

# ***Il tempo di risposta all'innovazione: un indicatore di efficacia nell'applicazione delle linee guida, di procedure e tecnologie innovative***

A. Camerotto<sup>a</sup>, R. Di Liddo<sup>b</sup>, F. Carmignoto<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Dipartimento di Patologia Clinica, Servizio di Medicina di Laboratorio, Ospedale S. Luca di Trecenta, Azienda ULSS n. 18, Rovigo

<sup>b</sup> Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università di Padova

## **Riassunto**

E' noto come spesso siano necessari molti anni prima che nuove conoscenze in Medicina, frutto di evidenze scientifiche autorevoli e consolidate, siano incorporate nella pratica clinica con ricadute significative nei confronti dell'appropriatezza. In questo lavoro viene valutato il *tempo di risposta all'innovazione* (TRI) nell'ambito specifico della Medicina di Laboratorio, cioè il tempo necessario affinché siano applicate le nuove evidenze scientifiche approvate nelle Linee Guida e siano abbandonate le precedenti procedure.

Sono stati considerati come esempi, la Fosfatasi Acida Prostatica (PAP), la CK-MB, il Tempo di Protrombina, l'ormone fT3 e l'Oral Glucose Tolerance Test (OGTT).

Le evidenze dimostrano che in Medicina di Laboratorio sono presenti elevati TRI e che questa criticità è dovuta *anche* ad una inefficacia delle linee guida a produrre sostanziali cambiamenti nell'agire dei medici.

Gli autori hanno utilizzato l'approccio per processi per analizzare le fasi di produzione delle linee guida e per determinare i principali indicatori di efficacia.

Al fine di indurre le modifiche comportamentali, la principale criticità individuata è la necessità di

fornire indefinitamente una grande energia al processo in termini di risorse economiche, di tempo ed impegno da parte delle organizzazioni che propongono l'adozione delle linee guida e da parte dei medici che dovrebbero apprendere e applicarle. Il lavoro analizza la modalità più efficace per mantenere un alto livello di informazione con la maggiore efficienza e sono portati in discussione gli strumenti di Technology Information necessari per ridurre il TRI e aumentare l'appropriatezza in ambito intra ed extraospedaliero.

Viene evidenziata la necessità -una volta trovata una condivisione tra tutte le parti interessate- di adottare provvedimenti a carattere cogente nel rispetto dell'etica e della deontologia medica.

E' sottolineata l'importanza di rimuovere gli ostacoli che possono ritardare la sperimentazione o l'attuazione di strategie più efficaci di quelle fino ad ora messe in campo.

Nelle realtà ospedaliere in cui è iniziata l'applicazione di procedure di Information Technology si è dimostrato come esse possano influenzare il TRI e l'appropriatezza, mentre devono essere affrontate ex novo, con strumenti innovativi, le modalità di prescrizione extraospedaliera, nell'interesse primario delle persone ammalate, dei medici e del SSN.

## **Summary**

***Innovation Answer Time: indicator of efficacy for the application of guidelines, innovative procedures and technologies***

It is well-known that new medical knowledges, coming from authoritative and consolidated scientific evidences, often require many years to be introduced into clinical practice and have significant relapses of appropriateness.

In this work, it is evaluated in the specific field of Laboratory Medicine the *Innovation Answer Time* (TRI), the needed time so that the new-approved at guidelines scientific evidences are applied and the previous procedures are given up.

Prostatic acid phosphatase (PAP), CK-MB, Pro-thrombin time, fT3 hormone, and Oral Glucose Tolerance Test (OGTT) are cited as examples.

The evidence demonstrates high TRI levels in the La-

boratory Medicine and this critical issue is also dependent on the guidelines' inefficacy to change substantially the physicians' working.

Using approach for processes, the authors have analysed the guidelines production steps and determined the main efficacy indicator.

In order to correct medical behaviours, it's required that the process is supplied indefinitely with a lot of energy and economic resources, time and engagement both of organizations proposing guidelines adoption and physicians which have to learn and apply them.

This work analyses the most effective modality to keep a high information level with major efficacy and the Technology Information tools necessary for reducing TRI and improving the appropriateness in intra- and extrahospital field are discussed.

Moreover, it is pointed out the necessity of adopting active measures in respect of ethics and medical deontology.

It is underlined the need to remove the obstacles which may delay the experimentation or realization of more effective strategies.

In the hospitals where they are beginning to be applied, it is demonstrated how Information Technology procedures influence TRI and appropriateness; on the other hand, innovative tools should be experimented to face extrahospital prescription modalities, in the primary interest of patients, physicians and healthcare system.

*Key words:* innovation answer time, guidelines, appropriateness

## Introduzione

Nel volume di aprile-giugno 2005 di questa rivista sono state pubblicate le "Linee guida per la diagnosi di laboratorio e istologica della malattia celiaca"<sup>1</sup>. Una disamina sistematica e accurata di 105 voci bibliografiche che ha coinvolto diciotto colleghi, ha messo in luce che "nel 1997 l'enzima transglutaminasi tissutale (tTG) è stato identificato quale principale se non unico bersaglio degli anticorpi presenti nel siero dei soggetti celiaci"<sup>2</sup>, e che "l'utilizzo degli anticorpi anti-gliadina (AGA), alla luce delle nuove acquisizioni, va ridimensionato in quanto la letteratura riporta una maggiore sensibilità degli anticorpi anti tTG nei confronti degli AGA" nel monitoraggio e nella diagnosi.

Di conseguenza il documento propone che la ricerca di anticorpi anti tTG di classe IgA ed il dosaggio delle IgA totali sieriche siano la prima indagine di laboratorio nei soggetti con manifestazioni cliniche e di età superiore a 5 anni. L'esecuzione degli anticorpi anti endomisio (EMA) IgA è consigliata solo in caso di positività degli anti tTG.

Il documento potrebbe rappresentare uno strumento importante per il miglioramento della pratica clinica con ricadute in termini di efficacia clinica ed efficienza.

Il condizionale è d'obbligo poiché le evidenze in letteratura, che riportano tassi di inappropriata nella richiesta di test nell'ordine del 35-40%<sup>3-13</sup>, sono il principale indicatore di scarsa applicazione e non permettono di essere ottimisti sul destino di questa ennesima e autorevole linea guida.

In particolare, non è affatto prevedibile il *tempo di risposta all'innovazione* (TRI) cioè l'arco temporale necessario affinché le nuove evidenze scientifiche siano applicate e siano abbandonate le precedenti procedure; nel caso specifico, naturalmente preso in considerazione solo come esempio, il tempo necessario affinché gli anticorpi anti tTG siano utilizzati da un numero significativo di medici come test di primo livello. Questo

condurrà, per un numero indefinito di anni, all'esecuzione di test inappropriati per sottoutilizzo degli anti tTG e per sovrautilizzo degli AGA e degli EMA richiesti in prima istanza per la diagnosi della malattia.

Tutto ciò avrà ricadute in termini di outcome e di spreco di risorse economiche che, come è stato dimostrato per altri esami, può risultare nell'ordine dei milioni di euro<sup>14</sup>.

## Alcuni esempi di test con elevato TRI

E' noto come siano necessari anche vent'anni prima che nuove conoscenze in Medicina, per quanto frutto di evidenze scientifiche autorevoli e consolidate, siano incorporate nella pratica clinica<sup>15</sup>. Questo lavoro intende documentare come il problema sia di grande rilievo anche in Medicina di Laboratorio e sono portati esempi di test con elevato TRI.

### *La Fosfatasi Acida Prostatica (PAP)*

L'utilità del dosaggio di questo enzima nel carcinoma della prostata è noto fin dagli anni 40 del XX° secolo. Già nel 1949 Abul Fadl e King osservarono che l'L-tartrato inibisce quasi completamente la PAP<sup>16</sup> e quest'osservazione consentì a Fishman e Lerner nel 1953 di proporre un metodo catalitico per la determinazione dell'enzima applicabile alla clinica<sup>17</sup>.

Il metodo radioimmunologico con valutazione della proteina proposto nel 1974 da Cooper e Foti<sup>18</sup> rappresentò una svolta migliorativa fondamentale in quanto si dosava non l'attività dell'enzima ma la concentrazione della proteina.

Nel 1979 la scoperta dell'Antigene Prostatico Specifico (PSA) cambiò radicalmente le possibilità in ambito diagnostico del carcinoma prostatico, considerata la maggiore sensibilità e specificità rispetto alla PAP.

Nei primi anni '90, con i primi screening su ampie popolazioni<sup>19-21</sup>, fu definitivamente raggiunta la consapevolezza della necessità di considerare completamente obsoleto il dosaggio della PAP, sostituendolo con il

PSA<sup>22</sup> e, solo pochi anni dopo, furono portate evidenze dell'utilità di dosare la frazione libera della proteina<sup>23,24</sup>.

A distanza di molti anni si dovrebbe constatare l'eliminazione della PAP dai tariffari nonché nei listini delle ditte di diagnostica.

E' facile invece avere evidenza che il test è ancora presente, e di conseguenza richiedibile e rimborsabile nel tariffario nazionale e nei tariffari regionali.

A riprova di ciò risulta che i reattivi sono ancora venduti e presenti nei listini di alcune ditte, non solo come dosaggio immunologico, ma anche come dosaggio in attività catalitica.

In effetti, se nel 2002<sup>25</sup> risultava come il dosaggio del test fosse ancora commercializzato da ben 13 ditte, da una nostra indagine effettuata a settembre 2005 è emerso che ancora almeno 4 ditte commercializzano il metodo immunologico ed almeno 2 il catalitico.

Ma anche se queste evidenze sono di per sé singolari e sorprendenti, è risultato ancor più inaspettato costatare che il dosaggio in attività catalitica è a tutt'oggi in fase di ottimizzazione in apparecchiature automatizzate<sup>26,27</sup>.

### CK MB

La storia del metodo di dosaggio della CK MB ricorda nelle linee generali quella del PAP.

Il primo metodo di dosaggio dell'isoenzima è del 1975. Era effettuata con la tecnica dell'immunoinibizione con misurazione dell'attività catalitica e contribuì a migliorare sensibilmente le possibilità diagnostiche nell'ambito della malattia coronarica<sup>28,29</sup>.

Nei primi anni '80, la possibilità della determinazione dell'isoenzima per mezzo di metodi immunochimici che determinano la concentrazione della massa proteica dell'enzima e non, a differenza dei metodi precedenti, dell'attività enzimatica, migliorò sensibilmente l'efficienza diagnostica<sup>30,31</sup>.

Gli studi che via via furono pubblicati negli anni '90 permisero di considerare obsoleti, e quindi da abbandonare, i metodi basati sulla misura dell'attività catalitica<sup>32,33</sup>.

Come si sono adeguate le strutture sanitarie italiane a queste evidenze?

Da un'indagine effettuata nel 1998 su un campione di 77 laboratori risultava che il 16 % utilizzava il dosaggio della CK MB con metodi basati sull'attività catalitica<sup>34</sup>.

Nel 2000 un'altra indagine effettuata su 303 Cardiologie con Unità di Terapia Intensiva Coronarica (UTIC) indicava una diffusione elevatissima di dosaggio della CK MB (94% delle strutture) ma con una netta prevalenza del metodo in attività (71%) rispetto al metodo immunometrico<sup>35</sup>.

Infine, da un'indagine recente del 2005 su 111 laboratori italiani<sup>36</sup>, è risultato che il dosaggio della CK MB in attività è effettuato ancora nel 23% delle strutture.

Gli autori dell'indagine concludono in effetti che "esi-

ste una sostanziale continuità nell'utilizzo dei marcatori considerati obsoleti".

Una valutazione comparativa della statistica dei biomarcatori cardiaci nei primi mesi dell'anno 2005 *vs* gli stessi mesi del 2004 in uno degli ospedali in cui l'isoenzima è ancora misurato in attività ha fornito a questo riguardo dei dati assolutamente inattesi: la CK MB attività è risultata il marcatore con il maggior aumento (+90%) mentre, ben distaccati, troviamo la troponina (+ 61.3%), la mioglobina (+56.2%) e la CK MB massa (+48.6%)<sup>37</sup>.

La controprova commerciale è che numerose ditte di diagnostica presentano ancora nei loro listini il dosaggio catalitico dell'enzima.

### L'OGTT

Nei Tariffari Regionali, nella stessa pagina della PAP, solo qualche riga più in giù, troviamo le curve da carico a 3 e 6 determinazioni e dai risultati di un'indagine del 2003<sup>38</sup> comprendiamo che la loro presenza non è un mero refuso poiché il 66.8 % dei laboratori italiani disattende le datate raccomandazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e del National Diabetes Data Group<sup>39</sup> che indicano - salvo particolari e rare situazioni come la "dumping sindrome" - l'esecuzione della glicemia a 2 determinazioni ai tempi 0' e 120'.

Gli autori dell'indagine non possono che concludere che siamo in presenza di "una preoccupante variabilità delle procedure utilizzate".

L'OGTT è un buon esempio di come sia difficile cambiare le abitudini, se si considera che le indicazioni dell'OMS sono reperibili, anche in ambito non specialistico, come conoscenze ormai acquisite e consolidate nei più diffusi e autorevoli manuali e trattati di Medicina Interna<sup>40,41</sup>.

### L'fT3

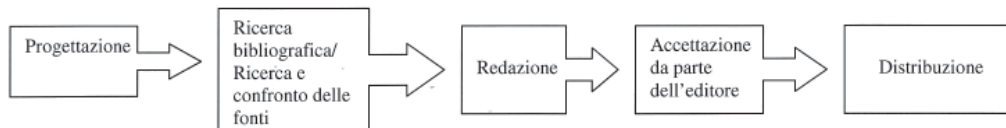
Nel 1990 furono elaborate le linee guida per la diagnostica tiroidea dall'autorevole American Thyroid Association. Nel documento si abbandonava l'approccio precedente che prevedeva, nei vari disordini tiroidei e nel monitoraggio della terapia, l'esecuzione della T3 totale, T4 totale e TSH a favore dei dosaggi di fT4 e TSH<sup>42</sup>.

Il dosaggio del T3 e dell'fT3 veniva pertanto non ritenuto necessario in prima battuta e consigliato come test di secondo livello in particolari e specifiche situazioni cliniche.

Pochi anni dopo la linea guida fu recepita dalle società scientifiche italiane<sup>43</sup> e negli anni successivi fondamentalmente ribadita e confermata<sup>44-46</sup>.

E' evidente che, se queste indicazioni fossero applicate, ne dovrebbe derivare una richiesta di dosaggio dell'ormone estremamente ridotta.

A distanza di quindici anni dalle prime linee guida abbiamo dimostrato, prendendo a paradigma i dati



**Figura 1.** Fasi comuni nel processo di produzione della letteratura scientifica e delle linee guida.

della Nostra Azienda Sanitaria e proiettandoli a livello nazionale, che il numero di FT3 richiesti nel nostro Paese sia nell'ordine di alcuni milioni: esattamente n. 4.818.371<sup>47</sup>.

Utilizzando il Tariffario Regionale Veneto il costo annuo approssimativo di questi dosaggi si attesta a Euro 62.638.823, sia pur considerando che i costi complessivi di laboratorio, inclusi i costi del personale e quelli generali dell'istituzione rappresentano l'80-85% del valore tariffario<sup>48</sup>.

### Il Tempo di Protrombina

Considerando infine come ultimo esempio un test della coagulazione, non possiamo scordare le resistenze che ha incontrato negli anni '90 la modalità d'espressione del Tempo di Protrombina in International Normalized Ratio (INR) rispetto alla percentuale e ai secondi nel monitoraggio della terapia anticoagulante orale<sup>49-52</sup>. Nonostante che già nel 1977 l'OMS avesse identificato un lotto di tromboplastina umana liofilizzata (67/40) come preparazione di riferimento per calibrare le altre tromboplastine, che nel 1983 fosse ormai definitivo il modello di calibrazione e l'espressione in INR<sup>53</sup> e che, poco tempo dopo, fossero state portate evidenze sui vantaggi clinici di questa modalità di espressione dei risultati<sup>54-56</sup>.

I test considerati sono ovviamente solo degli esempi, ma è di facile riscontro, sfogliando i Tariffari, di quanto il TRI sia lungo per numerose prestazioni. Va sottolineato che in questo lavoro il problema è visto solo dal lato dell'obsolescenza di una prestazione, ma non c'è alcun dubbio che esista anche la criticità opposta, la *lentezza* alla promozione di nuovi test di comprovata utilità clinica.

Gli esempi portati e le evidenze in letteratura dimostrano che le linee guida, lo strumento sul quale la comunità scientifica ha maggiormente lavorato ed investito, ha purtroppo dimostrato nei disparati ambiti della medicina solo una parziale efficacia, sulle cui cause molte sono state le valutazioni e le analisi<sup>57-62</sup>.

Poiché la produzione di una linea guida può essere considerata come una serie di attività correlate ed interagenti, è stato da noi valutato il percorso che porta alla produzione della letteratura scientifica per rianalizzare queste criticità ed individuare le strategie che permettano di superarle.

### Il processo di produzione delle opere scientifiche e delle linee guida

Negli anni '80, le fasi di produzione delle prime linee

guida hanno inevitabilmente ripercorso il processo di produzione della letteratura scientifica che termina con la fase di distribuzione (Fig. 1).

L'analisi del processo, considerato da un alto punto d'osservazione e senza scomporlo in sottoprocessi, evidenzia in effetti come i percorsi di produzione appaiano sovrapponibili.

Dall'osservazione del diagramma, possiamo constatare com'è presente per entrambe le fasi di progettazione, a cui segue la ricerca bibliografica o degli elementi utilizzabili per la documentazione, il momento redazionale e l'invio ad un editore disponibile alla stampa. Infine, come ultima tappa, la distribuzione alla comunità scientifica.

Appare quindi evidente come la strutturazione delle linee guida si sia sviluppata nel tempo quasi come naturale *continuum* dello schema delle restante letteratura scientifica, pur essendo prodotte per fini diversi.

Il *successo* o l'efficacia di una linea guida infatti ha come peculiari indicatori - che rappresentano d'altro canto anche il razionale per il quale l'opera è stata ideata, stampata e distribuita - il livello di modifica dei comportamenti e il tempo necessario per indurli, in altre parole dal più breve TRI.

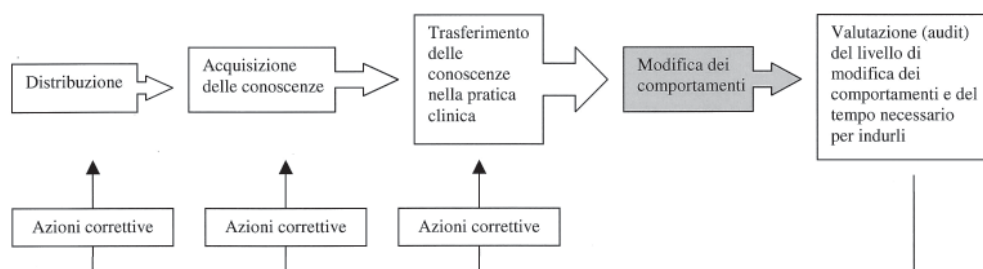
Per raggiungere questi obiettivi è necessario che il processo non termini con la fase di distribuzione ma con la gestione ed il presidio delle fasi successive, indubbiamente le più critiche e nelle quali si gioca l'efficacia dell'opera.

E' nella carente conduzione di queste fasi che si possono trovare le ragioni della insufficiente applicazione dei contenuti delle linee guida nella pratica clinica.

Per risolvere questa criticità è condizione necessaria che già nella fase di progettazione siano individuate e pianificate *anche* le strategie concretamente applicabile affinché i contenuti siano conosciuti dai destinatari, i metodi di trasferimento delle conoscenze nella pratica clinica ed infine le modalità di valutazione dell'efficacia degli interventi effettuati (Fig. 2).

Condizione indispensabile per raggiungere l'obiettivo della modifica comportamentale è certamente la conduzione ed il buon esito di tutte le tappe precedenti: sono requisiti per nulla scontati in quanto per soddisfarli è necessario fornire al processo una grande *energia* in termini di risorse economiche, di tempo ed impegno da parte delle organizzazioni che propongono l'adozione delle linee guida e da parte dei professionisti che dovrebbero apprendere e applicarle.

In effetti, una volta che il documento è stato stampato o prodotto in formato elettronico, non esistono



**Figura 2.** Fasi finali del processo di produzione ed implementazione delle linee guida. E' considerata la possibilità di azioni correttive nella varie fasi del processo in caso di non soddisfacente raggiungimento dell'obiettivo.

garanzie di una distribuzione efficace. E qualora lo fosse, devono esserne recepiti i contenuti.

Purtroppo la conoscenza, pur essendo un presupposto necessario, non è di per sé sufficiente a modificare i comportamenti nella pratica clinica.

Una direttiva dell'Unione Europea a tal riguardo, ribadisce con forza questa osservazione quando recita che "anche se i medici sono consapevoli dell'importanza delle linee guida e credono di conformarsi alle raccomandazioni in esse dettate, i cambiamenti nella pratica restano spesso minimali"<sup>63</sup>.

A questo riguardo, uno studio di McColl e collaboratori<sup>64</sup> ha rilevato che i concetti chiave dell'Evidence Based Medicine (EBM), pur godendo di una buona considerazione tra i medici inglesi, non si traducono poi in un' applicazione concreta nella pratica clinica quotidiana.

Analoga criticità è ripresa in una recente indagine (JAMA, gennaio 2006) nella quale gli autori sottolineano come esista "un notevole *gap* fra le raccomandazioni delle linee guida e l'effettiva prassi medica, a dispetto delle notevole quantità di evidenze presentate"<sup>65</sup>.

A tale proposito deve essere considerata anche la *volontaria* inapplicazione delle raccomandazioni che può trovare le più svariate motivazioni: non condivisione del concetto stesso di linea guida percepita negativamente come un approccio *up down*, convincimento del suo carattere generale non sempre applicabile al singolo paziente, rivendicazioni di autonomia o di vivacità intellettuale, timori di perdere autonomia decisionale, percezione che la spinta al cambiamento sia dettata quasi esclusivamente da ragioni economiche e non dalla qualità dell'assistenza.

Le "barriere esterne" di tipo organizzativo, strutturale e clinico, criticità significative in alcuni campi della Medicina, hanno invece un peso minore nell'ambito specifico della Medicina di Laboratorio, anche se possono incidere negativamente aspetti quali la mancanza di tempo o di strumenti tecnologici/informatici che permettano una facile consultazione durante il lavoro clinico.

Ma anche se tutte queste criticità fossero superate, senza un'azione efficace e continua nel tempo di rinforzo formativo, potrebbe prevalere un ritorno progressivo verso l'abitudine e comportamenti stereoti-

pati.

In effetti, il complesso processo di trasmissione delle conoscenze e dei cambiamenti comportamentali, se lasciato a sé, così come ogni altro sistema strutturato, degrada ad un livello più alto di entropia (disordine), perde energia, altera la sua struttura e scade di informazione.

Per questi aspetti, che sono alla base del secondo principio della termodinamica, i sistemi complessi tendono al più basso livello di energia, per cui ogni essere vivente invecchia e muore, le strumentazioni si guastano e si ritorna gradualmente a comportamenti abitudinari.

Per avere ordine e diminuire l'entropia - nel nostro caso per mantenere un alto livello di informazione e per consolidare le modifiche comportamentali - bisogna fornire una grande *energia* al sistema e somministrarla indefinitamente.

E' opportuno pertanto valutare quale sia il modo più efficace per raggiungere l'obiettivo con la minore *energia*.

E' evidente che le strategie fino ad ora utilizzate - come ad esempio opinion leader, riviste, convegni, elaborazione locale e condivisa delle linee guida con diffusione di opuscoli e brochure, audit<sup>66,67</sup> non si sono dimostrati adeguati agli obiettivi e al mantenimento dell'entropia in uno standard idoneo alle necessità di un sistema strutturato e complesso quale il Sistema Sanitario Nazionale.

## Gli strumenti e le strategie per ridurre il TRI

Un adeguato TRI è un requisito fondamentale per favorire l'appropriatezza in accordo "con lo stato più aggiornato delle conoscenze e delle pratiche cliniche"<sup>68</sup>.

Il TRI, d'altro canto, incide anche sul numero di possibili (*near miss*) e/o reali eventi avversi conseguenti agli inevitabili risultati falsi positivi o falsi negativi<sup>69,70</sup> dei test inappropriati, come ad esempio l'effettuazione di prestazioni sanitarie aggiuntive, l'allungamento dei tempi di degenza e l'errata prescrizione farmacologica<sup>71</sup>.

Non sorprende quindi che le strategie e gli strumenti dell'*Information Technology* (IT), utili per ridurre il TRI, sono in fondo gli stessi che permettono l'applicazione delle linee guida e che consentono di ridurre l'inapprop-

**Tabella I.** Settori d'intervento in cui l'utilizzo dell'Information Technology è utile per ridurre il TRI, l'inappropriatezza e gli errori.

## AMBITO INTRA OSPEDALIERO

| <i>Azioni</i>  | <i>Risultati attesi</i>   |
|--|---|
| Abbattimento delle barriere informatiche con integrazione dei diversi sistemi informativi. | Blocchi nella richiesta qualora non risponda agli standard dell'EBM e delle linee guida.                                |
| Identificazione univoca degli esami di laboratorio ed i parametri ad essi correlati.       | Blocchi nella richiesta ingiustificata di ripetizioni di esami  |
| Gestione telematica diretta delle richieste superando la scheda cartacea.                  | Rapida eliminazione dei test obsoleti ed aggiunta di test innovativi di comprovata efficacia                            |
| Profili d'ingresso diversificati sulla base del tipo di ricovero                           | Effettuazione dei soli test ritenuti necessari. Riduzione del numero di esami ridondanti e di scarso interesse clinico. |
| Gating policy  | Effettuazione solo dei test che rientrano in determinati criteri clinici  |
| Utilizzo di sistemi esperti al letto del paziente  |   |

## AMBITO EXTRA OSPEDALIERO

| <i>Azioni</i>   | <i>Risultati attesi</i>  |
|---|--|
| Introduzione di note per la limitazione della prescrivibilità | Rimborsabilità solo dei test che rientrano in determinati criteri clinici.<br><br>Rapida eliminazione dei test obsoleti ed aggiunta di test innovativi di comprovata efficacia |

priatezza e gli errori.

In effetti, le applicazioni di IT in medicina facilitano l'uso ottimale delle informazioni biomediche, delle banche dati e di ogni altra conoscenza utile alla risoluzione di problemi clinici. Attraverso l'integrazione di sistemi informativi e telecomunicazioni e con l'implementazione di efficienti sistemi di comunicazione, è enormemente potenziata la capacità di aumentare le conoscenze mediche al fine di migliorare la gestione del paziente e la stessa efficacia clinica. Per queste caratteristiche l'IT può rappresentare uno strumento fondamentale della politica per il miglioramento continuo dell'appropriatezza<sup>72</sup>, e per la diminuzione del TRI.

La Tabella I schematizza i principali settori d'intervento.

Come si può notare dalla Tabella I, i differenti contesti organizzativi in cui si svolge l'attività clinica obbligano ad interventi diversificati, anche se c'è una sostanziale convergenza sui risultati attesi.

In effetti, non tutte le strategie della IT<sup>68,73-75</sup> sono allo stato attuale proponibili per i medici non ospedalieri per i quali a nostro avviso dovrebbe essere applicata una soluzione analoga a quella adottata nella prescrizione della farmaceutica, quali le *note* dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)<sup>14,47,76,77</sup>, che indirizza alla prescrizione dei test e ne condizioni la rimborsabilità solo in accordo con determinati criteri clinici.

L'utilizzazione di semplici programmi informatici in grado di "avvisare" con un ipertesto il medico nel momento della prescrizione di un esame con *nota*, po-

trebbe rappresentare una pratica soluzione nella formulazione delle prescrizioni.

Questo tipo di soluzione va incontro anche alla necessità di gestire il *management* dell'informazione medica che, per la sua complessità ed importanza, non può essere assolutamente gestito autonomamente. La proposta, infatti, può aiutare il medico che, per una sorta di "paradosso informatico", fatica a trovare una risposta corretta nel momento preciso del bisogno nella gran massa di informazioni reperibili e non sempre sufficientemente validate<sup>78</sup>.

Nella Tabella II sono presentate le categorie di test per le quali è possibile prevedere una limitazione della prescrivibilità insieme ad alcuni esempi pratici di formulazione di note.

Per il successo di queste strategie sono prerequisiti fondamentali:

- La ricerca di ampia condivisione tra tutte le parti interessate (Sistema Sanitario Nazionale, Aziende Sanitarie, Clinici Ospedalieri, Medici di Medicina Generale e Pediatri di libera scelta, Medici di Laboratorio) nei riguardi delle metodologie, delle soluzioni e dei risultati attesi.
- La formalizzazione delle decisioni con leggi e regolamenti a carattere strutturale e cogente attraverso soluzioni trasparenti ed esplicite:
  - a) Redazione del Nomenclatore Tariffario Prestazioni con revisioni ad intervalli adeguati per l'eliminazione tempestiva di test obsoleti e l'aggiunta di esami innovativi di comprovata efficacia. Nel Tariffario dovranno pertanto essere presenti solo test *accreditati*, in

**Tabella II.** Categorie di test ed esempi di note di limitazione di prescrivibilità.

- 
- 1) Test di utilità non dimostrata, *nel singolo individuo*, al fine di assumere o modificare decisioni in ambito diagnostico, prognostico, di monitoraggio e farmacologico.  
**Fibrinogeno:** Non prescrivibile per la valutazione del rischio cardiovascolare.  
 **$\gamma$ GT:** Non prescrivibile per la valutazione del rischio cardiovascolare.
  - 2) Test in cui, rispetto ad altri esami, è dimostrata ridondanza e/o minor efficacia in determinate condizioni cliniche.  
 **$\alpha$ 1 antitripsina:** Non prescrivibile per diagnosi e monitoraggio dell'infiammazione.  
**AST:** Non prescrivibile nello screening delle epatotopatie.
  - 3) Test la cui indicazione è specifica per una determinata patologia.  
**Aptoglobina:** Test specifico per anemia emolitica
  - 4) Test di II° livello, di approfondimento o per il monitoraggio.  
**FT3:** non prescrivibile per lo screening delle tireopatie  
**ENA:** prescrivibile dopo la determinazione degli ANA (con risultato positivo) o in presenza di un consistente sospetto clinico di Malattia Autoimmune Sistemica (MAIS).  
**EMA IgA:** prescrivibile solo in caso di positività degli anti tTG.  
**CA 15.3:** Non prescrivibile per la diagnosi iniziale di neoplasia. Utile per la valutazione di estensione, la risposta al trattamento ed il riconoscimento precoce della progressione (recidiva).
  - 5) Test la cui prescrizione è limitata a pazienti ricoverati e/o del Pronto Soccorso.  
**Troponina:** prescrivibile solo in ambito ospedaliero.  
**D Dimeri:** prescrivibile solo in ambito ospedaliero. Utile per l'esclusione della trombosi venosa profonda e dell'embolia polmonare.
- E' possibile ovviamente che un test rientri in più categorie:  
**Fibrinogeno:** prescrivibile solo in ambito ospedaliero. Non prescrivibile per la valutazione del rischio cardiovascolare e per diagnosi e monitoraggio dell'infiammazione.  
**Aptoglobina:** Test specifico per anemia emolitica. Non prescrivibile per diagnosi e monitoraggio dell'infiammazione.
- 

altre parole prestazioni per le quali il SSN abbia valutato e attestato la corrispondenza rispetto ad espliciti requisiti tecnico-scientifici.

- b) Introduzione di criteri di limitazione della prescrivibilità dei test *accreditati*.

### Razionale ed etica dell'applicazione di provvedimenti a carattere cogente per ridurre il TRI e l'inappropriatezza

Come conciliare le aspirazioni di coloro che genuinamente si ritengono privati della piena libertà all'esercizio della professione con la necessità di garantire al singolo paziente e all'intera comunità il diritto alla salute è un tema da affrontare con serenità senza pregiudizi ed interessi di categoria<sup>79</sup>.

Non vi è dubbio, a questo riguardo, che norme di prescrizione a carattere obbligatorio potrebbero comprensibilmente essere percepite dalla classe medica come una forma di costrizione o una violazione della libertà professionale.

E' bene in ogni caso ricordare che la legislazione italiana ha già percorso la strada della cogenza nella prescrizione di laboratorio in alcune specifiche situazioni:

Il DM 06.03.1995, pubblicato nella GU 87 del 13.04.1995 e successivi aggiornamenti

- Aggiornamento del DM 14.04.1984 recante "Protocollo di accesso agli esami di laboratorio e di diagnostica strumentale per le donne in stato di gravidanza e a tutela della maternità responsabile"- stabi-

lisce quali test sono esonerati dalla partecipazione alla spesa in rapporto al periodo gestazionale.

Il D.Lgs n. 124 del 29.04.1998 e il DM n. 329 del 28.05.1999 e successivi aggiornamenti individua le malattie croniche ed i test per i quali non è prevista una partecipazione alla spesa.

Con la definizione di queste prestazioni si è in effetti cercata una migliore appropriatezza riguardo alla gravidanza o per specifiche patologie.

Riteniamo tuttavia che, nel contesto in oggetto, la presenza di norme cogenti vada intesa come una efficiente modalità per l'applicazione di regole coerenti con l'EBM, discusse e condivise da tutte le parti interessate, e compatibili con i principi etici e deontologici dell'autonomia professionale, della giustizia, del beneficiere/non maleficere e di vulnerabilità<sup>80-82</sup> che saranno ora brevemente descritti.

- Con autonomia professionale generalmente s'intende la possibilità d'autodeterminazione che conferisce libertà personale di scelta, indipendenza e possibilità di prendere decisioni liberamente. Tuttavia, essendo un diritto individuale, non può essere assoluto e deve essere bilanciato con i diritti degli altri.

D'altro canto è anche dal libero arbitrio dei medici che nasce la scarsa *resa* complessiva del processo rappresentato nella Figura 2, e dall'inappropriatezza nella prescrizione che si genera la principale causa di errori nel processo complessivo *brain to brain* della Medicina di Laboratorio.

E' doveroso pertanto valutare il punto d'equilibrio

tra grado di *rischio* clinico ed economico cui è ragionevole esporre i pazienti e grado di preservazione dell'autonomia e della libertà professionale.

- La giustizia, riconducibile ai principi di equità, equanimità e non discriminazione, non può prescindere dalla consapevolezza che le risorse da allocare (in relativa diminuzione o comunque limitate) non devono essere sottratte a servizi utili ed efficaci.
- Il beneficiere è la responsabilità da parte di ciascun operatore di operare per il bene migliore del paziente e della comunità e ciò non può non coincidere con l'operare con lo stato più avanzato delle conoscenze e con procedure di comprovata utilità.
- D'altro canto, l'utilizzo di strumenti che impediscono la prescrizione inappropriata, mette al riparo il medico dal *non maleficere* e di garantire la *sicurezza* dei propri pazienti.
- Il principio di vulnerabilità infine, in un'accezione estensiva, è il dovere di proteggere le persone la cui capacità di consenso è compromessa in seguito ad una malattia o per mancanza di specifiche conoscenze. Anche se il paziente/utente è spesso considerato un *cliente*, in verità questa definizione non è propriamente calzante poiché, per le scarse conoscenze mediche, non ha un'effettiva possibilità di scelta.

Se lo è in qualche modo nella scelta del medico o della struttura nella quale farsi curare, non lo è certamente nella prescrizione diagnostica: le normative cogenti possono quindi offrire maggiori garanzie di appropriatezza della richiesta e di utilizzazione clinica dei risultati.

A fronte di questi principi, la presenza di limitazioni della prescrivibilità rappresenta un provvedimento assunto dal SSN ed in accordo con tutte le parti interessate che pone un limite all'esercizio di preesistenti diritti, nello specifico il livello di autonomia professionale, al fine di ridurre il rischio di danni ad una persona o ad una comunità<sup>83</sup>.

Sul razionale economico di queste misure non dovrebbero in ogni caso esserci dubbi: il SSN deve assumere a proprio carico la spesa solo per i test *accreditati* per i quali vi è l'evidenza dell'utilità clinica per il *singolo* paziente e la possibilità per il medico di assumere o modificare decisioni a fronte del risultato, in altra parole solo per le prestazioni nelle quali il risultato permette di influenzare la gestione clinica del paziente.

Nella valutazione delle opportunità offerte da normative a carattere cogente è possibile considerare anche i vantaggi medico legali che potrebbero derivare dalla loro applicazione. Ci riferiamo soprattutto alla riduzione della "medicina difensiva" cioè l'effettuazione di prestazioni sanitarie e di esami di laboratorio non necessari, al fine di evitare l'accusa di *non aver fatto tutto il possibile*.

In altri termini si tratta di esami eseguiti non nell'interesse del paziente, ma nell'interesse del medico<sup>84</sup>. L'osservanza e utilizzo di norme cogenti ispirate alle linee guida, potrebbe ridurre questi comportamenti poiché,

pur non potendo assicurare *tout court* una sorta di copertura medico legale o minore responsabilità, rappresentano di certo una garanzia di correttezza comportamentale nella misura in cui si sostanzia in esse una sintesi della scienza medica<sup>85,86</sup>.

Alla luce di tutte queste considerazioni si ritiene che, rendere cogenti i provvedimenti proposti, rappresenti un atto di responsabilità degli organi legislativi nel rispetto della pluralità dei diritti e a garanzia delle singole libertà di tutti i soggetti coinvolti.

## Conclusioni

La normativa europea per la qualità<sup>63</sup>, richiede che siano definiti da parte delle organizzazioni gli standard di performance ispirati alle migliori tecnologie disponibili.

D'altro canto l'inserimento della valutazione del TRI nelle procedure di *Technology Assessment* appare una *conditio sine qua non* affinché i risultati ed i benefici indotti dall'innovazione possano essere realizzati.

Con le limitate risorse oggi disponibili, non sono infatti più possibili dilazioni ed indugi.

Per ridurre i costi impropri è ormai indispensabile incidere sui fattori di spreco, quali l'obsolescenza delle tecnologie e l'inappropriatezza, che si ripercuotono direttamente sull'outcome.

Non sempre purtroppo le strategie di razionalizzazione sono basate su questo principio e la Medicina ne sta già pagando un caro prezzo.

Una migliore gestione delle tecnologie e dell'innovazione può rappresentare un'intelligente modalità di recupero di risorse senza sottrarle a servizi utili ed efficaci.

La necessità di soluzioni cogenti che agiscano sui singoli medici e sulle istituzioni appare una scelta indispensabile ed è doveroso rimuovere gli ostacoli che possono ritardare la sperimentazione o l'attuazione di strategie più efficaci di quelle finora messe in campo.

Nelle realtà ospedaliere in cui è iniziata l'applicazione di procedure d'Information Technology, si è dimostrato come esse possano influenzare il TRI e l'appropriatezza<sup>87</sup>.

E' opportuno che il SSN e le Società Scientifiche sostengano e potenzino queste esperienze e siano affrontate con strumenti innovativi le modalità di prescrizione extraospedaliera nell'interesse primario delle persone ammalate, dei medici e del SSN.

## Bibliografia

1. Tonutti E, Vicentini N, Bizzaro N, Villalta D, Bagnasco M, Tozzoli R, et al. Linee guida per la diagnosi di laboratorio e istologica della malattia celiaca. Riv It Med Lab 2005; 2:110-21.
2. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO, et al. Identification of tissue transglutaminase as autoantigen of celiac disease. Nat Med 1997; 3:797-801.
3. Van Walraven C, Naylor CD. Do we know what inappropriate laboratory utilization is? A systematic review of la-



- boratory clinical audits. *JAMA* 1998; 280:550-8.
4. Rogic D, Cvorisec D, Stavljenic-Rukavina A. Rational utilization of laboratory diagnosis. *Lijec Vjesn* 2002; 124: 161-4.
  5. Hindmarsh JT, Lyon AW. Strategies to promote rational clinical chemistry test utilization. *Clin Biochem* 1996; 29:291-9.
  6. Sinclair D, Saas M, Stevens J. The effect of a symptom related "gating policy" on ANCA requests in routine clinical practice. *J Clin Pathol* 2004; 57:131-4.
  7. Currie ML, Mitz L, Raasch CS, Greenbaum LA. Follow-up urine cultures and fever in children with urinary tract infection. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 157:1237-40.
  8. Weiss RL. Effectively managing your reference laboratory relationship. *Clin Leadersh Manag Rev* 2003; 17:325-7.
  9. Pradella M. Approprietezza diagnostica: una competenza medica. *Riv Med Lab* 2004; 5:86-91.
  10. Kilpatrick ES, Holding S. Use of computer terminals on wards to access emergency test results: a retrospective study. *BMJ* 2001; 322:1101-3.
  11. Castellvi-Boada JM, Castells-Oliveres X. Appropriateness of physicians' requests of laboratory examinations in Primary Health Care: an over- and under- utilization study. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37:65-9.
  12. McAlister FA, Koon KT, Lewanczuk RZ, Wells G, Montagne TJ. Contemporary practice patterns in the management of newly diagnosed hypertension. *Can Med Assoc J* 1997; 157:2330.
  13. Camerotto A, Fabbri F, Giroto MA, De Toffoli A. Contraccezione estro-progestinica. *Federazione Medica* 1994; settembre:16-8.
  14. Camerotto A, De Toni S, Carmignoto F, Marcolongo A. L'adozione di note di prescrivibilità per i test di laboratorio può essere uno strumento di migliore appropriatezza? *Mecosan* 2004; 51:71-6.
  15. Balas EA, Boren SA. Managing clinical knowledge for health care improvements. *Yearbook of medical informatics*. Bethesda: National Library of Medicine; 2000.
  16. Pasquinelli F. Fosfatasi Acida in Pasquinelli F. Diagnostica e tecniche di laboratorio Firenze: Rosini Ed 1979. p. 892-7.
  17. Fishman W, Leerner F. A method for estimating serum acid phosphatase of prostatic origin. *J Biol Chem* 1953; 200:89-91.
  18. Cooper JF, Foti AG. A radioimmunoassay for prostatic acid phosphatase: methodology and range of normal serum values. *Invest Urol* 1974; 12:98-103.
  19. Catalogna WJ, Smith DS, Ratfill TL. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med* 1991; 324:1156-61.
  20. Catalogna WJ, Richie JP, Ahmann FR. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6.630 men. *J Urol* 1994; 151:1283-90.
  21. Optenberg SA, Thompson IM. Economics of screening for carcinoma of the prostate. *Urol Clin North Am* 1990; 17:719-37.
  22. Lowe FC, Trauzzi SJ. Prostatic acid phosphatase in 1993: its limited clinical utility. *Urol Clin North Am* 1993; 20: 589-95.
  23. Elgmal AA, Cornillie FJ, Van Poppel HP, Van de Voorde WH, Mc Cabe, Beart LU. Free total prostate specific antigen as a single test for detection of significant stage T1c prostate cancer. *J Urol* 1997; 156:1042-9.
  24. Bangma CH, Franse R, Blijewenberg BG, Schroeder FH. The free to total serum prostate specific antigen ratio for staging prostate carcinoma. *J Urol* 1997; 157:544-7.
  25. Gion M. I biomarcatori nelle diverse patologie. In: Guida all'uso clinico dei biomarcatori in oncologia. Milano: Biomedica editore 2002; p 74.
  26. Global System Support CC/HIA, Mannheim. Product Bulletin No. 2005/042 del 20.04.2005.
  27. Global System Support CC/HIA, Mannheim. Product Bulletin No. 2005/063 del 03.06.2005.
  28. Neumeir D, Knedel M, Wurzburg U. Immunologischer Nachweis von Creatinkinase-MB im Serum beim Myocardinfarkt. *Clin Wschr* 1945; 53:329-32.
  29. Wurzburg U, Hennrich N, Lang H. Rapid and quantitative immunological method for the determination of Creatine kinase isoenzyme MB activity in serum. *Z Anal Chem* 1976; 279:173-9.
  30. Zweig M, von Steirteghen C. Radioimmunoassay of creatinine kinase isoenzymes in human serum: isoenzyme BB. *Clin Chem* 1978; 24:422-5.
  31. Ritter C, Mumm S, Roberts R. Improved radioimmunoassay for creatinine kinase isoenzymes in plasma. *Clin Chem* 1981; 27:1878-81.
  32. Panteghini M. Creatinichinasi MB e sue isoforme: fisiologia e aspetti metodologici. *Med Lab* 1996; 4:136-40.
  33. Panteghini M, Dolci A, Galvani M, Ottani F, Plebani M, Tubaro M, et al. Marcatori biochimici di danno miocardico nelle sindromi coronariche acute. Premesse e suggerimenti per l'ottimizzazione del loro impiego nella pratica clinica. *Biochim Clin* 1998; 22:51-8.
  34. Bonetti G, Pagani F, Panteghini M. Indagine conoscitiva sull'impiego dei marcatori di lesione miocardica nei laboratori nazionali. *Biochim Clin* 1998; 22:591-3.
  35. Ottani F, Galvani M, Dolci A, Plebani M, Tubaro M, Zaninotto M, et al. I marcatori di danno miocardico nella diagnosi di infarto del miocardico acuto: la realtà italiana nell'anno 2000. *Ital Heart J Suppl* 2002; 3:933-42.
  36. Galli GA, Gambetta C, Caputo M, Cappelletti P. Indagine sull'utilizzo dei marcatori miocardici in Italia. *Riv It Med Lab* 2005; 1:44-53.
  37. Panteghini M, Belloni A, Botta M, Dominici R, Luraschi P, Magenta M, et al. Strategie per l'impiego ottimale dei biomarcatori cardiaci: raccomandazioni e protocolli operativi. *Biochim Clin* 2005; 29:419-28.
  38. Andreani P. L'OGIT tra pratica clinica ed evidenze scientifiche. *Riv Med Lab* 2004; 5:121-5.
  39. World Health Organisation. Department of Noncommunicable Disease Surveillance. Definition, Diagnosis, and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Report of a WHO Consultation. Geneva; 1999. WHO/NCD/NCS/99.2.
  40. Disordini del metabolismo dei carboidrati. In: Beers MH, Berkow R, Bogin R, Fletcher A. (eds). *Merck Manual IV*° ed. Italiana. Milano: Medicom Italia Editore 2000; Sezione 2:177-94.
  41. Powers AC. Diabete mellito. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL Longo DL, Jameson JL (eds.). *Harrison Principi di Medicina Interna*. XV edizione. Milano: McGraw-Hill. 2002; pp 2445-77.
  42. Surks MI, Chopra IJ, Mariash CN, Nicoloff JT, Solomon

- DH. American Thyroid Association guidelines for use of laboratory tests in thyroid disorders. *JAMA* 1990; 263:1529-32.
43. Dorizzi RM, Plebani M, Caputo M, Castello R, Furlani L, et al. Documenti CISMEL. Linee guida per la diagnostica della patologia tiroidea. *Riv Med Lab* 1996; 3:260-5.
  44. Orunesu E, Morbelli S, Pesce G, Bagnasco M. Linee guida per la diagnosi e il monitoraggio delle tireopatie. *Riv Med Lab* 2001; 2:36-41.
  45. [www.nacb.org](http://www.nacb.org) (data di consultazione 15.10.2005).
  46. [www.pnlg.it](http://www.pnlg.it) (data di consultazione 18.10.2005).
  47. Camerotto A, Carmignoto F. L'utilizzo di note informative per gli esami di laboratorio: uno strumento per l'appropriatezza e per il risparmio di risorse nella Medicina di Laboratorio. *Biochim Clin* 2005; 29:371-83.
  48. Marzioli G, Mazzoni C. Come ti ottimizzo i costi di un laboratorio di analisi. *Sole 24 Ore Sanità* 2004; 10 (16-22 marzo):26-7.
  49. De Toffoli A, Camerotto A. I.N.R.: un'innovazione dannosa? *Med Lab* 1994; 2:153-4.
  50. Tripodi A. Commento. I.N.R.: un'innovazione dannosa? *Med Lab* 1994; 2:154-5.
  51. Palareti G. Commento. I.N.R.: un'innovazione dannosa? *Med Lab* 1994; 2:155-6.
  52. Pradella M. Standardizzazione del tempo di protrombina: INR o percentuale di attività? *Med Lab* 1995; 3:111-3.
  53. Kirkwood TBC. Calibration of reference thromboplastin and standardization of the prothrombin time ratio. *Thromb Haemost* 1983; 49:238-44.
  54. van den Besselaar AMHP. Standardization of the prothrombin time in oral anticoagulant control. *Haemostasis* 1985; 15:271-7.
  55. Hirsh J, Levine M. Confusion over therapeutic range for monitoring oral anticoagulant therapy in North America. *Thromb Haemost* 1988; 59:129-32.
  56. Garr SB, Rodgers GM. Laboratory monitoring of warfarin therapy in Utah. *Am J Haematol* 1994; 45:85-7.
  57. Grimshaw J, Russell I. Effect of clinical guidelines on medical practice: a systematic review of rigorous evaluation. *Lancet* 1993; 342:1317-22.
  58. Oxman AD, Thomson MA, Davis DA. No magic bullets: a systematic review of 102 trials of interventions to improve professional practice. *Can Med Assoc J* 1995; 153:1423-31.
  59. Solomon DH, Hashimoto D, Daltroy L. Technique to improve physicians' use of diagnostic test. A new conceptual framework. *JAMA* 1998; 280:2020-7.
  60. Cabana MD, Rand CS, Powe NR, Wu AW, Wilson MH. Why don't physicians' follow clinical practice guidelines? *JAMA* 1999; 282:1458-65.
  61. Smith R. What clinical information do doctor need? *BMJ* 1996; 313:1062-8.
  62. Horvath A.R. Quale evidenza abbiamo degli esami di laboratorio? *Riv Med Lab* 2004; 5:274-82.
  63. Le linee per la qualità europea. *Il Sole 24 Ore Sanità*. 21-27 settembre 1999.
  64. McColl A, Smith H, White P, Field J. General practitioners' perception of the route to evidence based medicine: a questionnaire survey. *BMJ* 1998; 316:361-5.
  65. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, Hirsch AT, Ikeda Y, Mas JL, et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factor in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2006; 295:180-89.
  66. Field MJ. Guidelines for Clinical Practice: from development to use. Washington: National Academy Press, 1992.
  67. Lundberg GD. Changing Physician Behavior in ordering diagnostic test. *JAMA* 1998; 280:2036-41.
  68. Plebani M, Mussap M. Information Technology, automazione e appropriatezza: le logiche organizzative e le logiche diagnostiche. *Riv Med Lab* 2004; 5:92-101.
  69. Koivumaa-Honkanen H, Honkanen R, Viinamaki H, Heikkila K, Kaprio J, Koskenvuo M. Self-reported life satisfaction and 20-year mortality in healthy Finish adults. *Am J Epidemiol* 2000; 152:983-91.
  70. Rang M. The Ulysses syndrome. *Can Med Assoc J* 1972; 160:122-3.
  71. Plebani M, Carraro P. Mistakes in a stat laboratory: types and frequency. *Chim Chem* 1997; 43:1348-51.
  72. Lohr KN, Donaldson MS, Harris-Wehling J. Medicare: a strategy for quality assurance. V. Quality of care in a changing environment. *Qual Rev Bul* 1992; 18:120-6.
  73. Carr CD, Moore SM. IHE: a model for driving adoption of standards. *Comput Med Imaging Graph* 2003; 27:137-46.
  74. Matney S, Bakken S, Huff SM. Representing nursing assessments in clinical information systems using the logical observation identifiers, names, and codes data-base. *J Biomed Inform* 2003; 36:287-93.
  75. Dorizzi RM. Appropriatezza diagnostica: gli strumenti per misurare. *Riv Med Lab* 2004; 5:74-85.
  76. Camerotto A, Carmignoto F. Le note per la limitazione della prescrizione. Una nuova possibilità per migliorare l'appropriatezza nella Medicina di Laboratorio. *Riv It Med Lab* 2005; 1:229-32.
  77. [www.ministerosalute.it/medicinali/notecuf/cuf.jsp](http://www.ministerosalute.it/medicinali/notecuf/cuf.jsp) (data di consultazione 23.12.2005).
  78. Dorizzi RM. Dai dati all'informazione e dall'informazione alla conoscenza. *Riv It Med Lab* 2005; 2:91-2.
  79. Panti A, Morabito C. Il medico di fronte a linee guida e normative regolatorie. In: Guida all'esercizio professionale per i Medici-Chirurghi e gli Odontoiatri. Torino: ed. Medico Scientifiche. 2000; p 149-51.
  80. Torricelli F. L'etica nel laboratorio clinico. *Biochim Clin* 2005; 29:68-74.
  81. Codice di Deontologia Medica. Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri. 1998.
  82. Schinella I. Libertà di scelta per i medici e per i pazienti. *Riv Med Lab* 2004; 5:66-73.
  83. Delpino L, Del Giudice F. Diritto Amministrativo. Napoli: Ed. Simone; 1986.
  84. Introna F. Relazione al Congresso di Ostetricia e Ginecologia. S. M. di Leuca, 2001; 28-30 settembre 2001.
  85. Norelli GA, Mazzeo E, Pinchi V. Le linee guida offrono al professionista una copertura medico legale? *Professione-Sanità Pubblica e Medicina Pratica* 1998; 11:31-3.
  86. Camerotto A, De Toni S, Pierotti S, Carmignoto F. Sistema Qualità, Linee guida e Responsabilità professionale. *Riv Med Lab* 2003; 4:191-4.
  87. Rizzotti P. Esperienze di valutazione dell'appropriatezza. *Riv It Med Lab* 2005; 1(Suppl):115-8.