

## Linee guida per modificare le definizioni di malattia: una checklist

Jenny Doust<sup>1\*</sup>, Per O. Vandvik<sup>2</sup>, Amir Qaseem<sup>3</sup>, Reem A. Mustafa<sup>4,5</sup>, Andrea R. Horvath<sup>6</sup>, Allen Frances<sup>7</sup>, Lubna Al-Ansary<sup>8</sup>, Patrick Bossuyt<sup>9</sup>, Robyn L. Ward<sup>10</sup>, Ina Kopp<sup>11</sup>, Laragh Gollogly<sup>12</sup>, Holger Schunemann<sup>4</sup>, Paul Glasziou<sup>1</sup>, per il *Guidelines International Network (G-I-N) Preventing Overdiagnosis Working Group*

<sup>1</sup>Centre for Research in Evidence Based Practice, Bond University, Australia; <sup>2</sup>Department of Medicine, Innlandet Hospital Trust, Norvegia; <sup>3</sup>Department of Clinical Policy, American College of Physicians, USA; <sup>4</sup>Department of Health Research Methods, Evidence and Impact, McMaster University, Canada; <sup>5</sup>Department of Medicine, McMaster University, Canada; <sup>6</sup>NSW Health Pathology SEALS Department of Clinical Chemistry and Endocrinology, Prince of Wales Hospital, Australia; <sup>7</sup>Duke University, USA; <sup>8</sup>Department of Family and Community Medicine, King Saud University, Arabia Saudita; <sup>9</sup>Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, University of Amsterdam, Paesi Bassi; <sup>10</sup>Brian Wilson Chancellery, University of Queensland, Australia; <sup>11</sup>Association of the Scientific Medical Societies' Institute of Medical Knowledge-Management, Philipps-University, Germania; <sup>12</sup>Department of Strategy, Policy, and Information, Organizzazione Mondiale della Sanità, Svizzera.

A livello internazionale cresce l'interesse sulle conseguenze dell'*overdiagnosis*, ovvero diagnosi di malattia che determinano effetti avversi maggiori dei benefici<sup>1</sup>. L'estensione delle definizioni di malattia<sup>2</sup>, se da un lato può determinare benefici per i pazienti che possono accedere a trattamenti efficaci, dall'altro rappresenta uno dei driver principali dell'*overdiagnosis*, tanto più rilevante quanto più l'estensione delle definizioni include stadi di malattia precoci o più lievi. Infatti, il beneficio terapeutico assoluto di solito è direttamente proporzionale alla severità della malattia o al rischio di base<sup>3</sup>, una relazione dimostrata sia per l'ipercolesterolemia<sup>4</sup> che per l'ipertensione<sup>5</sup>. Al contrario, la probabilità di effetti avversi è generalmente costante e indipendente dal rischio di base, poiché questi costituiscono un effetto fisso dell'intervento terapeutico. Di conseguenza, nei pazienti ai quali viene diagnosticata una patologia in fase precoce o lieve, gli effetti avversi sono spesso più probabili dei benefici (figura 1).

Uno studio recente<sup>6</sup> ha evidenziato la tendenza dei panel che elaborano linee guida ad estendere le defini-

zioni di malattia. Nessuna delle 16 linee guida includeva una valutazione rigorosa dei potenziali effetti avversi delle modifiche proposte, né dell'impatto sulla prevalenza delle malattie (tabella 1).

I report della serie *Less is More* pubblicati su *JAMA Internal Medicine*<sup>12</sup> e della serie *Too much Medicine* sul *British Medical Journal*<sup>13</sup> dimostrano che l'estensione delle definizioni di malattia è un fenomeno comune a tutte le specialità mediche e che le modalità attuali non sono adeguate per identificare e prevenire eventuali modifiche inappropriate.

Nonostante il notevole impatto dei cambiamenti delle definizioni di malattia, non è stato possibile identificare alcun criterio condiviso per effettuare tali modifiche. In particolare, anche se spesso le malattie non hanno confini ben definiti ed è richiesto un determinato grado di giudizio per stabilire la soglia diagnostica, attualmente non esistono molti strumenti per guidare i panel a prendere queste decisioni, in contrasto con gli standard disponibili per produrre linee guida per la pratica clinica valide e trasparenti<sup>14,15</sup>. Il *Guidelines International Net-*

**Citazione.** Doust J, Vandvik PO, Qaseem A, et al for the Guidelines International Network (G-I-N) Preventing Overdiagnosis Working Group. Linee guida per modificare le definizioni di malattia: una checklist. *Evidence* 2018;10(9): e1000187.

**Publicato** 15 ottobre 2018

**Copyright.** © 2017 American Medical Association

**Fonti di finanziamento.** Il progetto è stato finanziato con il Grant 633003: Screening and Test Evaluation Program del National Health and Research Council, che non ha avuto alcun ruolo nel disegno e nella conduzione dello studio, nella raccolta, gestione, analisi ed interpretazione dei dati; nella preparazione, revisione o approvazione del manoscritto e nella decisione di sottomettere il manoscritto per la pubblicazione.

**Conflitti d'interesse.** Nessuno dichiarato.

**Provenienza.** Tradotto con permesso da: Doust J, Vandvik PO, Qaseem A, Mustafa RA, Horvath AR, Frances A, Al-Ansary L, Bossuyt P, Ward RL, Kopp I, Gollogly L, Schunemann H, Glasziou P, for the Guidelines International Network (G-I-N) Preventing Overdiagnosis Working Group. Guidance for Modifying the Definition of Diseases: A Checklist. *JAMA Intern Med* 2017;177:1020–1025. Disponibile a: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2626860>.

\* E-mail: [jdoust@bond.edu.au](mailto:jdoust@bond.edu.au).

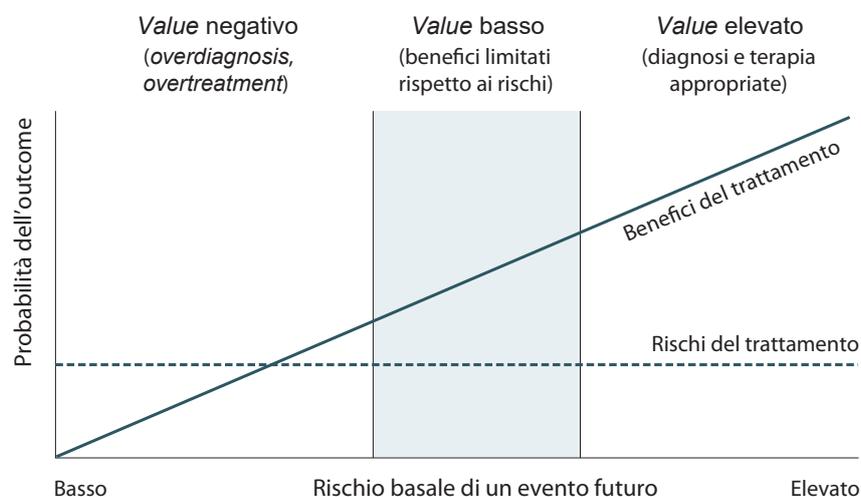


Figura 1. Relazione tra il rischio basale di un evento futuro e il beneficio del trattamento

work (G-I-N) – che include 107 organizzazioni e che mira a guidare, rafforzare e supportare la collaborazione nella produzione, adattamento e implementazione di linee guida –, riconoscendo la necessità di affrontare questa sfida<sup>13</sup>, ha costituito un gruppo di lavoro finalizzato a sviluppare raccomandazioni per modificare le definizioni di malattia tramite una checklist di 8 item.

### Metodi

Al fine di elaborare il documento è stato costituito un gruppo di lavoro multidisciplinare di 13 membri provenienti da tutti i continenti. Sono stati inclusi professionisti con competenze ed esperienze specifiche in tassonomia, epidemiologia, patologia, genetica ed esperti dello sviluppo di linee guida con differente background, tra cui alcuni componenti del gruppo di lavoro GRADE e dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). L'elaborazione della checklist è stata guidata dal framework metodologico realizzato dall'EQUATOR Network per sviluppare linee guida per il reporting<sup>16</sup>: (1) revisione sistematica della letteratura, (2) stesura di una bozza, (3) survey e processo di consenso con metodo Delphi, (4) meeting face-to-face di un giorno e (5) modifiche finali alla checklist.

La ricerca bibliografica è stata effettuata nel database Scopus utilizzando la tecnica iterativa "a valanga", partendo da 4 articoli principali<sup>17-20</sup>. È stato diffuso tra i componenti del gruppo di lavoro un elenco delle criticità identificate e quindi condotta una survey su 36 membri del G-I-N e 40 membri del gruppo di lavoro GRADE selezionati in maniera casuale. Tramite un questionario strutturato a risposta aperta è stato chiesto di giudicare la rilevanza di ciascuna criticità utilizzando una scala di Likert a 4 punti, oltre che di inserire eventuali commenti.

Nel meeting il gruppo di lavoro ha discusso dei problemi emersi con la ricerca bibliografica e con i feedback della

survey per determinare struttura, sequenza degli item e terminologia della checklist. Il gruppo ha selezionato un esempio per illustrare l'utilizzo della checklist: la recente definizione del diabete mellito gestazionale (GDM) da parte di un panel norvegese che ha prodotto una linea guida.

Infine, la checklist è stata fatta circolare tra i membri del gruppo di lavoro per ulteriori chiarimenti e revisioni. La checklist finale, il rationale per l'inclusione e le evidenze per ciascun item sono riportati di seguito.

### Risultati

La ricerca bibliografica iniziale ha identificato 99 citazioni rilevanti da cui sono emerse raccomandazioni limitate su come modificare la definizione di malattia, perché la maggior parte degli articoli identificati trattano dei problemi reali o potenziali conseguenti alla modifica delle definizioni di malattia. Le criticità identificate sono state: chiarezza della definizione, potenziale errato utilizzo, consistenza, effetti su incidenza e prevalenza della malattia, modifiche alla storia naturale della malattia, efficacia del trattamento, effetti avversi inclusi quelli psicologici ed economici, utilità della definizione di malattia a livello individuale e sociale.

Da queste criticità e dai feedback della survey, il gruppo di lavoro ha sviluppato una checklist a 7 item, a cui successivamente è stato aggiunto un item finale sul bilancio complessivo dei potenziali benefici e rischi. La tabella 2 riporta la checklist insieme al rationale di ciascun item.

#### 1. Differenze tra la nuova definizione e le precedenti

Il panel deve descrivere in maniera esplicita la nuova definizione di malattia e le precedenti definizioni, sottolineando le differenze. Nel caso in cui le definizioni precedenti non fossero standardizzate, occorre descrivere quelle prevalentemente utilizzate.

## Guidelines & Standards

**Tabella 1.** Modifiche alle definizioni di malattia e impatto sulla prevalenza

Malattia/condizione	Popolazione	Definizione precedente	Prevalenza con definizione precedente	Nuova definizione	Prevalenza con nuova definizione
<b>Osteoporosi</b>	Campione di donne statunitensi di età >65 anni <sup>7</sup>	BMD T-score della testa del femore $\leq -2.5$	21%	Linee guida NOF 2008	72%
<b>Infarto del miocardio</b>	Pazienti con un livello di troponina $\geq 30$ ng/L <sup>8</sup>	Criteri OMS che utilizzano la CPK-MB	18%	Criteri ESC/ACC 2000 che usano la troponina	29%
<b>Sindrome dell'ovaio policistico</b>	Campione di donne cinesi di età 12-44 anni <sup>9</sup>	Criteri del NIH	7%	Criteri di Rotterdam	11%
<b>Pre-diabete</b>	Survey su adulti cinesi di età >18 anni <sup>10</sup>	Alterazione della glicemia a digiuno	26%	Criteri ADA 2010	50%
	Survey NHANES su adulti di età $\geq 18$ anni negli Stati Uniti <sup>11</sup>	Alterazione della glicemia a digiuno	26%	Criteri ADA 2010	31%

Abbreviazioni: ACC, American College of Cardiology; ADA American Diabetes Association; BMD, densità minerale ossea; ESC, European Society of Cardiology; NHANES, National Health and Nutrition Examination Survey; NOF, National Osteoporosis Foundation; OMS, Organizzazione Mondiale della Sanità.

## 2. Impatto epidemiologico su incidenza e/o prevalenza della malattia

Il panel deve descrivere gli effetti delle modifiche proposte sull'incidenza e/o la prevalenza della malattia, perchè modifiche apparentemente minori possono avere un impatto rilevante sulla prevalenza (tabella 1). Abbassando la soglia di malattia vengono inclusi tutti i pazienti precedentemente diagnosticati (figura 2, A). Al contrario, innalzare la soglia di malattia determina una riduzione del numero di pazienti (figura 2, B), anche se è una evenienza di gran lunga meno frequente. Quando viene modificato il metodo di definizione di una malattia, e non esclusivamente la soglia, negli studi di prevalenza è necessario classificare i pazienti con entrambe le definizioni, per verificare eventuali concordanze e discor-

danze. Considerato che la modifica dei test diagnostici può identificare pazienti diversi, l'incidenza della malattia può risultare ridotta (figura 2, D), invariata (figura 2, E), ma più frequentemente aumentata (figura 2, C). Ad esempio, nel 2000 la modifica della definizione dei criteri diagnostici per l'infarto miocardico ha aumentato l'incidenza del 61% circa e modificato il mix di pazienti: infatti il 9% di quelli precedentemente diagnosticati utilizzando la CPK-MB non vengono più identificati usando la troponina<sup>8</sup>. Analogamente c'è una sovrapposizione limitata tra diagnosi/non diagnosi di prediabete utilizzando differenti test diagnostici (emoglobina glicata, alterazioni della glicemia a digiuno, ridotta tolleranza al glucosio), con notevole variazione del grado di sovrapposizione tra gruppi etnici<sup>11</sup>.

**Tabella 2.** Checklist per modificare la definizione di una malattia

Item	Razionale
1. Definizione di malattia: quali sono le differenze tra la nuova definizione e quelle precedenti?	<i>È importante descrivere dettagliatamente tutte le modifiche proposte.</i>
2. Impatto epidemiologico della modifica: in che misura la nuova definizione di malattia modificherà incidenza e/o prevalenza della malattia?	<i>È importante conoscere il numero di persone su cui la modifica avrà impatto, al fine di comprendere benefici, effetti avversi e implicazioni economiche.</i>
3. Motivazioni: quali sono le motivazioni per modificare la definizione di malattia?	<i>Esplicitare le motivazioni che hanno indotto a modificare le definizioni di malattia permette di comprenderne la reale necessità.</i>
4. Abilità prognostica: in che misura la nuova definizione di malattia, rispetto alla precedente, predice outcome clinicamente rilevanti?	<i>Il principale requisito della definizione di malattia è la sua capacità di predire accuratamente outcome clinicamente rilevanti.</i>
5. Precisione e accuratezza della definizione di malattia: qual è il grado di ripetibilità, riproducibilità e accuratezza (quando le stime sono possibili) della nuova definizione di malattia?	<i>Le definizioni di malattia replicabili e riproducibili migliorano la consistenza del processo decisionale clinico. L'accuratezza è spesso difficile da stimare per la mancanza di uno standard diagnostico di riferimento.</i>
6. Benefici: qual è il beneficio incrementale per i pazienti classificati con la nuova definizione di malattia rispetto alla precedente?	<i>I benefici della definizione di malattia possono essere riportati utilizzando metodi come il GRADE. È particolarmente importante valutare i benefici nelle condizioni in cui la nuova definizione verrà utilizzata per determinare la soglia del trattamento.</i>
7. Effetti avversi: quali sono gli effetti avversi incrementali per i pazienti classificati con la nuova definizione di malattia rispetto alla precedente?	<i>Anche gli effetti avversi possono essere riportati con metodi quale il GRADE; tuttavia, è spesso più difficile quantificarli, in particolare quelli psicologici, sociali ed economici.</i>
8. Benefici e effetti avversi netti: qual è il beneficio e il danno netto per i pazienti classificati con la nuova definizione di malattia rispetto alla precedente?	<i>Prima di modificare la definizione di malattia il panel dovrebbe considerare tutti gli item precedenti e il trade off tra benefici ed effetti avversi netti.</i>

Gli studi che valutano le modifiche dell'incidenza o della prevalenza dovrebbero essere condotti nei rispettivi contesti clinici utilizzando i metodi di misurazione utilizzati nella pratica clinica. Ad esempio, sperimentazioni successive alla revisione della definizione del disturbo da deficit di attenzione e iperattività nella IV edizione del DSM hanno stimato un aumento della prevalenza del 15% in centri di ricerca universitari<sup>21</sup>; un valore ampiamente sottostimato quando la nuova definizione viene applicata in contesti clinici più ampi<sup>22</sup>.

### 3. Motivazioni per modificare la definizione di malattia

Enfatizzare le motivazioni che hanno indotto a modificare la definizione di malattia permette di comprenderne meglio la necessità. Le ragioni del panel per modificare la definizione di malattia possono essere diverse: disponibilità di nuove terapie con evidenti benefici per i pazienti identificati dalla nuova definizione, sviluppo di un nuovo test diagnostico, nuove evidenze sulla prognosi, necessità di standardizzare definizioni tra differenti setting clinici o per obiettivi di ricerca, maggiore chiarezza o precisione nella definizione di malattia.

### 4. Modifica dell'abilità prognostica

Un paziente trae beneficio dalla diagnosi di una malattia solo se questa permette di comprendere la sintomatologia o il rischio di eventi clinicamente rilevanti, o se il paziente può trarre beneficio da uno specifico trattamento. Per valutare i potenziali benefici ed effetti avversi della modifica di definizione di malattia, è necessario conoscere la storia naturale dei pazienti identificati con la nuova definizione, ma non da quella precedente (aree in grigio della figura 2). L'*event rate* in tutti i pazienti diagnosticati non è sufficiente a comprendere la storia naturale della malattia in questi "nuovi" pazienti e può celare dif-

ferenze importanti. Se la prognosi dei "nuovi" pazienti è migliore rispetto a quelli classificati con la definizione precedente, la prognosi media di tutti i pazienti classificati con la nuova definizione sarà migliore. Per tale ragione le linee guida basate sulle precedenti definizioni non possono essere applicate incondizionatamente ai "nuovi" pazienti.

La conoscenza della storia naturale della malattia deriva idealmente da coorti prospettiche ben disegnate<sup>23</sup>. È necessario prestare molta attenzione ai potenziali effetti confondenti dal trattamento, perché la terapia di pazienti attualmente etichettati con la condizione può ridurre l'*event rate* e causare false associazioni<sup>24</sup>. Trial randomizzati con un braccio di non trattamento o sottoposto a un trattamento standard possono fornire informazioni a proposito della capacità della definizione di malattia di predire sia eventi clinicamente importanti (abilità prognostica) sia la risposta alle decisioni terapeutiche (abilità predittiva)<sup>25</sup>. Tuttavia, occorre cautela sulla generalizzabilità dei risultati considerata la crescente rigidità dei criteri di inclusione nei trial.

Molte definizioni di malattia si basano su end-point surrogati che non sempre migliorano l'abilità prognostica. Ad esempio, in una revisione di modelli di rischio del diabete, la diagnosi di prediabete basata sull'alterazione dei valori glicemici non è molto accurata nel predire lo sviluppo successivo del diabete<sup>26,27</sup>.

### 5. Ripetibilità, riproducibilità e accuratezza

I criteri utilizzati per classificare i pazienti con una nuova definizione di malattia possono essere visti come un test diagnostico. Tuttavia, considerato che raramente è disponibile un gold standard appropriato, le misure di accuratezza (es. sensibilità, specificità, valori predittivi, etc) saranno difficilmente misurabili.

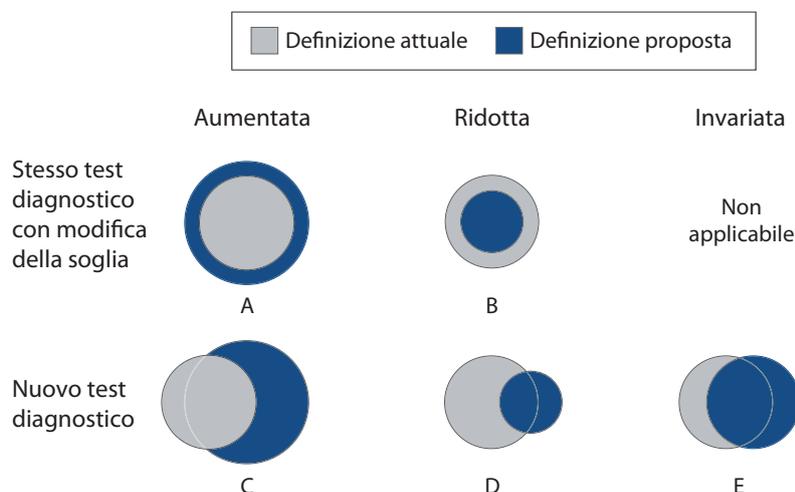


Figura 2. Impatto sulla prevalenza di una nuova definizione di malattia

Anche se l'accuratezza non può essere necessariamente stimata, la precisione della nuova definizione di malattia dovrebbe invece essere considerata, perché definizioni di malattia poco precise determinano diagnosi inconsistenti e sono di scarsa utilità clinica. Misure di precisione includono la ripetibilità (accordo in condizioni identiche) e la riproducibilità (accordo in condizioni comparabili). La variazione osservata attorno alla soglia della malattia è la più rilevante.

La performance di una definizione di malattia non può essere facilmente distinta dai metodi di misurazione utilizzati. Ad esempio, una limitata precisione può conseguire a variazioni biologiche (es. quelle della pressione arteriosa nelle 24 ore o tra giorni diversi) o a variazioni analitiche (es. precisione dello sfigmomanometro nel misurare la reale pressione arteriosa). È possibile aumentare la precisione utilizzando la media di varie misurazioni o standardizzando la procedura di test. Ad esempio, standardizzare l'esame dell'ormone paratiroideo può ridurre l'errata classificazione dei pazienti con iperparatiroidismo secondario<sup>28</sup>. La precisione idealmente dovrebbe essere valutata in contesti reali utilizzando gli stessi metodi di misurazione utilizzati nella pratica clinica.

### 6. Benefici incrementali

Se modificare la definizione di malattia modifica il numero di pazienti che ricevono il trattamento, è fondamentale stimarne benefici ed effetti avversi, concentrandosi sui pazienti diagnosticati con la nuova definizione e non su quelli identificati con la precedente (aree più chiare della figura 2). Modifiche alle definizioni di malattia possono indubbiamente determinare benefici per il paziente, in particolare permettendo l'utilizzo di terapie efficaci. Ad esempio, la revisione della definizione di artrite reumatoide del 2010 permette una diagnosi precoce e un trattamento tempestivo, che può ridurre il rischio di erosioni articolari<sup>29</sup>. In ogni caso, il gruppo di lavoro ha riconosciuto che le evidenze da trial precedenti in pazienti con malattia in fase più avanzata o più severa non possono essere applicate a quelli con patologie più lievi o meno severe; rimangono pertanto perplessità sull'errata classificazione<sup>30</sup>.

Criteri diagnostici che migliorano l'abilità prognostica sono utili, ma non sufficienti ad assicurare miglioramenti negli outcome di salute, poiché i marker prognostici possono non classificare adeguatamente i pazienti per le decisioni terapeutiche<sup>31</sup>. Ad esempio, l'analisi del profilo molecolare è un test promettente per selezionare le pazienti con carcinoma della mammella da trattare, ma i benefici netti dell'utilizzo di questi marker per guidare le decisioni cliniche sono ancora incerti<sup>32</sup>.

I panel per lo sviluppo di linee guida possono avere necessità di considerare altri benefici, tra cui outcome non clinici: ad esempio, una diagnosi di malattia può validare i sintomi e garantire l'accesso a benefici sociali o di altra natura.

### 7. Effetti avversi incrementali

I potenziali effetti avversi conseguenti alla diagnosi includono i danni fisici di test diagnostici e trattamenti, gli effetti psicologici (es. ansia), le conseguenze sociali (es. stigma, discriminazione) e quelle finanziarie (es. impatto sull'occupazione). Nel caso delle malattie genetiche, tali effetti possono estendersi ai familiari. Solitamente, gli effetti avversi non vengono adeguatamente misurati nei trial clinici e quelli osservati nelle popolazioni in studio possono non riflettere quelli dell'intera popolazione<sup>33</sup>. Possibili effetti avversi includono l'utilizzo non corretto e l'errata interpretazione della definizione di malattia, se estesa da un ristretto campo di ricerca ad un più ampio utilizzo clinico.

Modifiche nell'allocazione delle risorse possono determinare effetti avversi riducendo l'accesso all'assistenza per alcuni pazienti e determinando deviazione e distrazione delle priorità clinico-assistenziali. Questo può verificarsi sia a livello di sistema sanitario, tramite una riallocazione delle risorse da aree più rilevanti per la salute ad aree meno rilevanti, sia a livello individuale distraendo le persone da attività più rilevanti per la loro salute e benessere individuali. La modifica delle definizioni di malattia può avere un impatto considerevole sulle risorse, sia quelle necessarie per i test diagnostici, sia per il trattamento e il follow-up dei pazienti diagnosticati con i nuovi criteri. Possono essere necessarie anche risorse per la formazione e l'implementazione al cambiamento e per minimizzare gli errori diagnostici. L'impatto economico può essere particolarmente rilevante nei paesi a basso e medio reddito dove definizioni inappropriate di malattia possono determinare una considerevole riallocazione impropria di risorse.

### 8. Bilanciare benefici ed effetti avversi netti

Quando si modifica la definizione di una malattia bisogna lasciarsi guidare da una valutazione equilibrata di benefici ed effetti avversi attesi, utilizzando le migliori evidenze disponibili. La definizione dovrebbe riflettere i valori e le preferenze dei pazienti e della società, oltre che prendere in considerazione l'impatto economico. Si raccomanda l'utilizzo di un processo trasparente ed esplicito, come il metodo GRADE, utilizzando sintesi strutturate delle evidenze per documentare gli effetti assoluti relativi ad outcome rilevanti per i pazienti<sup>34</sup>.

Le analisi decisionali costituiscono uno strumento pratico per modellare potenziali benefici e effetti avversi dei cambiamenti proposti nelle definizioni di malattia. I modelli possono utilizzare dati da trial esistenti con adeguati aggiustamenti per le differenze nel rischio di base.

Se la nuova definizione di malattia sarà utilizzata esclusivamente per scopi di ricerca, la stima di benefici e effetti avversi del trattamento potrebbe non essere necessaria. Può essere opportuno utilizzare definizioni

## Guidelines & Standards

differenti tra obiettivi di ricerca (es. standardizzazione più rigorosa) e clinico-assistenziali, dove definizioni più restrittive potrebbero impedire l'accesso alle cure ai pazienti che ne trarrebbero vantaggio. In generale, si raccomanda ai panel di:

- prendere in considerazione sia un approccio individuale che collettivo per stimare il profilo rischio-beneficio della modifica delle definizioni di malattia;
- introdurre una nuova definizione di malattia quando tale profilo rischio-beneficio è favorevole sia a livello individuale che collettivo.

### Discussione

Le evidenze scientifiche disponibili per guidare la modifica delle definizioni di malattia sono ancora limitate. La checklist proposta fornisce un framework concettuale per guidare tali decisioni e incoraggiare la trasparenza nel processo decisionale sulle incertezze e i trade-off. Segue un approccio simile a quello usato dai gruppi di lavoro GRADE per valutare altri interventi sanitari, ma considera esplicitamente le necessità di modificare le definizioni di malattia. I panel di linee guida per la pratica clinica ed altri gruppi di lavoro dovrebbero utilizzare la checklist come reminder degli aspetti rilevanti da considerare e per comunicare motivazioni della nuova definizione di malattia e variazioni apportate.

Modificare le definizioni di malattia può avere benefici sia per i medici che per i pazienti: maggiore consistenza nel processo decisionale, standardizzazione dei processi per migliorare comunicazione e ricerca, maggior accesso a trattamenti efficaci per i pazienti. Tuttavia, considerato che i potenziali rischi di *overdiagnosis* e *overtreatment* impongono cautela per garantire che i pazienti non vengano danneggiati, le definizioni di malattia dovrebbero essere modificate solo quando esistono consistenti evidenze di benefici.

Una recente revisione ha dimostrato che i panel di linee guida ampliano le definizioni di malattia senza considerare in maniera rigorosa i problemi inclusi nella checklist. Preoccupazioni sull'*overdiagnosis* e sui potenziali effetti avversi di trattare pazienti con la nuova definizione di malattia sono stati sollevati per varie condizioni incluse nella revisione del 2013, come ADHD e ipertensione<sup>35,36</sup>, e persistono per molte altre condizioni come insufficienza renale cronica, osteoporosi e prediabete.

### Limiti

Le modifiche alle definizioni di malattia potrebbero non avere alcuna implicazione terapeutica, come accaduto per la definizione della malattia di Alzheimer in fase pre-clinica<sup>37</sup>. Nella maggior parte dei casi, tuttavia, l'ampliamento della definizione di malattia costituisce un driver per ampliare le indicazioni terapeutiche.

All'interno dei panel che modificano le definizioni di malattia possono essere presenti membri con rilevanti conflitti d'interesse sia finanziari<sup>6</sup>, sia di natura intellettuale ed emotiva altrettanto difficili da gestire.

La checklist non mira a risolvere l'attuale combinazione tra fattori di rischio ed entità nosologiche di malattie sintomatiche che si è diffusa nella medicina moderna<sup>38,39</sup>, una distinzione che dovrebbe essere presa in considerazione e perfezionata nelle future revisioni della checklist.

La checklist è stata sviluppata tramite un processo di consultazione con esperti provenienti dal differente background culturale, ma non è ancora stata sperimentata o validata. Di conseguenza, è opportuno che i panel che modificano le definizioni di malattia utilizzino la checklist, fornendo i loro feedback.

### Conclusioni

La checklist rappresenta un primo step per guidare e documentare in maniera più accurata le modifiche delle definizioni di malattia. Sono necessari ulteriori sforzi per chiarire i metodi e guidare il giudizio sull'adeguatezza delle evidenze e sul profilo-rischio-beneficio. Un gruppo di lavoro G-I-N continuerà a lavorare in tal senso.

### MEMBRI DEL GUIDELINES INTERNATIONAL NETWORK PREVENTING OVERDIAGNOSIS WORKING GROUP

Jenny Doust, Centre for Research in Evidence Based Practice, Bond University, Australia; Per O. Vandvik, Department of Medicine, Innlandet Hospital Trust, Gjøvik, Norvegia; Amir Qaseem, Department of Clinical Policy, American College of Physicians, Philadelphia, USA; Reem A. Mustafa, Department of Health Research Methods, Evidence and Impact, McMaster University, Hamilton, Canada e Department of Medicine, McMaster University, Hamilton, Canada; Andrea R. Horvath, NSW Health Pathology SEALS Department of Clinical Chemistry and Endocrinology, Prince of Wales Hospital, Sydney, Australia; Allen Frances, Duke University, Durham, USA; Lubna Al-Ansary, Department of Family and Community Medicine, King Saud University, Riyadh, Arabia Saudita; Patrick Bossuyt, Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, University of Amsterdam, Amsterdam, Paesi Bassi; Robyn L. Ward, Brian Wilson Chancellery, University of Queensland, St Lucia, Australia; Ina Kopp, Association of the Scientific Medical Societies' Institute of Medical Knowledge-Management (AWMF-IMWi), Philipps-University, Marburg, Germania; Laragh Gollogly, MD, Department of Strategy, Policy, and Information, Organizzazione Mondiale della Sanità, Ginevra, Svizzera; Holger Schunemann, Department of Health Research Methods, Evidence and Impact, McMaster University, Hamilton, Canada; Paul Glasziou, Centre for Research in Evidence Based Practice, Bond University, Australia.

## Guidelines & Standards

### CONTRIBUTO DEGLI AUTORI

Doust e Glasziou hanno avuto pieno accesso a tutti i dati dello studio e sono responsabili dell'integrità dei dati e dell'accuratezza delle analisi dei dati.

Ideazione e disegno dello studio: Doust, Vandvik, Qaseem, Mustafa, Horvath, Frances, Al-Ansary, Bossuyt, Ward, Kopp, Gollogly, Schunemann, Glasziou.

Raccolta, analisi o interpretazione dei dati: tutti gli autori. Stesura del draft del manoscritto: tutti gli autori.

Revisione critica del manoscritto per contenuti intellettuali rilevanti: tutti gli autori.

Fundraising: Glasziou.

Supporto amministrativo, tecnico e logistico: Doust, Vandvik, Glasziou.

### RINGRAZIAMENTI

Gli autori ringraziano Anne Karen Jenum, Institute of Health and Society, Department of General Practice, Faculty of Medicine, University of Oslo, per il supporto con l'esempio del diabete mellito gestazionale; Sarah Thorning, Centre for Research in Evidence-Based Practice, Bond University, per il supporto la ricerca bibliografica; Sharon Sanders, Centre for Research in Evidence-Based Practice, for per il supporto alla preparazione del manoscritto, e i membri del GRADE e del Guidelines International Network che hanno partecipato alla survey. Si ringraziano inoltre i revisori per i suggerimenti costruttivi, in particolare Gilbert Welch, Department of Medicine, The Dartmouth Institute for Health Policy and Clinical Practice, USA.

### NOTE ALLA VERSIONE ITALIANA

La Fondazione GIMBE ha realizzato la traduzione italiana dell'articolo senza alcun finanziamento istituzionale o commerciale.

### TEAM CHE HA REALIZZATO LA VERSIONE ITALIANA

#### Responsabile scientifico

Antonino Cartabellotta, Fondazione GIMBE

#### Coordinamento editoriale

Marco Mosti, Fondazione GIMBE

#### Traduzione

Antonio Cartabellotta, Università Vita e Salute, San Raffaele Milano

#### Revisione editoriale

Elena Cottafava, Fondazione GIMBE

### BIBLIOGRAFIA

1. Carter SM, Rogers W, Heath I, Degeling C, Doust J, Barratt A. The challenge of overdiagnosis begins with its definition. *BMJ* 2015;350:h869.
2. Moynihan R, Doust J, Henry D. Preventing overdiagnosis: how to stop harming the healthy. *BMJ* 2012;344:e3502.

3. Glasziou PP, Irwig LM. An evidence based approach to individualising treatment. *BMJ* 1995;311:1356-1359.

4. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et al; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012;380:581-590.

5. Sundström J, Arima H, Woodward M, et al; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure-lowering treatment based on cardiovascular risk: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2014;384:591-598.

6. Moynihan RN, Cooke GP, Doust JA, Bero L, Hill S, Glasziou PP. Expanding disease definitions in guidelines and expert panel ties to industry: a cross-sectional study of common conditions in the United States. *PLoS Med* 2013;10(8):e1001500.

7. Donaldson MG, Cawthon PM, Lui LY, et al; Study of Osteoporotic Fractures. Estimates of the proportion of older white women who would be recommended for pharmacologic treatment by the new U.S. National Osteoporosis Foundation Guidelines. *J Bone Miner Res* 2009;24:675-680.

8. Roger VL, Killian JM, Weston SA, et al. Redefinition of myocardial infarction: prospective evaluation in the community. *Circulation* 2006;114:790-797.

9. Zhuang J, Liu Y, Xu L, et al. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in female residents of Chengdu, China. *Gynecol Obstet Invest* 2014;77: 217-223.

10. Xu Y, Wang L, He J, et al; 2010 China Noncommunicable Disease Surveillance Group. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults. *JAMA* 2013;310:948-959.

11. James C, Bullard KM, Rolka DB, et al. Implications of alternative definitions of prediabetes for prevalence in U.S. adults. *Diabetes Care* 2011;34:387-391.

12. *JAMA Internal Medicine*. Less is More. Disponibile a: [www.jamanetwork.com/collections/6017/less-is-more](http://www.jamanetwork.com/collections/6017/less-is-more). Ultimo accesso: 15 ottobre 2018

13. *BMJ*. Too much medicine. Disponibile a: [www.bmj.com/too-much-medicine](http://www.bmj.com/too-much-medicine). Ultimo accesso: 15 ottobre 2018

14. Institute of Medicine Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice G. In: Graham R, Mancher M, Miller Wolman D, Greenfield S, Steinberg E, eds. *Clinical Practice Guidelines We Can Trust*. National Academies Press: Washington, DC. 2011.

15. Qaseem A, Forland F, Macbeth F, Ollenschläger G, Phillips S, van der Wees P; Board of Trustees of the Guidelines International Network. Guidelines International Network: toward international standards for clinical practice guidelines. *Ann Intern Med* 2012;156:525-531.

16. Moher D, Schulz KF, Simera I, Altman DG. Guidance for developers of health research reporting guidelines. *PLoS Med* 2010;7(2):e1000217.

17. Glasziou P, Irwig L, Deeks JJ. When should a new test become the current reference standard? *Ann Intern Med* 2008;149:816-822.

18. Schwartz LM, Woloshin S. Changing disease definitions: implications for disease prevalence. Analysis of the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Eff Clin Pract* 1999;2:76-85.

19. Tunstall-Pedoe H. Comment on the ESC/ACC redefinition of myocardial infarction by a consensus dissenter. *Eur Heart J* 2001;22:613-616.

## Guidelines & Standards

20. Gerber A, Hentzelt F, Lauterbach KW. Can evidence-based medicine implicitly rely on current concepts of disease or does it have to develop its own definition? *J MedEthics* 2007;33:394-399.
21. Lahey BB, Applegate B, McBurnett K, et al. DSM-IV field trials for attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *AmJ Psychiatry* 1994;151:1673-1685.
22. Visser SN, Danielson ML, Bitsko RH, et al. Trends in the parent-report of health care provider-diagnosed and medicated attention-deficit/hyperactivity disorder: United States, 2003-2011. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2014;53:34-46.e2.
23. Iorio A, Spencer FA, Falavigna M, et al. Use of GRADE for assessment of evidence about prognosis: rating confidence in estimates of event rates in broad categories of patients. *BMJ* 2015;350:h870.
24. Liew SM, Doust J, Glasziou P. Cardiovascular risk scores do not account for the effect of treatment: a review. *Heart* 2011;97:689-697.
25. Lijmer JG, Bossuyt PM. Diagnostic testing and prognosis: the randomised controlled trial in diagnostic research. In: Knottnerus A, ed. *Evidence base of clinical diagnosis*. Blackwell Pub: Oxford, United Kingdom. 2002.
26. Yudkin JS, Montori VM. The epidemic of pre-diabetes: the medicine and the politics. *BMJ* 2014;349:g4485.
27. Noble D, Mathur R, Dent T, Meads C, Greenhalgh T. Risk models and scores for type 2 diabetes: systematic review. *BMJ* 2011;343:d7163.
28. Bekő G, Butz H, Berta K, et al. Switching between parathormone (PTH) assays: the impact on the diagnosis of renal osteodystrophy. *ClinChem Lab Med* 2013;51:1251-1256.
29. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1580-1588.
30. Zeidler H. The need to better classify and diagnose early and very early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2012;39:212-217.
31. Ioannidis JP, Tzoulaki I. What makes a good predictor? the evidence applied to coronary artery calcium score. *JAMA* 2010;303:1646-1647.
32. Ioannidis JP. Is molecular profiling ready for use in clinical decision making? *Oncologist* 2007;12:301-311.
33. Loke YK, Price D, Herxheimer A; Cochrane Adverse Effects Methods Group. Systematic reviews of adverse effects: framework for a structured approach. *BMC Med Res Methodol* 2007;7:32.
34. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924-926.
35. Thomas R, Mitchell GK, Batstra L. Attention-deficit/hyperactivity disorder: are we helping or harming? *BMJ* 2013;347:f6172.
36. Heath I. Waste and harm in the treatment of mild hypertension. *JAMA Intern Med*. 2013;173:956-957.
37. AlbertMS, DeKosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;7:270-279.
38. Aronowitz RA. The converged experience of risk and disease. *Milbank Q* 2009;87:417-442.
39. Schwartz PH. Risk and disease. *Perspect Biol Med* 2008;51:320-334.