

## ADOZIONE DEL SISTEMA GRADE PER LA FORMULAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI NELLE LINEE-GUIDA

Le raccomandazioni formulate in una linea-guida derivano dalle evidenze scientifiche, ed a queste sono strettamente correlate. Non tutte le evidenze sono di uguale qualità, ed è possibile organizzare le evidenze secondo una scala gerarchica. Evidenze di alto livello generano raccomandazioni “forti”, mentre dati scientifici di basso profilo qualitativo consentono solo raccomandazioni “deboli”.

Tuttavia, la formulazione delle raccomandazioni richiede che, oltre alle evidenze, vengano presi in considerazione anche altri elementi come le preferenze del paziente, circostanze locali e l’esperienza clinica. Come conseguenza, può eccezionalmente accadere che evidenze di alto livello generino raccomandazioni di basso livello. Ad esempio, questo si può verificare quando la rilevanza clinica complessiva di un determinato intervento, la cui validità di per sé è dimostrata solidamente, è modesta.

Al contrario, raccomandazioni forti possono basarsi su evidenze deboli, ad esempio quando pratiche cliniche ampiamente diffuse sono di efficacia e validità ovvie, oppure non dimostrabile con studi formali.

La opportunità di poter sganciare sia pure solo parzialmente, eccezionalmente e per valide ragioni, la forza delle raccomandazioni dal livello delle evidenze è stata riconosciuta solo di recente.

Il sistema GRADE - Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation è stato sviluppato dal 2004 da un gruppo di lavoro multidisciplinare. Il GRADE prevede che la qualità delle evidenze sia integrato da altri fattori, consentendo che la forza della raccomandazione non sia necessariamente correlata esclusivamente al livello delle evidenze. Il sistema GRADE è stato adottato da numerose società scientifiche, tra cui la Endocrine Society.

Il GRADE prevede che:

- la forza delle raccomandazioni sia suddivisa in 2 categorie: *forte* (terminologia: “si raccomanda”) e *debole* (terminologia: “si suggerisce”)
- il livello delle evidenze sia suddiviso in 4 livelli qualitativi (*elevato*, *moderato*, *basso*, *molto basso*).

La evidenza di **elevata qualità** consiste di RCT ben condotti o, eccezionalmente, di dati convincenti provenienti da studi osservazionali metodologicamente molto solidi. RCT di valore inferiore (risultati contraddittori, problemi metodologici, dati indiretti o imprecisi) formano la evidenza di **moderata qualità**, così come gli studi osservazionali ben progettati. Evidenze di **bassa qualità** sono gli studi osservazionali, RCT con evidenti difetti, o le evidenze indirette. Di **qualità molto bassa** sono le osservazioni cliniche non sistematiche.

Quando si ritiene che gli effetti favorevoli derivanti dalla applicazione della raccomandazione siano superiori agli effetti sfavorevoli (o vice-versa: le raccomandazioni possono essere di segno positivo o negativo), sarà rilasciata una raccomandazione forte. Tipicamente, questa si baserà su evidenze di qualità alta o moderata. Eccezionalmente, potranno essere formulate raccomandazioni forti basate su evidenze di qualità bassa o molto bassa, e questo si verificherà quando gli estensori della linea guida riterranno che, pur di livello basso, le evidenze disponibili consentano comunque di ritenere i benefici superiori agli svantaggi (o vice-versa).

Al contrario, potranno essere proposte raccomandazioni deboli anche quando sono disponibili evidenze di alto livello se si dimostra che vantaggi e svantaggi sono sostanzialmente bilanciati.

Le tabelle 1, 2 e 3 riportano i dettagli della qualità della evidenza con la relativa descrizione, dei fattori che portano a raccomandazioni forti o deboli, e degli elementi per stimare benefici, rischi, conseguenze e costi.

Con la possibilità di autonomizzare la forza delle raccomandazioni dalla qualità delle evidenze il grado di arbitrarietà delle raccomandazioni necessariamente aumenta.

**Tabella 1a - Livelli di evidenza e Forza delle raccomandazioni**

Raccomandazioni FORTI			
Qualità delle evidenze	Rapporto rischi / benefici	Descrizione delle evidenze	Implicazioni
Alta	I benefici superano chiaramente i rischi, o vice-versa	Evidenze concordanti da RCT ben condotti o, eccezionalmente, da studi osservazionali senza bias	La raccomandazione si applica alla maggior parte delle circostanze cliniche. E' improbabile che nuove evidenze modifichino l'effetto stimato
Moderata	I benefici superano chiaramente i rischi, o vice-versa	Evidenze da RCT con importanti limiti (risultati non concordi, difetti metodologici, dati indiretti) o, a volte, da studi osservazionali senza bias	La raccomandazione si applica alla maggior parte delle circostanze cliniche. E' possibile che nuove evidenze modifichino l'effetto stimato
Bassa	I benefici superano chiaramente i rischi, o vice-versa	Evidenze da studi osservazionali, da RCT con seri difetti, o da dati indiretti	La raccomandazione può cambiare qualora divenissero disponibili evidenze di migliore qualità
Molto bassa	I benefici superano chiaramente i rischi, o vice-versa	Evidenze da osservazioni cliniche non sistematiche	La raccomandazione può cambiare qualora divenissero disponibili evidenze di migliore qualità

**Tabella 1b – Livelli di evidenza e Forza delle raccomandazioni**

Raccomandazioni DEBOLI			
Qualità delle evidenze	Rapporto rischi / benefici	Descrizione delle evidenze	Implicazioni
Alta	Benefici e rischi sono bilanciati	Evidenze concordanti da RCT ben condotti o, eccezionalmente, da studi osservazionali senza bias	La scelta migliore può variare a seconda di fattori legati al paziente. E' improbabile che nuove evidenze modifichino l'effetto stimato
Moderata	Benefici e rischi sono bilanciati	Evidenze da RCT con importanti limiti (risultati non concordi, difetti metodologici, dati indiretti) o, a volte, da studi osservazionali senza bias	E' possibile che esistano alternative preferibili per alcuni pazienti. E' possibile che nuove evidenze modifichino l'effetto stimato
Bassa	La stima dei rischi e dei benefici è incerta. Benefici e rischi possono essere bilanciati	Evidenze da studi osservazionali, da RCT con seri difetti, o da dati indiretti	E' probabile che esistano valide alternative e che la raccomandazione cambi in base a nuove evidenze
Molto bassa	La stima dei rischi e dei benefici è notevolmente incerta	Evidenze da osservazioni cliniche non sistematiche	E' probabile che esistano valide alternative, e ogni valutazione è molto incerta

**Tabella 2. Fattori che orientano verso raccomandazioni forti o deboli**

<ul style="list-style-type: none"> <li>- Qualità metodologica delle evidenze</li> <li>- Rilevanza dell'evento clinico valutato</li> <li>- Entità / magnitudine dell'effetto dell'intervento</li> <li>- Precisione della stima dell'effetto dell'intervento</li> <li>- Rischi associati all'intervento</li> <li>- Costi dell'intervento</li> <li>- Rischio basale di sviluppare l'evento</li> <li>- Consumo di risorse / costi</li> <li>- Variabili legate alle preferenze dei pazienti</li> </ul>
Modificato da citazione bibliografica 3.

**Tabella 3. Elementi che modificano la qualità delle evidenze**

<p>Elementi che possono ridurre la qualità delle evidenze:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- elevata probabilità di bias</li> <li>- discordanza dei risultati</li> <li>- evidenze indirette</li> <li>- scarsa precisione del risultato</li> </ul>
<p>Elementi che possono aumentare la qualità delle evidenze:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- notevole entità dell'effetto</li> <li>- relazione dose-risposta</li> </ul>
Modificato da citazione bibliografica 3.

### Bibliografia Essenziale

1. GRADE Working Group website. <http://www.gradeworkinggroup.org>
2. Atkins D et al.: GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. Br Med J 328:1490, 2004
3. Swiglo BA et al.: A Case for Clarity, Consistency, and Helpfulness: State-of-the-Art Clinical Practice Guidelines in Endocrinology Using the Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation System. J Clin Endocrinol Metab 93: 666-673, 2008
4. Guyatt GH et al.: GRADE : an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. Br Med J 336: 924-6, 2008