

Linee guida a confronto

Un'analisi critica di due linee guida sull'asma infantile

Roberto Buzzetti

Pediatra, epidemiologo clinico, Bergamo

Abstract

Guidelines for asthma in comparison

A critical analysis of two guidelines for asthma in children

Two guidelines regarding asthma in children have been compared and analysed: GINA 2006 and SIGN/BTS 2005, the latter recently updated in 2007. There is great discrepancy between the qualitative level of the two guidelines: very good/excellent for the SIGN/BTS guideline and of very poor quality for the GINA guidelines. Nevertheless it is really incredible that the GINA guideline is taken in great consideration among specialists while the SIGN/BTS is not well known and scarcely considered. So, a paediatrician should always be very critical and demanding towards who spreads recommendations extracted from guidelines, keeping in mind to not trust redundant names or build up advertising or any other form alien to genuine scientific method.

Quaderni acp 2008; 15(1): 26-29

Key words Asthma. Guidelines. GINA 2006. SIGN/BTS 2005

Dato l'interesse per i pediatri delle LG (linee guida) per l'asma si è ritenuto opportuno mettere a confronto ed effettuare un'analisi critica di due linee guida sull'asma infantile: la GINA 2006 e la SIGN/BTS 2005 aggiornata nel 2007. Colpisce il grande divario tra le due linee guida, per quanto riguarda il livello qualitativo: molto buono/eccellente quello del SIGN/BTS, piuttosto scadente quello della GINA. A fronte di questo, è inspiegabile l'enorme considerazione di cui gode negli ambienti specialistici la seconda LG, e per contro la scarsa conoscenza e quasi indifferenza che circondano la prima. Il pediatra poi dovrebbe abituarsi a diventare sempre più critico ed esigente verso i produttori e i diffusori di raccomandazioni tratte dalle linee guida, non fidandosi mai troppo né dell'altisonanza dei nomi, né dei battage pubblicitari, né di qualsiasi altro elemento estraneo al più genuino metodo scientifico.

Parole chiave Asma. Linee guida. GINA 2006. SIGN/BTS 2005

Introduzione

Le linee guida (LG) sono nate come strumenti per tentare di aumentare l'efficacia e l'appropriatezza degli interventi dei medici e di promuovere un uso più appropriato delle risorse. Secondo la definizione corrente, le LG sono "raccomandazioni di comportamento clinico prodotte attraverso un processo sistematico, allo scopo di assistere operatori sanitari e pazienti nel decidere quali siano le modalità di comportamento più appropriato in determinate circostanze cliniche".

Ci sono alcuni criteri che le LG devono con rigore rispettare. Qui sommariamente citiamo:

- ▶ il gruppo di produzione deve essere rappresentativo e quindi composto da differenti figure, professionali e non, interessate al problema e dal problema (multidisciplinarietà e multiprofessionalità);

- ▶ dei componenti del gruppo di produzione deve potere essere valutata la *indipendenza* rispetto agli interessi in campo (fonti di finanziamento esterne, pubbliche o private);
- ▶ la LG deve essere compilata attraverso un'analisi sistematica delle evidenze disponibili, avendo chiari il diverso livello di forza e la gerarchia delle evidenze dei diversi studi di cui si dispone, con particolare riferimento ai diversi possibili esiti degli interventi considerati;
- ▶ sia il livello delle evidenze che la forza delle raccomandazioni vanno formulate per ognuno degli interventi valutati, graduandone l'intensità su diversi livelli (*grading*);
- ▶ è indispensabile un'assoluta *chiarezza di linguaggio* nella esposizione e sinteticità se si vuole ottenere un buon uso nell'applicazione quotidiana.

Sulla base del rispetto o meno di queste indicazioni è possibile valutare le linee guida e porle a confronto fra di loro.

Dato l'interesse per i pediatri delle LG per l'asma si è ritenuto opportuno mettere a confronto ed effettuare un'analisi critica di due linee guida sull'asma infantile: la GINA 2006 e la SIGN/BTS 2005, recentemente aggiornata nel 2007 [1-2].

1. GLOBAL INITIATIVE for ASTHMA (GINA), USA 2006

Gruppo di produzione del report

Non vi è un vero e proprio gruppo multidisciplinare, ma tre gruppi di esperti di asma:

- ▶ il Comitato esecutivo, composto di 11 membri di vari Stati del mondo, tutti professori universitari, tutti MD tranne due PhD (internisti, pediatri, pneumologi, allergologi, medici di sanità pubblica);
- ▶ il Comitato scientifico, composto di 13 membri di vari Stati del mondo, tutti professori universitari, tutti MD tranne due PhD (internisti, pediatri, pneumologi, allergologi, medici di sanità pubblica). 5 membri fanno parte di entrambi i comitati.
- ▶ L'assemblea GINA, costituita di 70 membri provenienti da 48 Paesi.

Non sembra di cogliere quindi la presenza nel gruppo di elaborazione della componente infermieristica, fisioterapia, né di rappresentanti dei pazienti.

Indipendenza del Gruppo

I membri del Comitato esecutivo e del Comitato scientifico devono compilare una dichiarazione sui conflitti di interesse possibili, segnalando:

1. **benefici personali:** onorari, tariffe per consulti o per eventuali conferenze, comitati consultivi o servizi, di consulenze saltuari o continuativi dai quali i membri dei comitati GINA traggono benefici personali. Tutto ciò include anche la partecipazione a incontri di

Per corrispondenza:
Roberto Buzzetti
e-mail: robuzzee@tin.it

leggere e fare

questi comitati, ma di norma non include la remunerazione per uno specifico articolo o per aver occasionalmente partecipato come discente o docente a conferenze, e i rimborsi per viaggi, vitto, albergo ecc.;

2. **quote azionarie:** quote azionarie di ogni specie in industrie del farmaco, escluse le Unit Trust, i piani pensionistici o i fondi di investimento. Le quote azionarie si riferiscono anche al loro possesso da parte di un familiare (moglie o figli);
3. **interessi non personali:** onorari o borse pagati a un membro dei Comitati GINA (o al Dipartimento/Istituzione di un membro GINA) e utilizzati a fini di ricerca, educazione, forniture, stipendi ecc.

Nella **tabella** a pagina 28 si vedano gli interessi dichiarati dai membri del Comitato scientifico e del Comitato esecutivo.

Metodi per l'analisi delle evidenze disponibili

I metodi sono descritti molto brevemente. Ogni anno viene prodotto, a cura del Comitato scientifico, un aggiornamento della linea guida, con la consultazione di nuovi articoli pubblicati, in grado di apportare modifiche alle raccomandazioni precedentemente espresse, con il seguente metodo.

Si procede alla raccolta dei lavori usciti nell'anno, cercando solo in *PubMed*, e solo gli articoli con disponibilità di abstract, inserendo i seguenti termini liberi di ricerca:

- Asthma, All Fields, All ages;
- Clinical Trial, Human, sorted by Authors;
- Asthma AND systematic, All fields, ALL ages, Human, sorted by Author.

Vengono inoltre accettati altri eventuali articoli segnalati in altri modi, purché *peer reviewed*.

Tutti i membri del Comitato ricevono la lista completa delle citazioni e degli abstract.

Ogni abstract viene assegnato a due valutatori diversi. Ogni membro del Comitato ha la facoltà di pronunciarsi anche sugli abstract a lui non assegnati in lettura. Per ciascuno dei lavori che gli vengono assegnati, ogni membro valuta l'abstract, o, solo a suo giudizio, l'intero testo del

lavoro. Risponde a una serie di domande fisse di un questionario, indicando se e in che senso l'articolo è in grado di apportare modifiche alle raccomandazioni.

L'intero Comitato si riunisce per valutare gli articoli segnalati, in grado di apportare modifiche a proposito della gestione e della prevenzione dell'asma, e raggiunge il consenso su tali modifiche. In caso di non raggiungimento del consenso si passa a votazione. Si procede poi alla preparazione del report finale attraverso alcuni meeting (della durata generalmente di due giorni). Vengono sollecitati anche i commenti da parte dell'assemblea GINA. *Dalla descrizione dei metodi, si ricava l'impressione che il report GINA abbia le caratteristiche più del documento di consenso tra esperti, che di una Evidence-Based Guideline.*

Metodo di graduazione delle raccomandazioni (Grading)

Esiste solo una scala di valutazione, basata unicamente sul livello degli studi:

- A = studi randomizzati e controllati. Dati abbondanti: discreto numero di studi e di partecipanti.
- B = studi randomizzati e controllati. Dati limitati, da piccoli studi, o da studi di scarsa esportabilità.
- C = studi non randomizzati, osservazionali.
- D = giudizio basato sul consenso dei membri del gruppo.

Notare come sia in A che in B compaiono studi randomizzati e controllati. La differenza è solo sui "dati abbondanti o limitati". Molto sorprendentemente nella categoria B vengono citate le metanalisi di studi randomizzati, messe insieme alle analisi a posteriori e per sottogruppi!

Chiarezza

Un'altra nota riguarda la modalità di presentazione delle raccomandazioni.

Prendiamo, per esempio, la terapia a lungo termine dell'asma del bambino.

Nel contesto del capitolo 3, si trova la sezione "Asthma Treatments – Children" (p. 35 della LG). Questo capitolo è organizzato per farmaci, ogni categoria farmacologica viene trattata in un breve paragrafo che riassume l'efficacia e le indicazioni, in totale assenza di livelli di evidenza, ma solo con i richiami bibliografici a singoli studi.

Nel contesto del capitolo 4 ("Asthma Management and Control – Treating to Achieve Control", da p. 58), viene invece presentata la terapia a steps dell'asma. In questo capitolo finalmente le varie affermazioni sono corredate dal livello di evidenza; la trattazione è unica per i bambini sopra i 5 anni e per gli adulti. Tutto questo contribuisce a rendere assolutamente non semplice la lettura e non è facile comprendere su quali basi scientifiche si basino molte affermazioni.

Conclusioni

1. Mancanza di un *gruppo multidisciplinare*.
2. Eccessivo utilizzo di metodi impliciti nell'analisi della letteratura.
3. Mancanza di un *grading* sulla forza delle raccomandazioni.
4. Seri dubbi sull'indipendenza degli estensori.

Tutto questo induce a considerare la LG GINA ad alto rischio di non totale appropriatezza degli statements.

2. SCOTTISH INTERCOLLEGIATE GUIDELINES NETWORK (SIGN) / BRITISH THORACIC SOCIETY (BTS) UK 2005 (aggiornate nel 2007)

La metodologia utilizzata dal SIGN per la produzione di linee guida è nota da tempo, e il rigore metodologico di questa agenzia è proverbiale.

Del relativamente basso numero (meno di 100) di linee guida prodotte in oltre 10 anni, la numero 50 è completamente dedicata alla metodologia che il SIGN segue per produrre linee guida.

Gruppo di produzione del report

In tutte le LG SIGN viene sempre formato un gruppo multidisciplinare di professionisti interessati al problema: medici specialisti e generalisti, ospedalieri e territoriali, infermieri, metodologi, rappresentanti dei pazienti (*consumer*).

Viene successivamente condotta una analisi sistematica di tutta la letteratura disponibile sui singoli quesiti formulati dal Gruppo, attraverso la ricerca in database elettronici, referenze bibliografiche di articoli, letteratura grigia e contatti con i fornitori.

Il tutto viene valutato dal Gruppo in un primo meeting nazionale; poi sottoposto

livelli di evidenza e la forza delle raccomandazioni.

In breve, le quattro tappe stabilite consistono nell'analisi e nella valorizzazione:

1. del disegno di studio;
2. del rigore con cui lo studio viene condotto;
3. della coerenza/concordanza tra studi diversi nel riscontro di determinati effetti;
4. del lucido bilancio tra costi attesi e benefici attesi dall'applicazione delle raccomandazioni, con particolare riguardo all'applicazione delle raccomandazioni stesse alla popolazione interessata.

Quest'ultimo punto fa sì che la forza della raccomandazione sia qualcosa di non completamente dipendente dal livello di evidenza (con possibili casi, ad esempio, di altissimo livello di evidenza ma raccomandazioni di forza B, o viceversa).

I giudizi sulla forza di una raccomandazione richiedono dunque non più solo la considerazione sia della qualità delle prove (centrati non tanto sulla globalità degli studi, ma sui singoli outcome di interesse), sia anche del bilancio tra benefici e danni, della trasferibilità delle prove in circostanze specifiche, e della valutazione del rischio di base specifico della popolazione in cui si vogliono implementare le raccomandazioni, nonché dei costi.

Chiarezza

La linea guida SIGN ha una grande chiarezza espositiva. Infatti, per ogni singolo intervento affrontato, viene presentata una breve sintesi della letteratura, con i livelli di evidenza in chiaro (da 1++ a 4),

subito seguita dalla raccomandazione: il tutto corredato con il punteggio assegnato alla sua forza (da A a D).

Sia i diversi livelli di evidenza che le forze delle raccomandazioni sono enunciati e tabulati distintamente per le tre classi di età considerate (adulti, bambini da 5 a 12 anni, bambini sotto i 5 anni).

Della ricerca sistematica delle evidenze si è già detto. Nel sito del SIGN (linea guida 63) si trovano tutte le tabelle delle evidenze al 2002 (gli articoli successivi invece sono segnalati a parte nella LG).

Conclusioni

Si tratta dunque di una linea guida di grande rigore metodologico e di grande trasparenza. Sarà in pratica perfetta quando adeguerà il metodo di *grading* alle recenti innovazioni prospettate dal gruppo GRADE.

Commento finale

Colpisce il grande divario tra le due linee guida, per quanto riguarda il livello qualitativo: molto buono/eccellente quello del SIGN, piuttosto scadente quello della GINA. A fronte di questo, è inspiegabile l'enorme considerazione di cui gode negli ambienti specialistici la seconda LG e, per contro, la scarsa conoscenza e quasi indifferenza che circonda la SIGN. Colpisce anche il notevole giro di interessi economici dichiarati dagli estensori della GINA (*vedi tabella a pagina 28*).

Qualcuno saluta con grande favore la trasparenza e il coraggio di far conoscere al pubblico quello che in altri tempi sarebbe stato nascosto in quanto fonte di imbarazzo. "Meglio un interesse dichiarato

che uno non dichiarato" si sostiene, e ancora "la presenza di un interesse non dimostra la parzialità" dice un po' sdegnato qualcun altro. Personalmente ritengo che chi produce delle raccomandazioni di comportamento clinico-assistenziale ha in mano un discreto potere "certificativo" della verità: pertanto dovrebbe essere libero da qualsiasi interesse. Ma è solo un'opinione proposta per la riflessione e il dibattito, che mai dovrebbero mancare in casi come questi. Su questo si può comunque aprire un dibattito.

Il pediatra dovrebbe sempre applicare, di fronte a documenti così corposi e importanti, i pochi criteri citati in questa disamina: *multidisciplinarietà*, solida base di *evidenze*, adeguato *grading*, con un occhio anche alla *chiarezza* e all'*indipendenza* editoriale. È questo un metodo rapido per farsi una rapida, ma solida, idea di una linea guida. L'alternativa resta l'analisi approfondita attraverso strumenti di valutazione come la griglia "AGREE", certo più esaustivo e attendibile ma anche oneroso e time consuming. Il pediatra poi dovrebbe abituarsi a diventare sempre più critico ed esigente verso i produttori e i diffusori di raccomandazioni tratte dalle linee guida, non fidandosi mai troppo né dell'altisonanza dei nomi, né dei battage pubblicitari, né di qualsiasi altro elemento estraneo al più genuino metodo scientifico. ♦

Bibliografia

- [1] <http://www.ginasthma.com/Guidelineitem.asp?11=2&12=1&intId=60>.
- [2] <http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/support/guideline63/download.html>. Grade Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004;328:1490.