

Il TSH Riflesso: i problemi Il punto di vista dell'Endocrinologo ed il punto di vista del Laboratorio

E. Toffalori^a, S. Demattè^b, P. Caciagli^a

^aDipartimento di Medicina di Laboratorio, Patologia Clinica Ospedale "Santa Chiara", APSS di Trento

^bU.O. Medicina 2, Ospedale "Santa Chiara", APSS di Trento

Riassunto

Il tema dell'utilizzo del TSH Riflesso (TSHR) nel miglioramento dell'appropriatezza nella diagnostica tiroidea è ampio e richiede che siano affrontati aspetti strettamente scientifici ma anche problemi di tipo organizzativo, gestionale ed amministrativo. Nell'Azienda Sanitaria della Provincia di Trento nel 2005 il Dipartimento di Medicina di Laboratorio ha costituito un gruppo di lavoro interdisciplinare per avviare un programma di miglioramento condiviso e rendere disponibile il TSHR in tutti i laboratori. I problemi affrontati sono stati molti sia prima che dopo l'attivazione. Partendo dall'analisi delle linee guida esistenti sono state individuate le tre principali situazioni cliniche della patologia tiroidea, considerati gli aspetti critici, gli esami più utili nelle varie situazioni cliniche ed è stato definito l'algoritmo d'approfondimento del TSHR con le relative modalità di richiesta, esecuzione e refertazione. Sono state concordate le modalità di comunicazione e di diffusione, definiti gli indicatori del miglioramento e programmate le verifiche.

Dopo due anni di disponibilità ed utilizzo in tutta la provincia, si può concludere che per l'endocrinologo l'algoritmo applicato è utile ed efficace nell'accertamento della funzione tiroidea in soggetto asintomatico, nel gozzo e nel sospetto di ipo o ipertiroidismo, ma inappropriato in molte altre condizioni. La vera difficoltà per il medico è quella di conoscere le indicazioni agli esami, diverse in ogni singolo paziente ed in ogni fase della malattia tiroidea.

Le principali criticità che il laboratorio ha incontrato nella realizzazione del TSHR sono state l'implementazione automatica della cascata di approfondimento solo se richiesta dal medico, la gestione del ticket e la diffusione delle informazioni ai Medici di Medicina Generale. I risultati raccolti a livello dipartimentale a distanza di due anni dimostrano un diffuso utilizzo in tutta la provincia, un miglioramento generale dell'appropriatezza ed una minore adesione a livello ambulatoriale.

Summary

TSH Reflex: the problems

The point of view of the Endocrinologist and the point of view of the Laboratory

The utilization of TSH Reflex (TSHR) for increasing appropriateness of thyroid diagnostics is an issue which requires facing strictly scientific aspects as well as management and administration challenges. In 2005, the Department of Laboratory Medicine of the Province of Trento established an interdisciplinary working group on this issue. Its aim has been to develop a shared improvement programme as well as to implement the TSHR in all laboratories. We encountered several problems both before and after the start up phase.

The starting point has been the analysis of existing guidelines which led to the identification of the three main clinical situations of the thyroid pathology, the evaluation of the most critical aspects as well as the most useful tests for the different clinical conditions; the definition of the algorithm for the TSHR with the related mode for the request, execution and medical report.

Also, the mode of communication and diffusion have been established, the indicators of improvements have been defined and the controls have been planned. After having been available and utilised in the whole Province for two years, the algorithm is considered by the endocrinologist useful and effective in the assessment of the thyroid function in asymptomatic subjects, in the goitre, in suspected hypo and hyperthyroidism, but inappropriate in several other clinical situations conditions.

The real difficulty for the doctor is to know the precise indications of tests which are different for any single patient and in each phase of the thyroid illness.

Critical aspects faced by the laboratory in the realization of TSHR have been: the automatic implementation of the cascade of algorithm only upon request of the doctor; the management of the ticket as well as the diffusion of the information to GPs. After two years, the collected departmental results revealed a wide utilization in the whole Province, a general increasing in the appropriate use of the thyroid tests with a lower success for the outpatients.

Key-words: guidelines, thyroid function tests, algorithmic approach.

Il tema dell'utilizzo del TSH Riflesso (TSHR) nel miglioramento dell'appropriatezza nella diagnostica tiroidea è ampio e richiede che siano affrontati aspetti strettamente scientifici ma anche problemi di tipo organizzativo, gestionale ed amministrativo.

Da anni sono state pubblicate / diffuse le Linee Guida (LG)¹⁻⁴ per la diagnostica della tiroide che vedono il TSH come l'esame cardine ed indicano come strumento efficace nell'approccio diagnostico l'utilizzo di un approfondimento a cascata chiamato TSH "Riflesso" o "Reflex". È un algoritmo che prevede l'esecuzione degli esami tiroidei e degli anticorpi anti-tiroide solo nei casi in cui il TSH supera le soglie decisionali inferiore o superiore permettendo così un'appropriata indagine diagnostica sullo stesso campione.

Nelle diverse realtà assistenziali l'applicazione delle raccomandazioni delle LG trova ostacoli di diversa natura (organizzativi, tecnologici, strutturali, professionali, socio-culturali, geografico-ambientali, normativi) che ne limitano la diffusione.

Nel Trentino esiste una unica Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari (APSS) ed il Dipartimento di Medicina di Laboratorio comprende i nove laboratori di Patologia Clinica e Microbiologia della provincia (di cui sette eseguono esami tiroidei) e coordina tutti i punti prelievo del territorio integrandosi con l'attività dei Distretti.

È in questo modello organizzativo collaborativo/professionale, che facilita l'ottimizzazione dell'uso delle risorse ed il dialogo tra i professionisti sia all'interno del dipartimento sia tra le diverse componenti cliniche, che nel 2005 è stato avviato il programma per l'attivazione del TSHR.

Attivazione del TSH Riflesso in Trentino

Le rilevazioni che hanno indotto ad attivare un programma per realizzare e diffondere l'utilizzo del TSHR sono state:

- Incremento costante negli anni delle richieste degli esami di funzionalità tiroidea.
- Frequente riscontro di richieste improprie, frequentemente esuberanti ma talvolta in difetto di approfondimento.
- Parziale successo degli audit realizzati negli anni precedenti (1998-2000) con i Medici di Medicina Generale (MMG).
- Utilizzo non corretto delle risorse disponibili.

Dopo l'analisi di fattibilità fatta all'interno del Dipartimento è stato creato un gruppo di lavoro interdisciplinare, coordinato dal patologo clinico, coinvolgendo endocrinologi ospedalieri e del territorio, laboratoristi e MMG per definire un programma di miglioramento condiviso.

Analizzate le LG nazionali ed internazionali, raccolte altre esperienze di attivazione del TSHR⁵, valutati gli intervalli di riferimento utilizzati, è stato definito l'algoritmo di approfondimento con le relative modalità di richiesta, esecuzione e refertazione. Sono stati inoltre definiti gli indicatori da utilizzare nell'analisi statistica annuale per la verifica del miglioramento dopo l'attivazione della possibilità di richiesta del TSHR.

Concordate le modalità di comunicazione e di diffusione iniziando con un periodo sperimentale di verifica della funzionalità all'interno dell'Ospedale Santa Chiara di Trento, è stata programmata la successiva diffusione, con la

stessa operatività, nei diversi Laboratori e negli Ospedali dell'APSS, nonché agli utenti esterni di tutta la provincia.

Il percorso programmato è stato poi approvato dal Dipartimento di laboratorio e dall'Azienda con l'inserimento dell'obiettivo "attivazione del TSH Riflesso" nel budget di tutti i laboratori per gli anni 2006/2007.

Il punto di vista dell'Endocrinologo

Nel Programma Nazionale LINEE GUIDA³ (2003), si dice testualmente:

"Le raccomandazioni nell'adozione di procedure diagnostiche ottimali in area clinica deve prevedere approcci diversi basati sulle situazioni cliniche reali piuttosto che sulle singole patologie. L'importanza di strategie di indagine specifiche per differenti obiettivi diagnostici deriva dalla ovvia constatazione che metodiche utilissime per rispondere a un quesito specifico, possono essere assolutamente inutili per soddisfare altre esigenze diagnostiche...."

"Deve essere evidenziato inoltre che, nelle fasi diagnostiche di inquadramento, si possono rendere necessari accertamenti più estesi o diversi rispetto a quelli da utilizzare nel monitoraggio successivo delle differenti patologie già riconosciute. Queste diversità tra prima diagnosi e follow-up devono essere tenute ben presenti nella impostazione dell'approccio alle varie situazioni cliniche."

È evidente che la richiesta sistematica di gruppi di analisi non ragionate o addirittura di tutti i parametri nella diagnostica delle tireopatie si traduce in:

- Stress e confusione per l'utente e il medico determinati da alterazioni irrilevanti o falsi positivi nel risultato delle diverse analisi.
- Ritardo nell'esecuzione di altre indagini veramente diagnostiche.
- Spreco di risorse.
- Perdita della buona abitudine al ragionamento clinico.

Motivati dalle osservazioni descritte sopra, nel 2005/6 gli endocrinologi e i laboratoristi di Trento si sono ripetutamente incontrati per migliorare l'appropriatezza delle richieste e l'efficacia diagnostica nella patologia tiroidea.

I problemi da affrontare sono stati molti sia prima che dopo l'attivazione del TSH Riflesso

Prima

La prima difficoltà è stata quella di trovare un consenso, partendo dalle linee guida esistenti, relativamente ad una serie di quesiti:

- Quando è appropriato l'accertamento diagnostico della tiroide?
- Che cos'è e quando è utile lo screening?
- Quale è l'esame più utile? Quali esami sono utili nelle varie fasi della malattia o della non malattia tiroidea?
- Qual è l'aspetto più critico della diagnostica tiroidea?
- Quando gli esami possono essere discordanti?
- Quale o quali gli esami chiesti inutilmente o tutti insieme in maniera automatica, non ragionata? E perché? Chi li chiede?
- Perché migliorare l'appropriatezza della richiesta di laboratorio della funzionalità tiroidea?
- Quali intervalli di riferimento migliori per non perdere patologia?
- Come definire le regole dell'algoritmo di approfondimento?

- Come risolvere i problemi delle modalità di richiesta, refertazione, pagamento della prestazione ed informazione al paziente?
- Come diffondere ai MMG le conclusioni del gruppo?
- Come approfittare di questa occasione per fare un aggiornamento più ampio e rivedere insieme ai medici del territorio il senso e il valore di altri esami più specifici quali Calcitonina, Autoanticorpi, Ab antirecettore del TSH?
- Quando e come verificare il miglioramento?
Abbiamo individuato le tre principali situazioni cliniche sulle quali concentrare la nostra attenzione per suggerire le procedure diagnostiche più appropriate⁶:
- Accertamento della funzione tiroidea nell'individuo asintomatico (screening).
- Accertamento diagnostico per disfunzione tiroidea clinica o sospetta.
- Monitoraggio di malattia o di trattamento specifico.
L'introduzione del TSH ultrasensibile ha semplificato e reso più affidabile l'approccio diagnostico alle disfunzioni tiroidee primitive⁷, ma esistono situazioni di discordanza tra TSH ed FT4 che sono:
- Interferenza nel dosaggio (presenza di autoanticorpi o anticorpi eterofili).
- Importante disprotidemia.
- TSHomi cioè tumori ipofisari secernenti TSH (<1% dei tumori ipofisari).
- Sindromi da inappropriata secrezione di TSH (resistenza agli ormoni tiroidei per anomalia del recettore).
- Prelievo eseguito dopo l'assunzione di Levotiroxina.
- Errore tecnico (veramente raro).

Dopo

Al termine dei due anni di applicazione del TSHR abbiamo fatto una analisi dei risultati cercando di evidenziarne gli aspetti critici.

Per l'endocrinologo l'algoritmo sperimentato si è rilevato:

- efficace in alcune ben precise situazioni
- nell'accertamento della funzione tiroidea in soggetto asintomatico;
- nel gozzo;
- nel sospetto di ipo o ipertiroidismo.
- inappropriato, ridondante ed a volte forviante
- nella patologia ipotalamo-ipofisaria; perché è stravolta la relazione TSH e ormoni tiroidei;
- nella resistenza agli ormoni tiroidei; perché la secrezione di TSH è inappropriata;
- nel monitoraggio delle tireotossicosi in trattamento; il TSH rimane soppresso per 3-4 mesi anche in presenza di terapia efficace o perfino eccessiva e la ripetizione del dosaggio anticorpale non serve;
- nel monitoraggio dell'ipotiroidismo in trattamento stabilizzato; basta comunque il TSH, la cascata con la ripetizione del dosaggio degli anticorpi è inutilmente costosa e a volte allarma il paziente;
- nella gravidanza, i parametri di riferimento di normalità cambiano a seconda del trimestre di gravidanza e del metodo utilizzato e la relazione ipofisi-tiroide è influenzata dagli ormoni della gravidanza;
- in alcune tireopatie da farmaci, alcune sostanze possono

causare tireopatie e/o interferire complicando la diagnostica tiroidea (Amiodarone, Litio, Interferone, Glicocorticoidi) e molti altri in misura minore o solo ad alte dosi (Acido retinico, eparine, anticomiziali, ACO, antidopaminergici, furosemide, penicillina, dopamino agonisti, acido iopanoico);

- in alcune situazioni particolari come la "sindrome della malattia non tiroidea" NTIS (sovertimento/ adattamento dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide in corso di severe patologie metaboliche, infettive, chirurgiche ecc.); dopo trapianto di midollo; dopo coronarografia.

Sostanzialmente è indispensabile considerare con attenzione tutte le situazioni nelle quali l'asse ipofisi-tiroide non è intatto o è instabile per effetto di malattia o per interferenza farmacologica^{8,9}.

La vera difficoltà per il clinico è quella di conoscere le indicazioni all'esame, sapendo bene che cosa chiedere al laboratorio in ogni singolo paziente e in ogni fase della malattia tiroidea e della terapia.

Non è effettivamente sempre facile per il medico di medicina generale districarsi nella complessità della patologia tiroidea e della relazione ipofisi-tiroide, contemplando le varie sfaccettature, le implicazioni e i meccanismi della terapia; ed è in questa diagnostica, richiesta così frequentemente, che l'introduzione del TSHR trova il suo spazio.

In questo caso più che mai **non è ammessa l'ignoranza!**

Il successo del nostro lavoro dipenderà dall'imprescindibile sforzo di una comunicazione costante e periodicamente rinforzata con i medici di medicina generale e ospedalieri non endocrinologi perché questo è il vero problema: **fare buon uso del TSH Riflesso** per ridurre i costi assicurando al medico informazioni sufficienti, efficaci e non forvianti almeno per un primo inquadramento dello stato tiroideo del paziente e per un intelligente follow-up delle più comuni patologie tiroidee.

Il punto di vista del Laboratorio

La recente acquisizione di una tecnologia informatica comune a tutti i Laboratori del Dipartimento ha permesso di rivedere in maniera sistematica le attività diagnostiche ed amministrative, ha portato a realizzare di fatto un allineamento delle metodiche, delle apparecchiature, degli intervalli di riferimento e dell'accettazione dei pazienti in ambito provinciale nel rispetto delle ISO 15189. Esistevano pertanto i presupposti e le risorse necessarie per la realizzazione del progetto di miglioramento in tutti i laboratori dell'APSS.

Il sistema diagnostico utilizzato è della ditta Roche Diagnostics (Elecsys 2310 e/o ModularE170) ed il sistema informatico della ditta NoemaLife.

L'algoritmo del TSHR concordato dal gruppo di lavoro prevede due diversi e specifici approfondimenti a cascata in funzione dei limiti soglia basso o alto del TSH (Fig. 1).

Quali limiti decisionali utilizzare per far scattare gli esami d'approfondimento?

Un primo problema che abbiamo affrontato è stata una rivalutazione degli Intervalli di Riferimento del TSH del nostro metodo, numerosi erano i lavori presenti in lettera-

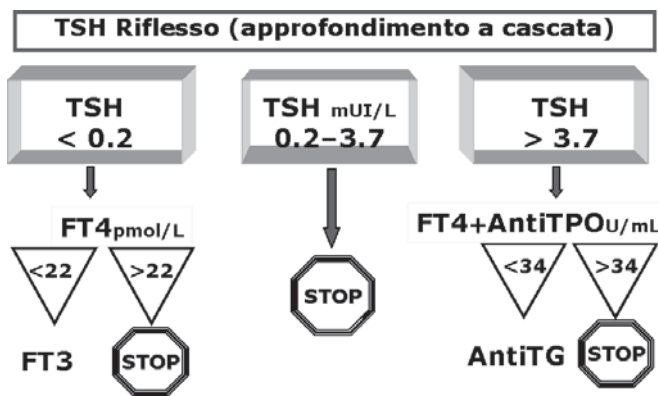


Figura 1. Algoritmo per il TSH Riflesso concordato ed applicato.

tura che avevano rilevato per il TSH un limite superiore più basso dopo averlo ricalcolato secondo le linee guida NACB^{10,11}. Utilizzando i dati rilevati da un lavoro¹² di revisione di tutti gli IR degli esami tiroidei eseguiti con lo stesso nostro metodo e seguendo i criteri indicati dalle LG NACB, dopo condivisione con il gruppo di lavoro, abbiamo mantenuto invariato il valore del limite inferiore ed abbassato da 4.5 a 3.7 mU/L il limite soglia alto che avrebbe fatto scattare l'algoritmo di approfondimento.

Come realizzare il modello operativo con automatismo completo dall'accettazione alla refertazione?

Nella pratica è stato necessario un lavoro impegnativo di coordinazione e collaborazione tra le diverse professionalità del laboratorio e con gli specialisti delle ditte fornitrici degli analizzatori e del sistema informatico per verificare e definire la modalità operativa più semplice che permettesse il completo automatismo.

L'approfondimento doveva scattare in modo completamente automatico solo se richiesto specificatamente dal medico come "TSH Riflesso" ed attivarsi con diversi step diagnostici secondo le regole concordate in caso di concentrazione del TSH al di fuori delle soglie decisionali. Doveva essere mantenuta anche la possibilità di richiedere qualsiasi esame tiroideo singolo o multiplo e di eseguirlo senza l'attivazione di approfondimenti.

Con la tecnologia a nostra disposizione l'operatività programmata è stata realizzata con le seguenti soluzioni:

- creazione nel LIS di "un nuovo esame" TSHR;
- inserimento nel LIS di un "segnale/commento (= Reflex)" sempre associato alla richiesta di TSHR;
- "segnale/commento" che trasmesso al programma gestionale dell'analizzatore comunica che dopo aver eseguito il TSH deve applicare le regole dell'algoritmo;
- programmazione di tutte le regole dell'algoritmo nel software gestionale dell'analizzatore (se Reflex and TSH < 0.2 + FT4; se Reflex and TSH < 0.2 and FT4 < 22 + FT3; se Reflex and TSH > 3.7 + FT4 + TPO; se TPO < 34 + AbTG);
- programmazione dell'implementazione automatica degli esami eventualmente richiesti dalle regole con recupero della provetta;
- trasmissione in tempo reale degli esami eseguiti per l'approfondimento dall'analizzatore al LIS;
- il LIS accetta gli esami e li implementa automaticamente

nel "file/accettazione" del paziente rendendoli così subito disponibili per la verifica, la validazione e refertazione;

- per evitare la validazione tecnica e clinica del TSH richiesto come Riflesso prima che sia completata l'esecuzione e trasmissione degli esami implementati, sono stati definiti nel LIS "anomali" i valori di TSHR < 0.2 e > 3.7.

L'automatismo completo è stato messo a punto nei due maggiori laboratori, che insieme eseguono il 60% della diagnostica tiroidea, per la possibilità di gestire le regole dell'algoritmo tramite il programma gestionale PSM ed il Modular della ditta Roche Diagnostics.

Dopo la realizzazione di numerose prove, verifiche ed aggiustamenti per il raggiungimento della completa e corretta funzionalità sono state inserite anche delle regole di esclusione in fase di accettazione per evitare di poter richiedere il TSHR insieme a "FT3, FT4, TSH, HTG, TPO".

Come gestire il problema amministrativo del conteggio e pagamento del ticket?

Al momento dell'accettazione del TSHR per l'utente ambulatoriale pagante viene considerato il costo del solo TSH, ma al momento del ritiro del referto è necessario far pagare l'eventuale costo aggiuntivo degli esami implementati.

Poiché il problema dell'aggiornamento del ticket riguarda anche molti altri approfondimenti diagnostici (microbiologia, autoimmunità, allergologia, oncologia, ...), il Dipartimento di Laboratorio ha richiesto all'APSS di realizzare un programma di comunicazione tra LIS e sistema Cassa per l'implementazione automatica del ticket in funzione degli eventuali esami aggiunti per l'approfondimento.

In attesa del completamento di tale programma è stata predisposta una procedura manuale uguale per tutti i laboratori. Giornalmente il personale del laboratorio stampa dall'analizzatore o dal LIS, utilizzando un apposito piano di lavoro, i dati dei TSHR esterni che hanno richiesto un approfondimento e li trasmette in segreteria che provvede a registrare gli esami aggiunti nel sistema di accettazione.

Come diffondere la comunicazione in modo efficace?

La sperimentazione è iniziata ad aprile del 2006 per i pazienti interni all'Ospedale Santa Chiara di Trento e la comunicazione della disponibilità del TSHR e delle modalità di utilizzo sono state diffuse in modo capillare con lettera, e-mail ai direttori e caposala e con le news aziendali diffuse a tutti i dipendenti.

Dopo alcuni mesi dall'attivazione è stato realizzato un rinforzo della comunicazione e nei reparti che non utilizzavano il TSHR è stata reinviata la comunicazione accompagnata da contatti personali dal medico del laboratorio con i colleghi clinici e con le caposala per facilitare la diffusione delle informazioni. Inoltre nei profili d'ingresso che prevedevano l'indagine della funzionalità tiroidea (TSH, FT4, FT3) è stato inserito solo il TSHR.

Validato il metodo operativo a gennaio 2007 la stessa operatività è stata trasferita anche negli altri laboratori del dipartimento, in tutti gli Ospedali dell'APSS e diffuso l'utilizzo anche per gli utenti ambulatoriali di tutta la provincia.

Nel Territorio a tutti i MMG sono state divulgate le LG

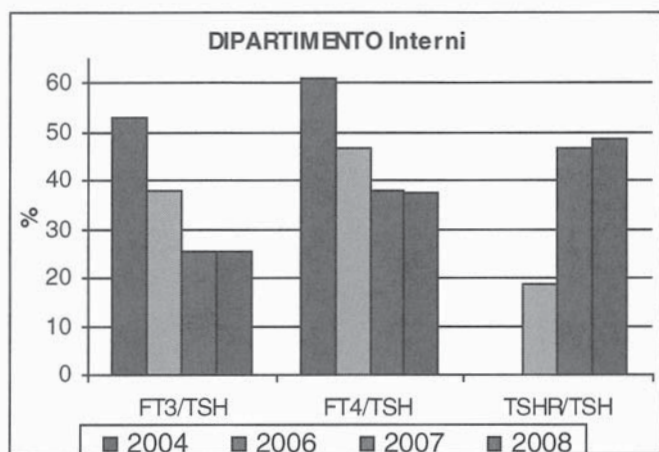


Figura 2. Analisi del miglioramento dell'appropriatezza delle richieste per i test tiroidei per i ricoverati di tutta l'APSS del trentino dal 2004 al 2008. L'indicatore percentuale FT3/ TSH totali è diminuito da 53 a 25% e FT4/TSH totali da 61 a 37% con il 49% di richieste di TSHR nel 2008.

e l'operatività del TSHR sia con lettera attraverso i direttori di distretto, sia con audit realizzati in ogni distretto ed in molti con la collaborazione di un endocrinologo.

La realizzazione degli audit, con la partecipazione contemporanea ed integrata dell'endocrinologo per le problematiche cliniche e del laboratorista per le problematiche più analitiche, organizzative ed amministrative, ha permesso un confronto immediato ed efficace con i MMG sull'utilizzo degli esami tiroidei nelle diverse situazioni cliniche e del TSHR. È da sottolineare purtroppo il problema che in alcuni distretti, ed in particolare proprio in quelli più grandi i MMG presenti non erano molto numerosi.

È migliorata l'appropriatezza?

Annualmente sono state realizzate verifiche sul miglioramento dell'appropriatezza utilizzando, come concordato, il numero di richieste di TSHR e dei dosaggi dei singoli esami tiroidei in relazione al numero totale dei TSH.

Dopo due anni dalla disponibilità e diffusione per interni e per esterni in tutta la provincia del TSHR, l'analisi degli indicatori sia a livello dipartimentale (TSH nel 2008 = 108000) sia nei singoli laboratori, ha rilevato (Fig. 2 e 3):

- Diffusione in tutte le realtà dipartimentali dell'utilizzo del TSHR, con un rapporto TSHR/TSH totali maggiore all'interno delle strutture ospedaliere (49%) rispetto agli esterni (17%). Considerando i singoli distretti le richieste di TSHR variano complessivamente da 37% a 12%.
- La percentuale dei dosaggi di FT3/TSH è diminuita arrivando nel 2008 complessivamente al 35%, diminuendo per gli interni fino al 25%. Considerando i singoli laboratori i rapporti di tutte le richieste interne ed esterne variano da 26% a 50%.
- La percentuale dei dosaggi di FT4/TSH è passata da 65% nel 2006 al 51% nel 2008 (37% per interni). Considerando i singoli laboratori i rapporti variano da 41 a 71%.
- Il laboratorio con la maggior percentuale di dosaggi di FT3 ed FT4 è uno dei laboratori con la minor percentuale di richieste di TSHR.

Le differenze degli indicatori del miglioramento tra i

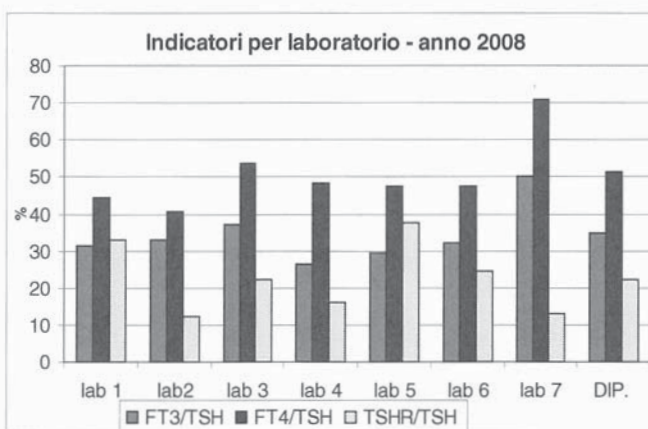


Figura 3. Analisi degli indicatori di appropriatezza rilevati complessivamente nel 2008 nei diversi laboratori ed in tutto il Dipartimento.

diversi distretti sanitari sono significative a dimostrazione di come una stessa operatività possa diffondersi velocemente o incontrare ostacoli di diversa natura.

Il miglioramento rilevato a livello dipartimentale già nel 2006 (Fig. 2), quando il TSHR era utilizzato solo sperimentalmente per i ricoverati dell'Ospedale di Trento, è probabilmente dovuto alla formazione e diffusione delle linee guida per la diagnostica delle tireopatie da parte dei componenti del gruppo di lavoro stesso.

Nella nostra esperienza il miglioramento dell'appropriatezza più significativo all'interno degli Ospedali è dovuto alla maggior facilità di diretti contatti comunicativi con il personale sanitario ed alla operatività semplificata dall'utilizzo di profili di reparto. Il minor successo nel miglioramento per i pazienti ambulatoriali riteniamo derivi da una comunicazione più difficile e meno diretta con i MMG e parzialmente anche dall'utilizzo da parte loro di un programma informatico "chiuso" che non prevede la possibilità di inserire codici di "analisi" non previsti nel Nomenclatore Tariffario del SSN.

Il sostanziale miglioramento rilevato in tutta la provincia negli ultimi due anni ha portato ad una riduzione del numero di determinazioni di FT3 ed FT4, nonostante l'incremento continuo delle richieste di TSH, con un reale risparmio di risorse rendendole disponibili per un reinvestimento nell'assistenza sanitaria.

Bibliografia

1. National Academy of Clinical Biochemistry. Laboratory Medicine Practice Guidelines. Laboratory Support for the Diagnosis And Monitoring of Thyroid Disease 2002. <http://www.aacc.org/members/nacb/Archive/LMPG/ThyroidDisease/Pages/default.aspx> (data di consultazione: 28.8.2009).
2. Association for Clinical Biochemistry, British Thyroid Foundation. UK Guidelines for the use of thyroid function tests, 2006. <http://acb.org.uk/docs/TFTguidelinefinal.pdf> (data di consultazione: 28.8.2009).
3. Maestri E, Ciardullo AV, Magrini N. Raccomandazioni per la diagnostica delle malattie tiroidee. Piano Nazionale Linee Guida, Istituto Superiore di Sanità, 2003. http://www.pnlg.it/Ign_diagnostica_malattie_tiroidee (data di consultazione: 28.8.2009).
4. Stocking J. Clinical Strategies in the Testing of Thyroid Func-

- tion. Thyroid Disease Manager. <http://www.thyroidmanager.org/Chapter6/6b-frame.htm> (data di consultazione: 28.8.2009).
5. Castello R, Celebrano M, Dorizzi RM. La diagnostica tiroidea: il TSH Riflesso. *Dialogo sui farmaci* 2006; 9:84-6.
 6. AACE Medical Guidelines for Clinical Practice for the evaluation and treatment of Hyperthyroidism and Hypothyroidism. *Endocr Pract* 2002; 8:457-93.
 7. Dorizzi RM, Castello R. La diagnostica tiroidea. Il quesito del clinico - La risposta del laboratorio. *RIMeL/IJLaM* 2007; 3 (Suppl):67-75.
 8. Beck-Peccoz P, Mannavola D, Asteria C. Resistance to thyroid hormone. In: Braverman LE, ed. *Contemporary Endocrinology: Diseases of the Thyroid*. Totowa, NJ: Humana Press Inc; 2003. p. 199-239.
 9. Verga U. Sindromi a bassa T3. In: Beck-Peccoz P, ed. *La Tiroide*. Udine: PMS; 2004. P. 243-51.
 10. Giavarina D, Dorizzi RM, Soffiati G. Indirect methods for reference intervals based on current data. *Clin Chem* 2006; 52:335-7.
 11. Brabant G, Beck-Peccoz P, Jarzab B, Laurberg P, Orgiazzi J, Szabolcs I, et al. Is there a need to redefine the upper normal limits of TSH? *Eur J Endocrinol* 2008; 154:633-7.
 12. Roche Diagnostics. Reference Intervals for Children and Adults - Elecsys Thyroid Tests, TSH, FT4, FT3, T4, T3, T-uptake, FT4-index, Anti-TPO, Anti-Tg, Tg. 2004.