

INTRODUZIONE ALLA METODOLOGIA ISOSPREAD 2015

Il gruppo Spread ha deciso di adottare la metodologia SIGN diversi anni fa. Ciò ha consentito di utilizzare il giudizio ponderato, ovvero una valutazione della qualità e della importanza degli studi (e non solo della significatività statistica del risultato), e di introdurre le GPP, molto rilevanti in un campo come il nostro.

Il SIGN ha peraltro recentemente (ottobre 2014) deciso di abbandonare il tradizionale metodo di gradazione delle raccomandazioni (ABCD), in favore del metodo GRADE. Il grado di raccomandazione (nell' approccio "ABCD") era fortemente correlato al tipo di studio relativo all' argomento in esame, con gli RCT che determinavano la scelta del punteggio più alto. Col passare del tempo, però, molti Autori di Linee guida ed esperti in metodologia si sono resi conto che l' approccio "ABCD" non tiene conto adeguatamente di tutti i fattori che hanno a che fare con le raccomandazioni di una linea guida. Ad esempio, il tipo di studio che supporta una raccomandazione può non riflettere necessariamente l' importanza clinica dell' argomento. In alcune aree, gli RCT sono difficili o impossibili da realizzare per ragioni etiche o pratiche. Per esempio, il settore della diagnosi o la chirurgia sono aree dove gli RCT sono rari, ma che sono estremamente importanti in termini clinici. Un ulteriore problema è rappresentato dal modo di tenere conto delle evidenze che non nascono da RCT; l' approccio tradizionale del SIGN dava la precedenza agli studi caso-controllo e di coorte; in pratica, c' è un' ampia gamma di altri tipi di studio, che può risultare più appropriate per specifici problemi. Per riassumere, l' approccio "ABCD" viene considerato come una sorta di "camicia di forza" con la quale è sempre più difficile trovare una appropriata collocazione per tutte le evidenze, man mano che la ricerca e la sua interpretazione divengono più sofisticate; ad esempio, mal si adatta alla classificazione ABCD l' uso delle network meta-analyses o del propensity score.

Il SIGN, quindi, dall' anno scorso ha abbandonato il sistema ABCD ed adottato una variante semplificata del GRADE (riconoscendo l' eccessiva difficoltà dell' approccio completo GRADE), con raccomandazioni "forti" o "condizionali" (da noi tradotto come "deboli", come di seguito specificato:.

Gli svantaggi sono chiaramente superiori ai possibili benefici: Raccomandazione forte a sfavore

Gli svantaggi sono probabilmente superiori ai possibili benefici: Raccomandazione debole a sfavore

Incertezza nel bilanciamento tra benefici e svantaggi: Raccomandazione per ulteriore ricerca e possibile raccomandazione condizionale per uso nei trials

I possibili benefici sono probabilmente superiori agli svantaggi: Raccomandazione debole a favore

I possibili benefici sono chiaramente superiori agli svantaggi: Raccomandazione forte a favore

Si rimanda al sito del SIGN (<http://www.sign.ac.uk>, cliccando su "methodology") per ulteriori delucidazioni.

Di seguito, si riporta in italiano il seguente materiale: flow chart del percorso logico di formulazione delle raccomandazioni, definizione di PICO, checklist per le revisioni sistematiche, checklist per ulteriori studi clinici randomizzati, checklist per studi osservazionali, eventuali ulteriori checklist, modulo del giudizio ponderato e brevi indicazioni per la sua compilazione, tabella dei livelli di evidenza, formulazione delle raccomandazioni.

Flow chart del percorso di formulazione delle raccomandazioni

1. Formulazione del quesito a cui rispondere. (PICO)
2. Ricerca delle evidenze e valutazione attraverso le checklist: checklist per revisioni sistematiche, checklist per studi randomizzati, checklist per studi osservazionali, eventuali ulteriori checklist
3. Tabella delle evidenze
4. Giudizio ponderato
5. Assegnazione del livello di evidenza
6. Bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli, qualità dell' evidenza, valori e preferenze (dei pazienti, dei familiari, dei sanitari), costi ed utilizzo delle risorse
7. Raccomandazione

PICO

I quesiti chiave da prendere in considerazione saranno stabili sotto la responsabilità del gruppo che redige le linee guida, che può contribuire con le sue conoscenze ed esperienza a garantire che le risposte ai quesiti stessi vengano trasformate in raccomandazioni. Inoltre garantirà che i quesiti rispondano in modo appropriato alle problematiche identificate attraverso la consultazione dei pazienti.

I quesiti chiave dovranno essere formulati attraverso lo schema PICO:

P) Pazienti o popolazione cui si riferisce il quesito chiave (definiti attraverso la presenza di particolari condizioni,

I) Intervento (o test diagnostico, fattore di rischio, ecc.) che deve essere preso in considerazione in relazione ai pazienti considerati.

C) Confronto, tra chi riceve l'intervento ed un altro gruppo che non lo riceve.

O) Outcome, cioè l'esito da utilizzare per stabilire la dimensione di qualsiasi effetto causato dall'intervento.

CHECKLIST per Revisioni Sistematiche e Metanalisi

Da SIGN e basato su: *Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C., et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. BMC Medical Research Methodology 2007, 7:10 doi:10.1186/1471-2288-7-10. Available from <http://www.biomedcentral.com/1471-2288/7/10> [cited 10 Sep 2012]*

IDENTIFICATIVO DELLO STUDIO (autore, titolo del lavoro, anno di pubblicazione, nome della rivista pagine)

ARGOMENTO LINEA GUIDA:

QUESITO CLINICO:

PRIMA DI COMPLETARE LA CHECKLIST SOTTOSTANTE CONSIDERA LE SEGUENTI: :

Lo studio è una Revisione Sistemática o una Metanalisi I? Se la risposta è **NO** rifiuta lo studio. Se è **SI** continua.

1. Lo studio è rilevante per il quesito clinico ? Per rispondere utilizza l'acronimo PICO (Paziente, Intervento, Comparatore, Outcome) Se la risposta è **NO** rifiuta lo studio. Se è **SI** complete la checklist.

Checklist completata da:

Sezione 1: Validità Interna

In una revisione sistemática ben fatta :

Lo studio lo fa ?

1.1	Lo studio affronta un quesito clinico ben definito ? ¹	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
		NON SI PUO'	
		DIRE <input type="checkbox"/>	
1.2	Gli studi sono stati selezionati ed i dati estratti da almeno due ricercatori ? ²	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
		NON SI PUÒ	
		DIRE <input type="checkbox"/>	
1.3	E' stata effettuata una ricerca bibliografica esaustiva ? ³	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
		NON SI PUO'	NON PERTINENTE <input type="checkbox"/>
		DIRE <input type="checkbox"/>	
1.4	Gli autori indicano con chiarezza se o in quale modalità la ricerca è stata limitata per tipo di pubblicazione ? ⁴	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
1.5	Gli studi inclusi e quelli esclusi erano nella lista ? ⁵	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
1.6	Vengono fornite date le caratteristiche degli studi inclusi ? ⁶	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
1.7	E' stata valutata e documentata la qualità scientifica degli studi inclusi ? ⁷	SI <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
1.8	La qualità scientifica degli studi inclusi è stata valutata in modo appropriato? ⁸	SI <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		NON SI PUO'	
		DIRE <input type="checkbox"/>	

1.9	Sono stati usati metodi appropriati per combinare fra loro i risultati dei singoli studi? ⁹	SI <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NON SI PUO' <input type="checkbox"/> DIRE <input type="checkbox"/>
1.10	La probabilità di bias di pubblicazione è stata valutata? ¹⁰	SI <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NON SI PUO' <input type="checkbox"/> DIRE <input type="checkbox"/>
1.11	E' stato dichiarato il conflitto di interessi? ¹¹	SI <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NON SI PUO' <input type="checkbox"/> DIRE <input type="checkbox"/>

Sezione 2: Valutazione complessiva

2.1	Qual' è la valutazione complessiva della qualità metodologica di questa revisione? ¹²	Alta qualità (++) <input type="checkbox"/> Accettabile (+) <input type="checkbox"/> Bassa qualità (-) <input type="checkbox"/> Irrilevante/ da non considerare (0) <input type="checkbox"/>
2.2	I risultati di questa revisione sono direttamente applicabili ai pazienti cui si riferiscono queste Linee Guida?	SI <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
2.3	Eventuali note di commento ¹³	

NOTE

1. Il quesito e i criteri di inclusione devono essere stati stabiliti prima della conduzione della revisione. Rispondere "sì" alla domanda implica che si faccia riferimento ad un protocollo o comunque ad obiettivi di ricerca predeterminati.
2. Oltre ai due ricercatori che hanno estratto i dati deve essere prevista una procedura di consenso per risolvere disaccordi.
3. Almeno due database elettronici devono essere stati consultati e di ciò deve esservi traccia nella revisione, assieme alla strategia di ricerca che deve prevedere la consultazione di registri specializzati o esperti nel campo e la verifica della bibliografia degli studi trovati.
4. Gli autori devono aver precisato se hanno escluso qualche studio sulla base dello stato di pubblicazione o della lingua.
5. Deve essere fornita una lista degli studi inclusi e di quelli esclusi.
6. I dati degli studi originali devono essere forniti, per esempio sotto forma di tabella, e contenere informazioni sui partecipanti, gli interventi e gli outcome.

7. E' opportuno che sia incluso uno strumento di punteggio della qualità (ad es. scala di Jadad, rischio di bias, analisi di sensibilità) indicando un giudizio per ciascuno studio (ad es. alto o basso rischio).
8. E' necessario che la revisione specifichi in maniera esplicita il rigore metodologico e la qualità scientifica degli studi.
9. E' necessario che venga eseguito un test per verificare la correttezza dell'analisi cumulativa degli studi. Se esiste eterogeneità deve essere utilizzato un modello ad effetto random.
10. La verifica del bias di pubblicazione deve comprendere uno strumento grafico e/o un test statistico (se vi sono meno di dieci studi è preferibile barrare "non si può dire").
11. Ogni fonte potenziale di finanziamento deve essere chiaramente dichiarata.
12. Classificare la qualità metodologica complessiva della revisione nel modo seguente: +++= la maggior parte dei criteri è rispettata e non vi è rischio di bias; += diversi criteri rispettati, alcuni limiti nella revisione con un certo rischio di bias; - = la maggior parte dei criteri non è stata rispettata e/o vi sono dei limiti rilevanti negli aspetti chiave del disegno; 0= lo studio è irrilevante rispetto al problema clinico.
13. Aggiungere qualunque commento si ritenga necessario, riportando ogni area di incertezza che rimane. E' sempre preferibile riempire questo campo.

Checklist per studi randomizzati controllati

Identificativi dello studio: _____

Prima di riempire la checklist, considerate le seguenti due domande:

- 1) Si tratta di uno studio randomizzato controllato o di uno studio clinico controllato? Nel caso di dubbi, utilizzare l' algoritmo sui disegni degli studi per verificare che si stia usando la checklist appropriata. Se si tratta di uno studio clinico controllato, le domande 1.2, 1.3 e 1.4 non sono rilevanti., e lo studio non può avere un punteggio superiore a 1+
- 2) Lo studio è rilevante per la domanda in esame? Si richiede di analizzarlo utilizzando le domande PICO (pazienti, intervento, comparatore, prognosi). Se si conclude per la non rilevanza, lo studio va scartato, e i motivi riportati di seguito. Se si conclude per la rilevanza, occorre proseguire con la checklist

Motivi per cui lo studio è stato scartato: a) non è rilevante per la domanda in esame
 b)Altri motivi (specificare)

Prima Parte: Validità interna

	In un RCT ben condotto...	E in questo studio
1.1	Lo studio affronta un problema appropriato e chiaramente identificato ^a	Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Non so <input type="checkbox"/>
1.2	L' assegnazione dei pazienti ai trattamenti è randomizzata ^b	Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Non so <input type="checkbox"/>
1.3	Viene usato un metodo adeguato per nascondere la assegnazione ^c	Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Non so <input type="checkbox"/>
1.4	I pazienti e i ricercatori sono in cieco rispetto alla assegnazione del trattamento ^d	Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Non so <input type="checkbox"/>
1.5	I gruppi di trattamento e controllo sono simili all' inizio dello studio ^e	Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Non so <input type="checkbox"/>
1.6	L' unica differenza tra i gruppi è il trattamento oggetto di studio ^f	Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Non so <input type="checkbox"/>
1.7	Tutti gli outcome rilevanti sono misurati in modo standardizzato, valido e affidabile ^g	Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Non so <input type="checkbox"/>
1.8	La percentuale dei pazienti (o cluster) reclutati in ciascun braccio di trattamento che ha abbandonato lo studio prima della fine è riportata (ed è bassa) ^h	Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Non so <input type="checkbox"/>
1.9	Tutti i pazienti sono analizzati nel gruppo al quale erano stati assegnati al momento della randomizzazione (cosiddetta analisi "per intenzione di trattare") ⁱ	Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Non so <input type="checkbox"/>
1.10	Se lo studio è stato condotto in più centri, i risultati sono comparabili per tutti i centri ^j	Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Non so <input type="checkbox"/> Non applicabile <input type="checkbox"/>

Seconda Parte: Valutazione complessiva dello studio

2.1	Quanto correttamente è stato svolto lo studio per minimizzare i bias? ^k	Alta qualità (++) <input type="checkbox"/> Accettabile (+) <input type="checkbox"/> Inaccettabile, da scartare (0) <input type="checkbox"/>
2.2	Tenendo presenti considerazioni di carattere clinico, la vostra valutazione della metodologia usata, e la potenza statistica dello studio, siete certi che l'effetto osservato sia dovuto all'intervento oggetto di studio?	Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
2.3	I risultati di questo studio sono direttamente applicabili ai pazienti per la cui patologia sono scritte queste linee guida?	Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
2.4	Nota: riassumete le conclusioni degli autori, e aggiungete ogni commento sulla vostra valutazione dello studio, in particolare descrivendo quanto i risultati offrono una risposta al vostro quesito, riportando ogni area di incertezza precedentemente segnalata	

Note:

- a) A meno che non sia specificata una domanda chiara e ben definita, sarà difficile valutare se e quanto lo studio ha raggiunto i suoi obiettivi, e quanto rilevante è per la domanda a cui si cerca di rispondere sulla base delle sue conclusioni
- b) L'assegnazione randomizzata dei pazienti all'uno o all'altro trattamento (o a trattamento o placebo) è fondamentale per questo tipo di studio
- c) L'"allocazione nascosta" fa riferimento al metodo usato per essere certi che i ricercatori non possano sapere a quale gruppo i pazienti saranno assegnati al momento dell'ingresso nello studio. Vi sono studi che hanno dimostrato come, in caso di inadeguata "allocazione nascosta" i ricercatori possano sovrastimare l'effetto fino al 40% in più.
- d) Il termine "in cieco" fa riferimento al processo mediante il quale i ricercatori non possono conoscere il trattamento a cui è assegnato un singolo paziente quando ne valutano l'outcome. Ci sono tre possibili livelli: cieco singolo (il paziente non conosce il trattamento che sta ricevendo); doppio cieco: né il clinico né il paziente conoscono il trattamento; in casi piuttosto rari, è presente una tripla cecità (paziente, clinico, analizzatore dei dati). In linea teorica, più alto è il livello di cecità, minore è il rischio di bias dello studio
- e) I pazienti selezionati per partecipare ad uno studio devono essere il più possibile simili fra loro. E' necessario che venga riferita qualsiasi differenza significativa nella composizione dei gruppi oggetto di studio, relativamente a

sesso, età, grado di malattia (quando appropriato), background sociale, origine etnica, co-morbilità. Questi fattori possono essere considerati nei criteri di inclusione ed esclusione, piuttosto che essere descritti direttamente. L' assenza di riferimento a questo problema, o l' uso di gruppi inappropriati, deve portare all' abbassamento della valutazione dello studio

- f) Se alcuni pazienti ricevono trattamenti addizionali, anche di natura minore o non fisici, ma basati su consigli e counselling, questo fatto può potenzialmente influenzare il risultato è invalidarlo. Se i gruppi non sono trattati nello stesso modo, lo studio dovrebbe essere scartato, a meno che non costituisca l' unica evidenza disponibile. Ove lo si usi come unica evidenza, occorre comunque cautela.
- g) La misura primaria di out come deve essere chiaramente definita nello studio. Se ciò non avviene, o lo studio basa le sue conclusioni principali sugli outcome secondari, lo studio andrebbe scartato. Quando le misure di out come richiedono un certo grado di soggettività, deve essere fornita prova che le misure stesse sono affidabili e che sono state validate prima del loro uso in questo studio
- h) Il numero di pazienti che abbandona lo studio può essere motivo di preoccupazione se è molto alto. Convenzionalmente, si accetta una percentuale del 20%, ma questo valore può variare. Occorre prestare attenzione ai motivi dell' abbandono, oltre che al numero. Ci si aspetta che la frequenza di abbandono sia superiore negli studi che durano molti anni; un tasso elevato di abbandono porta ad un abbassamento della valutazione, ma non alla decisione di scartare lo studio.
- i) Nella pratica, è raro che tutti i pazienti assegnati al gruppo di trattamento lo ricevano, o tutti i pazienti assegnati a controllo non lo ricevano. I pazienti possono rifiutare il trattamento, o possono emergere controindicazioni che determinano il passaggio all' altro gruppo. Se va mantenuta la comparabilità dei gruppi attraverso la randomizzazione, l' out come dei pazienti deve essere analizzato in accordo al gruppo al quale essi erano stati originariamente assegnati, senza tener conto del trattamento che attualmente ricevono. (questo processo è noto come analisi per intenzione di trattamento). Se è chiaro che k' analisi non è stata basata su questo principio, lo studio va scartato. Se manca altra evidenza disponibile, lo studio può essere incluso, ma valutato come se fosse uno studio di coorte non randomizzato
- j) Negli studi multicentrici, la convinzione sulla veridicità dei risultati può essere aumentata, se si dimostra che nei vari centri sono stati ottenuti risultati simili
- k) Classificate la qualità metodologica complessiva dello studio, usando come guida lo schema seguente:
 - a. Alta qualità (++); la maggior parte dei criteri sono rispettati, il rischio di bias è scarso o assente; E' improbabile che futuri studi modifichino i risultati raggiunti.

- b. Accettabile (+); molti criteri sono rispettati, vi sono però alcuni limiti nello studio, che portano a rischio di bias; è possibile che le conclusioni siano modificate da futuri studi
- c. Bassa qualità (0); o la maggior parte dei criteri non è rispettata, o o vi sono importanti limiti relativi ad aspetti chiave del disegno dello studio. E' molto probabile che le conclusioni siano modificate da futuri studi

Checklist per studi di coorte

Identificazione dello studio (inserisci: primo autore, titolo, anno di pubblicazione, rivista, pagine)

Argomento della linea guida:

Domanda chiave:

Revisore:

PRIMA di completare questa checklist, considera:

1. Lo studio è veramente di coorte? Se hai dubbi, verifica l'algoritmo sul disegno dello studio disponibile da SIGN e assicurati che tu abbia adottato la checklist corretta per il tipo di studio.
2. Lo studio è rilevante per la domanda chiave? Analizzalo utilizzando l'acronimo PICO (Pazienti o Popolazione, Intervento, Comparazione, Outcome): SE NON E' RILEVANTE ELIMINALO (dai le ragioni qui sotto). SE E' RILEVANTE completa la checklist.

Ragioni per l'eliminazione: 1. Studio non rilevante per la domanda chiave 2. Altre ragioni (specificare):

TENERE PRESENTE CHE AD UNO STUDIO RETROSPETTIVO (ad es. un database o uno studio di registro) NON PUO' ESSERE ATTRIBUITO UN PUNTEGGIO SUPERIORE A: +.

Sezione 1 : Validità interna

<i>Uno studio ben condotto</i>	<i>Lo studio fa questo ?</i>		
1.1	Lo studio affronta un quesito appropriato e chiaramente formulato (I) .	SI <input type="checkbox"/> NON SO <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
Selezione dei partecipanti			
1.2	I due gruppi studiati sono selezionati da popolazioni che sono simili per tutte le caratteristiche tranne che per il fattore oggetto di studio (II):	SI <input type="checkbox"/> NON SO <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/> NON APPL ICAB ILE <input type="checkbox"/>
1.3	Lo studio indica quanti dei pazienti eligibili in ciascun gruppo hanno accettato di partecipare allo studio (III).	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/> NON APPL ICAB ILE <input type="checkbox"/>
1.4	La probabilità che alcuni dei soggetti eligibili possano avere l'esito di interesse al momento dell'arruolamento è stata stimata e presa in considerazione nell'analisi (IV).	SI <input type="checkbox"/> NON SO <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/> NON APPL ICAB ILE <input type="checkbox"/>
1.5	Quale è la percentuale di individui o di sottogruppi reclutati in ogni braccio di studio che è uscita dallo studio prima del completamento (V).		

1.6	E' stata effettuata una comparazione, in ambedue i bracci, tra tutti i partecipanti che hanno completato lo studio e quelli persi al follow up (VI).	SI <input type="checkbox"/> NON SO <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/> NON APPLICABILE <input type="checkbox"/>
-----	--	--	---

VALUTAZIONE

1.7	Gli esiti sono definiti in maniera chiara (VII).	SI <input type="checkbox"/> NON SO <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
1.8	La valutazione dell'esito è stata effettuata "in cieco" rispetto al fattore di esposizione. Se lo studio è retrospettivo questo può non essere applicabile (VIII).	SI <input type="checkbox"/> NON SO <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/> NON APPLICABILE <input type="checkbox"/>
1.9	Laddove non è possibile il "cieco", ci sono indizi che la conoscenza del fattore di esposizione potrebbe avere influenzato la valutazione dell'esito (IX).	SI <input type="checkbox"/> NON SO <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
1.10	Il metodo di valutazione del tipo di esposizione è attendibile (X).	SI <input type="checkbox"/> NON SO <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
1.11	Sono stati utilizzate evidenze da altri studi per dimostrare che il metodo di valutazione dell'esito è valido e attendibile (XI).	SI <input type="checkbox"/> NON SO <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/> NON APPLICABILE <input type="checkbox"/>
1.12	Il livello di esposizione o il fattore prognostico è stato misurato più di una volta nel corso dello studio (XII).	SI <input type="checkbox"/> NON SO <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/> NON APPLICABILE <input type="checkbox"/>

FATTORI DI CONFONDIMENTO

1.13	Sono stati identificati e tenuti in considerazione sia nel disegno che nell'analisi i più importanti fattori di confondimento potenziali (XIII).	SI <input type="checkbox"/> NON SO <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
------	--	--	-----------------------------

ANALISI STATISTICA

1.14	Sono riportati gli intervalli fiduciali? (XIV)	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
------	--	-----------------------------	-----------------------------

Sezione 2: VALUTAZIONE GLOBALE DELLO STUDIO

2.1	Quale è la valutazione delle caratteristiche dello studio volte a minimizzare il rischio di errori sistematici o di fattori di confondimento ? (XV)	Elevata qualità (++) <input type="checkbox"/> Accettabile qualità (+) <input type="checkbox"/> Non accettabile - da rifiutare 0	
2.2	Tenendo in conto le considerazioni di ordine clinico, la vostra valutazione della metodologia utilizzata e la potenza statistica dello studio, ritenete che ci sia una evidenza chiara di associazione tra esposizione ed esito ?	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>

		NON SO <input type="checkbox"/>	
2.3	I risultati di questo studio sono applicabili direttamente ai pazienti cui è rivolta questa linea guida ?		SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
2.4	Nota. Riassumere la conclusioni degli autori. Aggiungere ogni commento sulla vostra valutazione dello studio e su quanto lo studio risponde al quesito chiave e citare le aree di incertezza evidenziate nei punti qui sopra.		

I. A meno che nel rapporto della revisione unon sia stato specificato un quesito chiaro e ben definito, sarà difficile valutare se lo studio ha centrato gli obiettivi o quanto è rilevante per il quesito cui si sta cercando di rispondere in base alle conclusioni.

II. Questo si riferisce al “selection bias” (errore sistematico nell’estrazione del campione dalla popolazione dovuto all’assenza di randomizzazione). E’ importante che i due gruppi selezionati per la comparazione siano il più simili possibile in tutte le caratteristiche, fatta eccezione per l’esposizione al fattore sperimentale o per la presenza di fattori prognostici specifici o di marcatori prognostici rilevanti per lo studio in oggetto.

III. Questo si riferisce al “selection bias” (errore sistematico nell’estrazione del campione dalla popolazione dovuto all’assenza di randomizzazione). Il tasso di partecipazione è definito come il rapporto tra il numero dei soggetti partecipanti allo studio ed il numero dei soggetti eligibili, e dovrebbe essere calcolato separatamente per ogni braccio dello studio. Una differenza rilevante nel tasso di partecipazione tra i due bracci del studio indica che può essersi verificato un bias di selezione di grado significativo e che quindi i risultati dello studio dovrebbero essere considerati con molta cautela.

IV. Se in un certo numero di soggetti eligibili, specie se appartenenti al gruppo non esposto al fattore sperimentale, l’esito di interesse si verifica all’inizio dello studio, allora il risultato finale sarà soggetto al “performance bias” (un errore sistematico dovuto a differenze tra i due gruppi nel tipo di trattamenti - intesi in senso lato come terapie , procedure diagnostiche, procedure di follow up, controlli o comunque esposizione a fattori diversi da quello oggetto di studio). Uno studio ben condotto tenterà di stimare la probabilità del performance bias e di tenerne conto nell’analisi dei dati tramite l’utilizzo di di studi di sensibilità o di altri metodi.

V. Questo aspetto si riferisce al rischio di “attrition bias” (un bias dovuto alla perdita, “attrition”, dei soggetti, prima del termine dello studio). Il numero di pazienti che escono prematuramente dallo studio (drop out) dovrebbe essere motivo di preoccupazione se il numero è molto alto. Per convenzione, una percentuale di soggetti “drop out” fino al 20% è ritenuta accettabile, ma negli studi osservazionali di lunga durata ci si può attendere una percentuale superiore. Il giudizio di degradare o rigettare lo studio per l’elevato numero di soggetti che lo hanno prematuramente interrotto deve tenere conto delle ragioni dei drop out e di valutare se i tassi di drop out sono comparabili tra il gruppo degli esposti e quello dei non esposti. Se nello studio vengono riportate le modalità con cui sono stati seguiti nel tempo i soggetti dopo l’uscita prematura dallo studio, questo può essere considerato come un indicatore di studio ben condotto.

VI. Per considerare validi i risultati dello studio, è essenziale che i partecipanti siano

realmente rappresentativi della popolazione da cui provengono. E' sempre possibile che i partecipanti che escono prematuramente dallo studio differiscano in qualche aspetto significativo da quelli che rimangono nello studio. In uno studio ben condotto si cercherà di identificare queste differenze, sia nel gruppo degli esposti che in quello dei non esposti. Questo aspetto si riferisce al rischio di "attrition bias" (un bias dovuto alla perdita, "attrition", dei soggetti, prima del termine dello studio). Ogni differenza non spiegata dovrebbe condurre ad utilizzare con cautela i risultati dello studio.

VII. Questo si riferisce al rischio di "**detection bias**" (un bias dovuto alla differenza sistematica con cui viene misurato l'esito). Una volta arruolati nello studio i soggetti dovrebbero essere seguiti fino a che non si verifica l'esito o l'evento specificato. Ad esempio, in uno studio sugli effetti dell'esercizio fisico sulla mortalità per cause cardiovascolari negli uomini di mezza età, i partecipanti dovrebbero essere seguiti fino alla morte o fino al raggiungimento di una età prespecificata. **Se gli esiti ed i criteri per misurarli non sono ben definiti, lo studio dovrebbe essere rifiutato.**

VIII. Questo si riferisce al rischio di "**detection bias**" (un bias dovuto alla differenza sistematica con cui viene misurato l'esito). Se il valutatore è "in cieco" rispetto a quali soggetti sono esposti al fattore sperimentale e a quali non lo sono, la probabilità che i risultati siano esenti da errori sistematici è aumentata significativamente. Pertanto, gli studi in cui viene adottato questo accorgimento dovrebbero essere considerati di valore superiore a quelli in cui non lo è, o non lo è in misura adeguata.

IX. Questo si riferisce al rischio di "**detection bias**" (un bias dovuto alla differenza sistematica con cui viene misurato l'esito). Il cieco non è possibile in molti studi. Al fine di valutare l'entità del rischio di bias di qualsiasi tipo, potrebbe essere utile comparare le modalità di valutazione degli effetti utilizzate nei due gruppi. Ad esempio: la frequenza con cui vengono effettuate le osservazioni nei gruppi, chi effettua le osservazioni, il grado di dettaglio e di completezza delle osservazioni. Se le modalità di valutazione degli effetti sono comparabili tra i due gruppi, i risultati possono essere considerati con maggiore fiducia.

X. Questo si riferisce al rischio di "**detection bias**" (un bias dovuto alla differenza sistematica con cui viene misurato l'esito). Un studio ben condotto dovrebbe riportare come è stato misurato il grado di esposizione ai fattori prognostici, o la loro presenza o la presenza di marcatori prognostici. Di qualsiasi tipo siano le misure utilizzate, dovrebbero comunque essere sufficienti a stabilire con chiarezza se i partecipanti hanno o non hanno ricevuto il fattore sperimentale e l'intensità di tale esposizione, o se hanno o non hanno un particolare fattore o marcatore prognostico. Se le misure utilizzate sono attendibili e descritte in maniera chiara, la fiducia nella qualità dello studio dovrebbe aumentare.

XI. Questo si riferisce al rischio di "**detection bias**" (un bias dovuto alla differenza sistematica con cui viene misurato l'esito). Le misure utilizzate per l'outcome primario dovrebbero essere riportate con chiarezza nello studio. **Se le misure utilizzate per l'outcome non sono definite o se lo studio basa le sue conclusioni principali su outcome secondari, lo studio dovrebbe essere rifiutato.** Negli studi in cui le misure dell'outcome sono soggettive, anche in parte molto limitate, dovrebbero essere riportate le evidenze che dimostrano che le misure utilizzate sono attendibili e sono state validate prima dell'utilizzo nel studio in oggetto.

XII. Questo si riferisce al rischio di “**detection bias**” (un bias dovuto alla differenza sistematica con cui viene misurato l’esito).

La fiducia nella qualità dei dati dovrebbe essere incrementata se il livello di esposizione al fattore sperimentale è stato misurato più di una volta nel corso dello studio. E’ preferibile che la valutazione indipendente sia stata effettuata da più di un investigatore.

XIII. Un fattore di confondimento è la distorsione della relazione tra l’esposizione e l’esito, provocata da un altro fattore che è associato sia con l’esposizione che con l’outcome. La possibile presenza di fattori di confondimento è una delle ragioni principali per cui gli studi osservazionali non sono graduati come fonti di valore più elevato nella graduatoria delle fonti di evidenze. Il rapporto dello studio dovrebbe indicare quali potenziali fattori di confondimento sono stati presi in considerazione, e come sono stati misurati o presi in esame nell’analisi dei dati. In base alla valutazione clinica si dovrebbe giudicare se sono stati presi in considerazione tutti i probabili fattori di confondimento.

Se le misure utilizzate per valutare i fattori di confondimento sono considerate inadeguate, lo studio dovrebbe essere degradato o rifiutato, in base a quanto si ritiene grave il rischio di fattori di confondimento. **Uno studio che non prende in considerazione la possibilità di fattori di confondimento dovrebbe essere rifiutato.**

XIV. I limiti fiduciali sono il metodo preferito per indicare la precisione dei risultati statistici, e possono essere utilizzati per differenziare uno studio non conclusivo da uno studio che non dimostra effetti. Gli studi che riportano un valore singolo senza misurazione della precisione dovrebbero essere considerati con estrema cautela.

XV. Misurare la qualità metodologica complessiva dello studio utilizzando il seguente sistema:

Elevata Qualità (++): soddisfatta la maggioranza dei criteri. Poco o nessuno rischio di bias. Risultati difficilmente modificabili da ricerche future.

Accettabile (+): soddisfatta la maggioranza dei criteri. Alcuni difetti nello studio, con associato rischio di errori sistematici. Le conclusioni potrebbero essere modificate da studi futuri.

Bassa qualità (0): o la maggioranza dei criteri non è soddisfatta, o difetti importanti correlati ad aspetti chiave del disegno dello studio. E’ probabile che le conclusioni verranno modificate da studi futuri.

Checklist per Studi caso-controllo		
Identificazione dello studio <i>(Includere autore, titolo, anno di pubblicazione, rivista, pagine)</i>		
Topic della linea guida:	Quesito chiave:	Revisore (gruppo):
<p>Prima di completare questa checklist, considerare se il lavoro e' rilevante relativamente al quesito chiave. Analizzare utilizzando PICO (Paziente/Popolazione, Intervento, Confronto, Outcome) . SE NO elimina lo studio (dare ragione di seguito). SE SI completare la lista di controllo.</p>		
Motivo per l'eliminazione dello studio:		
1. studio non rilevante per il quesito chiave <input type="checkbox"/> 2. Altro motivo <input type="checkbox"/> (specificare):		
Sezione 1: validita' Interna		
<i>In uno studio caso-controllo ben condotto:</i>		<i>Lo studio in esame lo fa?</i>
1.1	Lo studio valuta una domanda appropriata e chiaramente focalizzata ¹	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Non so <input type="checkbox"/>
SELEZIONE DEI PAZIENTI		
1.2	Casi e controlli provengono da popolazioni confrontabili. ¹	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Non so <input type="checkbox"/>
1.3	Sono utilizzati gli stessi criteri di esclusione per i casi e per i controlli. ¹	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Non so <input type="checkbox"/>
1.4	Percentuale di partecipanti in ciascun gruppo (casi e controlli)? ¹	Casi: Controlli:
1.5	Si fa un confront fra partecipanti e non partecipanti per stabilirne similarità e differenze ¹	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Non so <input type="checkbox"/>
1.6	I casi sono chiaramente definite e differenziati dai controlli. ¹	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Non so <input type="checkbox"/>
1.7	<i>E' asserito in modo chiaro che i controlli sono non-casi.</i> ¹	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Non so <input type="checkbox"/>
VALUTAZIONE		
1.8	Sono state adottate misure per impedire che la conoscenza sull' esposizione primaria influenzi l'accertamento dei casi.	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Non so <input type="checkbox"/> Non applicabile <input type="checkbox"/>

1.9	Lo stato di esposizione è misurato in maniera affidabile e ripetibile?	Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Non so <input type="checkbox"/>
CONFONDIMENTO		
1.10	I principali fattori di confondimento sono identificati e presi in considerazione nel disegno dello studio e in fase di analisi	Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Non so <input type="checkbox"/>
ANALISI STATISTICA		
1.11	Lo studio fornisce gli intervalli di confidenza	Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
SEZIONE 2: VALUTAZIONE GLOBALE DELLO STUDIO		
2.1	<i>Quanto bene è stato lo studio per quanto riguarda la minimizzazione del rischio di bias o di confondimento?</i>	Alta qualità (++) <input type="checkbox"/> Accettabile (+) <input type="checkbox"/> Inaccettabile rifiuta 0 <input type="checkbox"/> –
2.2	Tenuto conto di considerazioni cliniche, la tua valutazione della metodologia utilizzata, e la potenza statistico dello studio, pensi che ci sia chiara evidenza di un'associazione tra l'esposizione e l'esito?	Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Non so <input type="checkbox"/>
2.3	I risultati dello studio sono direttamente applicabili alla popolazione di pazienti a cui questa linea-guida si riferisce?	Sì <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
2.4	Note. Riassumi le conclusioni degli autori. Aggiungi qualunque tuo altro commento sulla valutazione dello studio, dichiara in quale misura lo studio risponde alla tua domanda e menziona qualunque area di incertezza che hai rilevato.	

Indicazioni per la compilazione del giudizio ponderato e delle raccomandazioni

La valutazione dell'insieme delle evidenze va completata prima di decidere in merito alle raccomandazioni. Il giudizio ponderato tiene conto delle caratteristiche del complesso delle evidenze disponibili (parte A del modulo), rispondendo ai seguenti quesiti:

1) Quanto sono affidabili gli studi che contribuiscono al complesso delle evidenze?

Occorre considerare il rischio di bias di ogni singolo studio, con i metodi indicati nei moduli dedicati

2) I risultati degli studi sono concordi?

Questo aspetto, noto anche come valutazione della eterogeneità, è relativo alla valutazione di un outcome particolare, che può essere indicato come raggiunto o meno dai singoli studi. Se vi sono ragioni cliniche per spiegare l'eterogeneità dei risultati, esse vanno esplicitate. L'eterogeneità statistica è eventualmente esprimibile mediante i dati delle meta analisi.

3) Gli studi sono rilevanti per la popolazione che dovremo trattare?

Questo aspetto, definito come validità esterna dei risultati, può dipendere da numerosi fattori, tra cui: variazioni nel rischio di base, nelle caratteristiche genetiche, negli stili di vita, nella disponibilità di risorse e tecnologie, nelle modalità di organizzazione del sistema sanitario, nella scelta e valutazione della rilevanza degli outcomes; inoltre occorre considerare l'uso di out come surrogate e di confronti solo indiretti.

4) Quale grado di certezza abbiamo circa l'ampiezza dell'effetto del trattamento?

La precisione della stima dell'effetto può essere espressa come intervalli di confidenza al 95% del risultato

5) Siamo certi di disporre di tutte le evidenze disponibili?

Il bias di pubblicazione non può mai essere completamente escluso, ma se ne può stimare la probabilità.

A questo punto viene riempita la parte B del modulo relativo al giudizio ponderato, per facilitare il passaggio dalle evidenze alle raccomandazioni.

1) Bilancio dei benefici e dei danni.

Quali benefici avrà l'intervento proposto? E quali i possibili effetti indesiderati rilevanti?

2) Qual è l'opinione dei pazienti sui diversi outcomes?

3) L'intervento è fattibile nel contesto ove si useranno le linee guida?

Le raccomandazioni sono formulate su due livelli: forte e debole. Di norma, una evidenza di alta qualità derivata da studi ben condotti porta ad una raccomandazione forte, ma può accadere che, valutando le differenze tra la popolazione studiata e quella che si presume di trattare, i costi e l'accettabilità da parte dei pazienti, la raccomandazione venga indicata come "debole". Viceversa, vi possono essere circostanze in cui l'evidenza è tecnicamente modesta, ma non ci sono aspetti negativi o controversi del trattamento e l'importanza clinica dell'argomento è tale da far comunque formulare una raccomandazione forte. I punti di buona pratica clinica (GPP) servono a supportare le decisioni degli utilizzatori delle LG, offrendo "consigli" in assenza di evidenze a supporto, ma su questioni ritenute rilevanti per la pratica.

Giudizio ponderato	
Quesito:	
A: Qualità dell' evidenza	
1. Quanto affidabili sono gli studi ?	
<i>Se non c'è abbastanza evidenza per rispondere al quesito vai alla sezione 9.</i>	
<i>Commenta qui su qualunque punto riguardante la quantità di evidenza disponibile su questo quesito e la sua qualità metodologica. Per favore includi citazioni e livelli di evidenza.</i>	Livello di evidenza
punto 1	
punto 2	
...	
punto n .	
2. Gli studi sono coerenti nelle loro conclusioni?	
<i>Commenta qui sul grado di coerenza dimostrato dalle evidenze. Dove ci sono risultati in conflitto, indicare come il gruppo ha formato un giudizio sulla direzione complessiva in cui vanno le prove.</i>	
3. Gli studi sono rilevanti per la nostra popolazione target?	
<i>Ad esempio, gli studi:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • <i>includono popolazioni target, interventi, comparatori o risultati simili a quelli della domanda chiave in esame?</i> • <i>argomentano su eventuali comorbidità rilevanti per la popolazione target?</i> • <i>utilizzano risultati indiretti (surrogati)?</i> • <i>utilizzano un confronto indiretto piuttosto che diretto dei risultati?</i> 	
4. Ci sono preoccupazioni circa possibili bias di pubblicazione?	
<i>Commentare su preoccupazioni circa studi multipli condotti dallo stesso gruppo di ricerca, finanziati da industrie, ecc.</i>	
B: Dall' evidenza alla raccomandazione	
5. Bilanciare benefici e danni	
<i>Commentare sull'impatto clinico potenziale dell'intervento, per es. dimensione dell'effetto e bilanciamento rischio/beneficio.</i>	
Quale beneficio avrà l'intervento proposto?	
<i>Descrivere i benefici. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	
Quale danno potrebbe causare l'intervento proposto?	
<i>Descrivere i danni. Mettere in luce gli outcome specifici se appropriati.</i>	

<p>6. Impatto sui pazienti Rispetto al controllo, l'intervento e' accettabile per pazienti e familiari? Considerare i benefici vs danni, la qualità della vita, altre preferenze del paziente (fare riferimento a possibili problematiche paziente, se del caso). Ci sono delle comorbidità comuni che potrebbero avere un impatto sull'efficacia dell'intervento?</p>	
<p>7. Fattibilità <i>L'intervento è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale o solo in centri di particolare livello?</i> <i>Se non è al momento attuabile nell'intero contesto nazionale, se ne prevede una facile applicabilità a breve o a lungo termine?</i> <i>Considerare eventuali direttive prescrittive, analisi costo/efficacia, disponibilità di risorse finanziarie, umane o di altro tipo.</i></p>	
<p>8. Raccomandazione</p>	
<p>Quale/i raccomandazione/i il gruppo di sviluppo delle linee guida ritiene opportune sulla base di questa evidenza? Raccomandazioni 'Forti' (Strong) devono essere fatte quando si ritiene che, per la stragrande maggioranza dei pazienti, l'intervento comporterà maggior beneficio che danno (o più danno che beneficio). La raccomandazione deve dare un'indicazione chiara e includere la frase "è indicato / non è indicato". Le raccomandazioni 'Deboli' (Conditional), devono essere fatte quando l'intervento darà più beneficio che danno, per la maggior parte dei pazienti, ma possono includere caveat ad esempio sulla qualità o quantità dell'evidenza o sulle preferenze del paziente. Le raccomandazioni deboli devono includere la frase "potrebbe essere indicato"</p>	<p>Forte/Debole (strong/conditional)</p>
<p><i>Giustifica brevemente la forza della raccomandazione</i></p>	
<p>9. Raccomandazioni per la ricerca <i>Elenca tutti gli aspetti del quesito che non sono stati risolti e devono quindi essere indicate come area di futura ricerca.</i></p>	

LIVELLI DI EVIDENZA	
1++	Metanalisi di alta qualità, revisioni sistematiche di trial clinici randomizzati, trial clinici randomizzati con un bassissimo rischio di bias
1+	Metanalisi ben condotte, revisioni sistematiche, trial clinici randomizzati con basso rischio di bias
1-	Metanalisi, revisioni sistematiche, trial clinici randomizzati con alto rischio di bias
2++	Revisioni sistematiche di alta qualità, relative a studi caso-controllo o di coorte Studi caso-controllo o di coorte di alta qualità con un rischio molto basso di confondimento o bias ed una elevata probabilità che la relazione sia causale
2+	Studi caso-controllo o di coorte ben condotti con un rischio basso di confondimento o bias ed una moderata probabilità che la relazione sia causale
2-	Studi caso-controllo o di coorte con un rischio alto di confondimento o bias ed un rischio significativo che la relazione non sia causale
3	Studi non analitici, ad es. case report e/o serie di casi clinici
4	Parere degli esperti

GRADI DI RACCOMANDAZIONE	
Giudizio	Raccomandazione
Gli effetti indesiderati superano chiaramente gli effetti desiderati	Raccomandazione forte <i>contro</i>
Gli effetti indesiderati superano probabilmente gli effetti desiderati	Raccomandazione debole <i>contro</i>
Il bilancio tra effetti indesiderati ed effetti desiderati è in stretto equilibrio o è incerto	Raccomandazione per la ricerca e per l'uso limitato all'interno di trial
Gli effetti desiderati superano probabilmente gli effetti indesiderati	Raccomandazione debole <i>a favore</i>
Gli effetti desiderati superano chiaramente gli effetti indesiderati	Raccomandazione forte <i>a favore</i>

PUNTI DI BUONA PRATICA CLINICA (GPP)
Miglior pratica raccomandata sulla base dell'esperienza clinica del gruppo che redige le linee guida