Modello economico
 - Aree di maggiore variabilità negli interventi
 - Aree di maggiore spreco

Scelta del problema di salute della linee-guida

Table 1.1 Types of clinical and public health questions, ideal study types and major appraisal issues

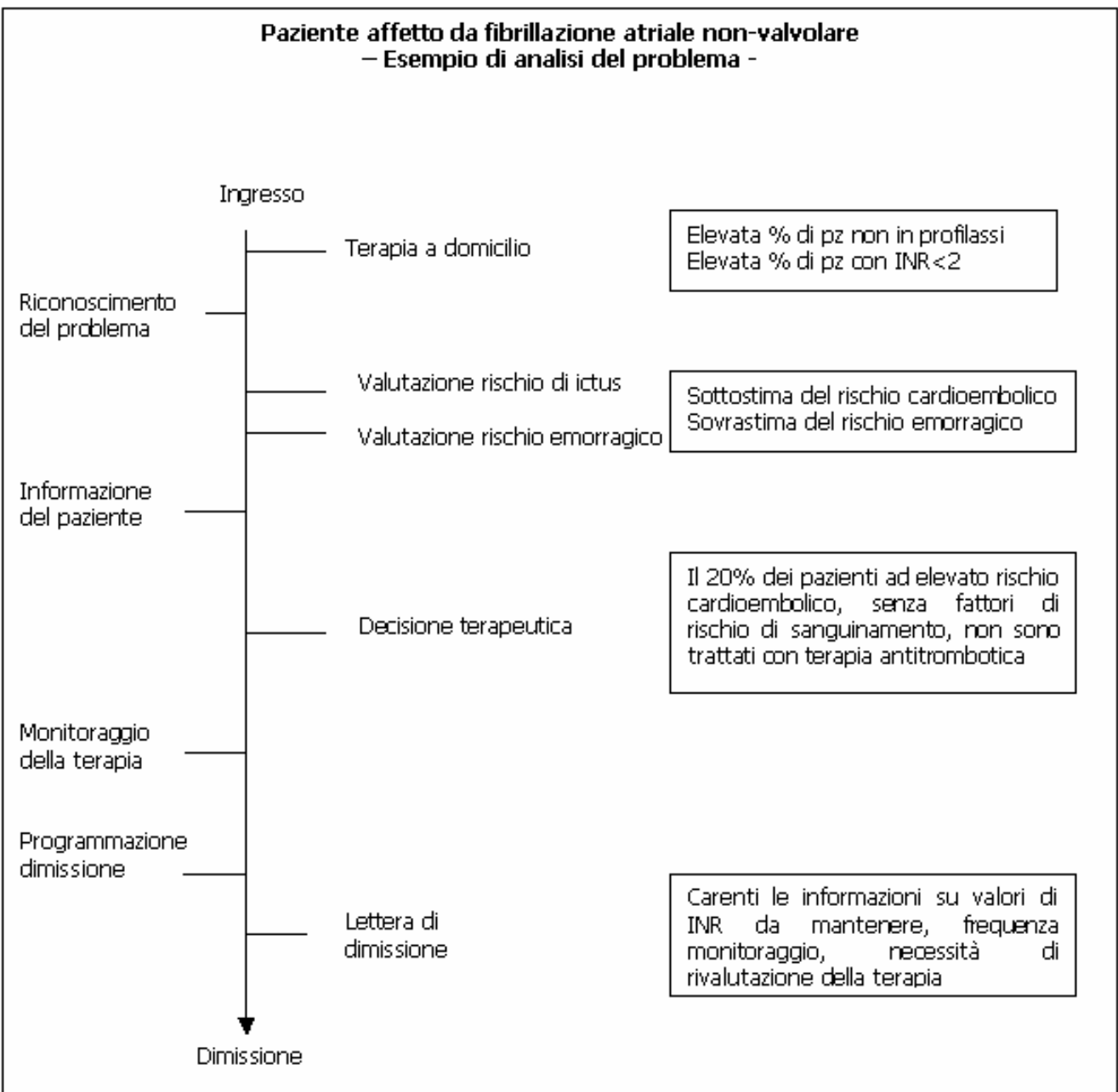
Question	Study types	Major appraisal issues
1. Intervention	Systematic review RCTs Cohort study Case-control study	Randomisation Follow-up complete Blinding of patients and clinicians
2. Frequency/ rate (burden of illness)	Systematic review Cohort study Cross-sectional study	Sample frame Case ascertainment Adequate response/ follow-up achieved
3. Diagnostic test performance	Systematic review Cross-sectional study (random or consecutive sample)	Independent, blind comparison with 'gold standard' Appropriate selection of patients
4. Aetiology and risk factors	Systematic review Cohort study Case-control study	Groups only differ in exposure Outcomes measurement Reasonable evidence for causation
5. Prediction and prognosis	Systematic review Cohort/survival study	Inception cohort Sufficient follow-up

Criteria per la scelta degli argomenti

(ASO Molinette)

- **aree con ampia variabilità della pratica clinica o degli esiti (a livello locale)**
 - terapia anticoagulante nella prevenzione degli eventi cardioembolici nei pazienti con fibrillazione atriale cronica o la profilassi della TVP
- **aree con improprio utilizzo delle risorse**
 - indagini strumentali effettuate in assenza di prevedibile utilità come la radiografia del cranio nei traumi cranici minori o alcuni farmaci prescritti al di là della loro utilità (ad esempio i gastroprotettori o i “neuroprotettori”)
- **condizioni per le quali esistono trattamenti di provata efficacia ed in cui la morbilità o la mortalità possono essere ridotte**
 - β -bloccanti nello scompenso cardiaco
- **rischio di danno iatrogeno o rischi significativi o costi elevati**
 - ad esempio l’uso di antibiotici a rischio di creare resistenze o l’uso di certi antineoplastici
- **aree di priorità clinica per l’azienda o priorità indicate dal SSN**
 - prevenzione delle lesioni da decubito, la riduzione delle degenze per particolari patologie o la Day Surgery
- **necessità di una Linea Guida espressa dalla comunità scientifica locale o da parte dell’utenza o delle sue rappresentanze (URP, Associazioni di pazienti)**

Esempio di analisi del problema



Alcuni aspetti delle LG in maggior dettaglio

1. La scelta del problema di salute
2. La definizione della forza della raccomandazione
3. La valutazione della qualità di una LG
4. La ricerca di linee guida su Internet

Forza della raccomandazione

- Processo in evoluzione
 1. AHRP (CDC) - inizialmente basata solo sulla qualità dell'evidenza (paradigma RCT)
 2. SIGN – separazione della qualità dell'evidenza dalla forza della raccomandazione
 3. SNLG – estremizzazione di questa separazione
 4. GRADE – esplicazione dei criteri di grading

Forza delle raccomandazioni (1)

Category of evidence:

- Ia) from meta-analysis of randomised controlled trials
- Ib) from at least one randomised controlled trial
- IIa) from at least one controlled study without randomisation
- IIb) from at least one other type of quasi-experimental study
- III) from non-experimental descriptive studies, such as comparative studies, correlation studies, and case-control studies
- IV) from expert committee reports or opinions or clinical experience of respected authorities, or both

Shekelle, 1999

Forza delle raccomandazioni (2)

Strength of recommendation:

- A) directly based on category I evidence
- B) directly based on category II evidence or extrapolated recommendation from category I evidence
- C) directly based on category III evidence or extrapolated recommendation from category I or II evidence
- D) directly based on category IV evidence or extrapolated recommendation from category I, II or III evidence

Forza della raccomandazione

- Processo in evoluzione
 1. AHRP (CDC) - inizialmente basata solo sulla qualità dell'evidenza (paradigma RCT)
 2. SIGN – separazione della qualità dell'evidenza dalla forza della raccomandazione
 3. SNLG – estremizzazione di questa separazione
 4. GRADE – esplicazione dei criteri di grading

LIVELLI DI PROVA

Prove di tipo

I

Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da 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 meta-analisi.

IV

Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro meta-analisi.

V

Prove ottenute da studi di casistica («serie di casi») senza gruppo di controllo.

VI

Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee guida o consensus conference, o basata su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste linee guida.

FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI

A

L'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II.

B

Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba sempre essere raccomandata, 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 o l'intervento.

D

L'esecuzione della procedura non è raccomandata.

E

Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura.

Forza della raccomandazione

- Processo in evoluzione
 1. AHRP (CDC) - inizialmente basata solo sulla qualità dell'evidenza (paradigma RCT)
 2. SIGN – separazione della qualità dell'evidenza dalla forza della raccomandazione
 3. SNLG – estremizzazione di questa separazione
 4. GRADE – esplicazione dei criteri di grading

GRADE Working group

Grading quality of evidence and strength of recommendations

Box 1: Sequential process for developing guidelines

First steps

1. *Establishing the process*—For example, prioritising problems, selecting a panel, declaring conflicts of interest, and agreeing on group processes

Preparatory steps

2. *Systematic review*—The first step is to identify and critically appraise or prepare systematic reviews of the best available evidence for all important outcomes

3. *Prepare evidence profile for important outcomes*—Profiles are needed for each subpopulation or risk group, based on the results of systematic reviews, and should include a quality assessment and a summary of findings

GRADE

Grading quality of evidence and strength of recommendations

4. *Quality of evidence for each outcome*—Judged on information summarised in the evidence profile and based on the criteria in table 2
5. *Relative importance of outcomes*—Only important outcomes should be included in evidence profiles. The included outcomes should be classified as critical or important (but not critical) to a decision
6. *Overall quality of evidence*—The overall quality of evidence should be judged across outcomes based on the lowest quality of evidence for any of the critical outcomes.
7. *Balance of benefits and harms*—The balance of benefits and harms should be classified as net benefits, trade-offs, uncertain trade-offs, or no net benefits based on the important health benefits and harms
8. *Balance of net benefits and costs*—Are incremental health benefits worth the costs? Because resources are always limited, it is important to consider costs (resource utilisation) when making a recommendation
9. *Strength of recommendation*—Recommendations should be formulated to reflect their strength—that is, the extent to which one can be confident that adherence will do more good than harm

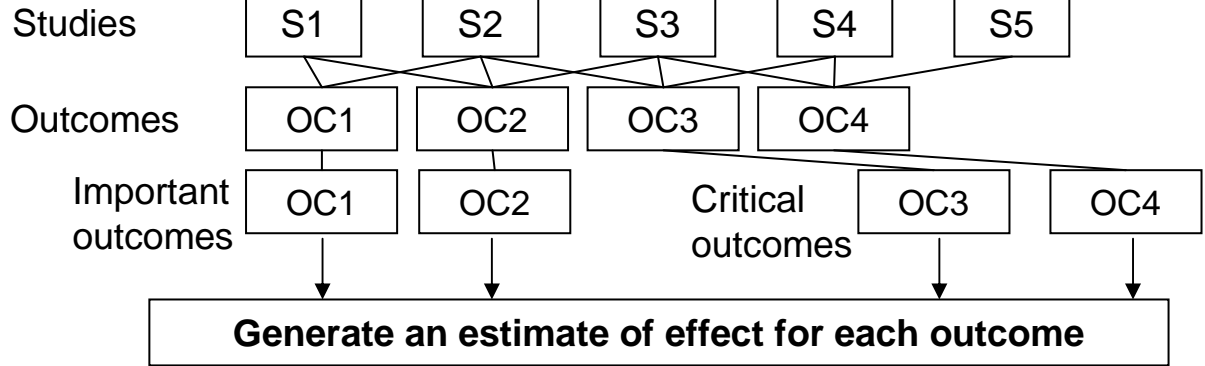
Determinants of strength of recommendation

Factor	Comment
Balance between desirable and undesirable effects	The larger the difference between the desirable and undesirable effects, the higher the likelihood that a strong recommendation is warranted. The narrower the gradient, the higher the likelihood that a weak recommendation is warranted
Quality of evidence	The higher the quality of evidence, the higher the likelihood that a strong recommendation is warranted
Values and preferences	The more values and preferences vary, or the greater the uncertainty in values and preferences, the higher the likelihood that a weak recommendation is warranted
Costs (resource allocation)	The higher the costs of an intervention—that is, the greater the resources consumed—the lower the likelihood that a strong recommendation is warranted

Factors that affect the strength of a recommendation

Factor	Examples of strong recommendations	Examples of weak recommendations
Quality of evidence	Many high quality randomised trials have shown the benefit of inhaled steroids in asthma	Only case series have examined the utility of pleurodesis in pneumothorax
Uncertainty about the balance between desirable and undesirable effects	Aspirin in myocardial infarction reduces mortality with minimal toxicity, inconvenience, and cost	Warfarin in low risk patients with atrial fibrillation results in small stroke reduction but increased bleeding risk and substantial inconvenience
Uncertainty or variability in values and preferences	Young patients with lymphoma will invariably place a higher value on the life prolonging effects of chemotherapy than on treatment toxicity	Older patients with lymphoma may not place a higher value on the life prolonging effects of chemotherapy than on treatment toxicity
Uncertainty about whether the intervention represents a wise use of resources	The low cost of aspirin as prophylaxis against stroke in patients with transient ischemic attacks	The high cost of clopidogrel and of combination dipyridamole and aspirin as prophylaxis against stroke in patients with transient ischaemic attacks

Health Care Question (PICO)
Systematic reviews



Rate the quality of evidence for each outcome, across studies
RCTs start high, observational studies start low

(-)	(+)
Study limitations	Large magnitude of effect
Imprecision	Dose response
Inconsistency of results	Plausible confounders would ↓ effect when an effect is present or ↑ effect if effect is absent
Indirectness of evidence	
Publication bias likely	

Final rating of quality for each outcome: high, moderate, low, or very low



Rate overall quality of evidence
(lowest quality among critical outcomes)



Decide on the direction (for/against) and grade strength (strong/weak*) of the recommendation considering:

- Quality of the evidence
- Balance of desirable/undesirable outcomes
- Values and preferences

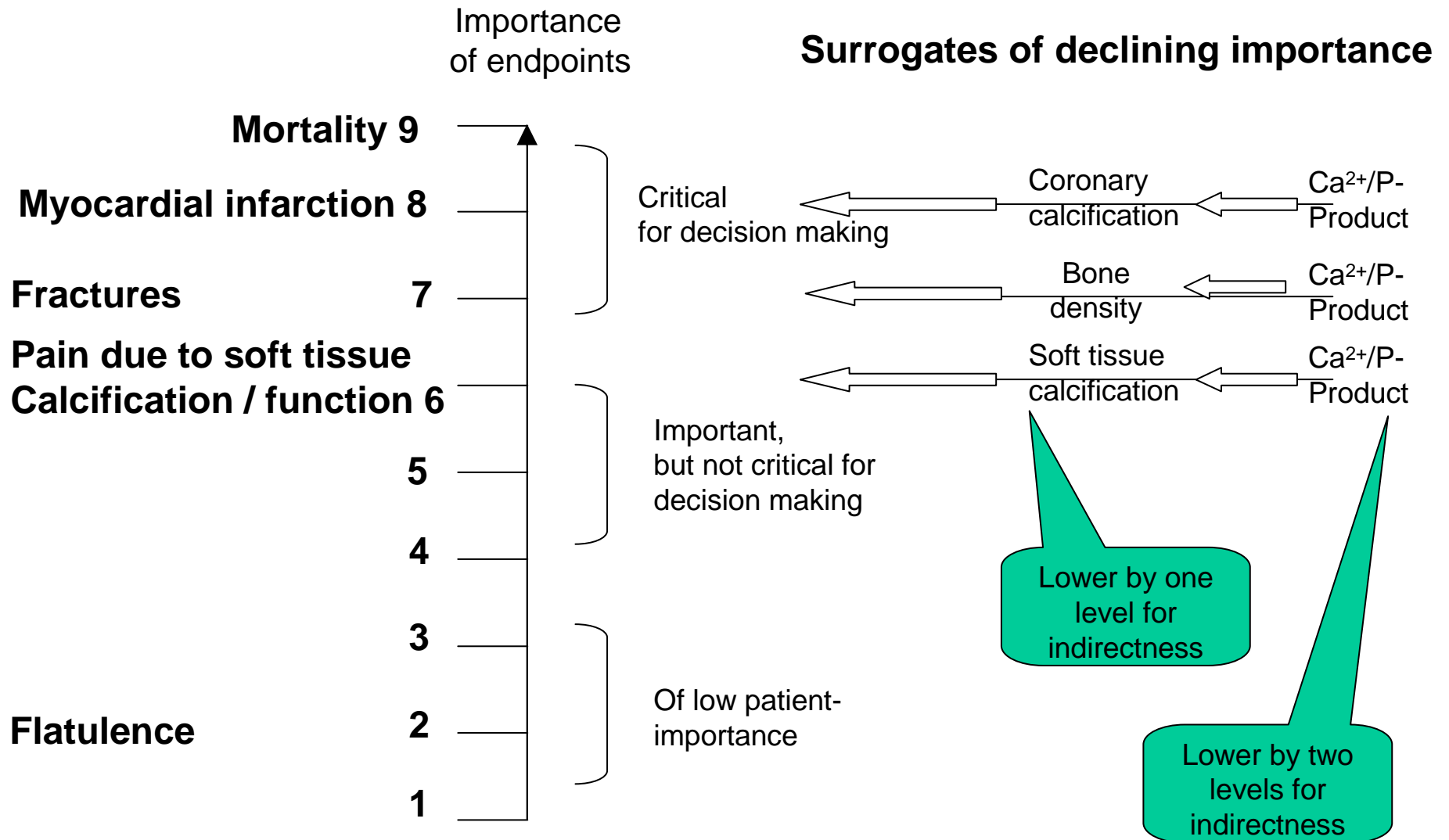
Decide if any revision of direction or strength is necessary considering: Resource use

*also labeled “conditional” or “discretionary”

Patient-important outcomes and their importance

	Benefits	Harms
Critical	<ul style="list-style-type: none"> Overall survival Reduction in infection-related mortality Reduction in progression or relapse of disease Reduction in infections Higher rates of complete response 	<ul style="list-style-type: none"> Splenic rupture Thromboembolic complications Bone pain
Important	<ul style="list-style-type: none"> Shorter duration of hospitalization Reduction of stomatitis Reduction in antibiotic treatment Reduction in (febrile) neutropenia Shorter duration of high-intensity hygienic precautions 	<ul style="list-style-type: none"> Asthenia (fatigue) Fever Rash Injection site reaction and pain
Less Important	<ul style="list-style-type: none"> Reduction in hospitalization cost (though some might call this outcome important) 	<ul style="list-style-type: none"> Splenomegaly Peripheral edema (mild) Constipation (mild)

Figure 6: Hierarchy of outcomes according to their patient-importance to assess the effect of phosphate lowering drugs in patients with renal failure and hyperphosphatemia



Factors in deciding on quality of evidence

Factors that might decrease quality of evidence

- Study limitations
- Inconsistency of results
- Indirectness of evidence
- Imprecision
- Publication bias
- Factors that might increase quality of evidence
- Large magnitude of effect
- Plausible confounding, which would reduce a demonstrated effect
- Dose-response gradient

Quality assessment criteria

Study Design	Quality of Evidence	Lower if	Higher if
Randomised trial →	High	Risk of bias -1 Serious -2 Very serious	Large effect +1 Large +2 Very large
	Moderate	Inconsistency -1 Serious -2 Very serious	Dose response +1 Evidence of a gradient
Observational study →	Low	Indirectness -1 Serious -2 Very serious	All plausible confounding +1 Would reduce a demonstrated effect or
	Very low	Imprecision -1 Serious -2 Very serious	+1 Would suggest a spurious effect when results show no effect
		Publication bias -1 Likely -2 Very likely	

Grade evidence profile

No of studies (No of participants)	Quality assessment					Summary of findings			
	Study limitations*	Consistency	Directness	Precision	Publication bias	Relative effect† (95% CI)	Best estimate of Whipple group risk	Absolute effect (95% CI)	Quality
Five year mortality:									
3 (229)	Serious limitations (-1)	No important inconsistency	Direct	No important imprecision	Unlikely	0.98 (0.87 to 1.11)	82.5%	20 less/1000; 120 less to 80 more	+++, moderate
In-hospital mortality:									
6 (490)	Serious limitations (-1)	No important inconsistency	Direct	Imprecision (-1)‡	Unlikely	0.40 (0.14 to 1.13)	4.9%	20 less/1000; (50 less to 10 more)	++, low
Blood transfusions (units):									
5 (320)	Serious limitations (-1)	No important inconsistency	Direct	No important imprecision	Unlikely	—	2.45 units	-0.66 (-1.06 to -0.25); favours pylorus preservation	+++, moderate
Biliary leaks:									
3 (268)	Serious limitations (-1)	No important inconsistency	Direct	Imprecision (-1)‡	Unlikely	4.77 (0.23 to 97.96)	0	20 more/1000 20 less to 50 more	++, low
Hospital stay (days):									
5 (446)	Serious limitations (-1)	No important inconsistency	Direct	Imprecision (-1)‡	Unlikely	—	19.17 days	-1.45 (-3.28 to 0.38); favours pylorus preservation	++, low
Delayed gastric emptying:									
5 (442)	Serious limitations (-1)	Unexplained heterogeneity (-1)§	Direct	Imprecision (-1)‡	Unlikely	1.52 (0.74 to 3.14)	25.5%	110 more/1000; 80 less to 290 more	+, very low

Quality of evidence	
High quality	⊕ ⊕ ⊕ ⊕ or A
Moderate quality	⊕ ⊕ ⊕ ○ or B
Low quality	⊕ ⊕ ○ ○ or C
Very low quality	⊕ ○ ○ ○ or D
Strength of recommendation	
Strong recommendation for using an intervention	↑ ↑ or 1
Weak recommendation for using an intervention	↑ ? or 2
Weak recommendation against using an intervention	↓ ? or 2
Strong recommendation against using an intervention	↓ ↓ or 1

Fig 2 Representations of quality of evidence and strength of recommendations

Alcuni aspetti delle LG in maggior dettaglio

1. La scelta del problema di salute
2. La definizione della forza della raccomandazione
3. La valutazione della qualità di una LG
4. La ricerca di linee guida su Internet

Come valutare la qualità delle LG?

Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE)

- **Checklist per la valutazione della qualità di linee guida per la pratica clinica**
- <http://www.regione.emilia-romagna.it/agenziasan/colldoss/index.htm>
- <http://www.agreecollaboration.org>
- *Frutto di una collaborazione internazionale finanziata da fondi europei e coordinata da F. Cluzeau*
- *Tradotta dalla regione Regione Emilia Romagna*

Struttura di AGREE

- **Obiettivo e motivazione** (*item 1-3*)
 - obiettivi quesiti e popolazione
- **Coinvolgimento delle parti in causa** (*item 4-7*)
- **Rigore della elaborazione** (*item 8-14*)
 - processo per identificare e sintetizzare le informazioni e per formulare le raccomandazioni e per mantenerle aggiornate.
- **Chiarezza e presentazione** (*item 15-18*)
 - formulazione e formato della linea guida.
- **Applicabilità** (*item 19-21*)
 - implicazioni organizzative, economiche e sui comportamenti professionali
- **Indipendenza editoriale** (*item 22-23*)
 - l'indipendenza e esplicito riconoscimento di conflitti di interesse



Alcuni aspetti delle LG in maggior dettaglio

1. La scelta del problema di salute
2. La definizione della forza della raccomandazione
3. La valutazione della qualità di una LG
4. La ricerca di linee guida su Internet

Siti istituzionali per la ricerca di linee-guida

- Sistema nazionale linee-guida:
www.snlg-iss.it/
- Agency for Health Research and Quality
www.ahrq.gov/
www.guideline.gov
- Center for Disease Control
www.cdc.gov
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
www.sign.ac.uk
- Canadian Medical Association Clinical Practice Guidelines Infobase
<http://www.cma.ca/cpgs/>
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)
www.nice.org.uk/
- GIMBE Gruppo Italiano Medicina Basata sull'Evidenza
www.gimbe.org

Clinica e ricerca

	Gerarchia evidenza	Percorso	
		Clinica	Ricerca
Opinione di esperti	0		
Case report, case series	1		
Studi osservazionali	2		
Singoli RCT	3		
Rassegne sistematiche	4		
Linee-guida	-		
L-g locali, altri materiali E-B	-		