

Preparando Modena. Che cos'è e dove va la Medicina di Laboratorio

Piero Cappelletti

*Laboratorio di Patologia Clinica, Dipartimento di Medicina di Laboratorio
Azienda Ospedaliera S. Maria degli Angeli di Pordenone*

SIMeL vuole affrontare con il 18° Congresso Nazionale "La modernizzazione della Medicina di Laboratorio" (Modena, 25-27 novembre 2004), logica conseguenza degli incontri dedicati al referto e alle responsabilità delle professioni (Lanciano, novembre 2003) e del Convegno di Vicenza (maggio 2004) sull'appropriatezza, il tema dei mutamenti strutturali e professionali della disciplina.

La definizione della linea da seguire in Italia deve essere studiata alla luce degli accadimenti internazionali e proposta ai Decisori, nella consapevolezza che non tutto è difendibile e, nella pressione contrapposta di consolidamenti anche geografici e POCT, la sopravvivenza del Laboratorio è legata alla sua efficienza (fornire la cura migliore al minor costo) e alla sua efficacia (il valore aggiunto) e che per la difesa dell'essenziale sono necessarie profondità di analisi, forza di rappresentazione ed alleanze opportune.

Il concetto essenziale, però, è che alla domanda esplicita od inespressa che sta alla base dell'incontro medico-paziente (anche quando il rapporto non è diretto, come in molti casi per il medico di laboratorio) deve essere data una risposta quanto migliore possibile secondo prove di efficacia, anche per quel che riguarda gli aspetti organizzativi. Come dice Matthew McQueen, "il Sacro Graal di una sanità basata sull'evidenza sarà forse raggiunto quando servizi sanitari basati sull'evidenza saranno associati con una politica e una gestione della salute condotte dall'evidenza. La sfida finale è riconoscere apertamente l'uso e l'abuso politico dell'evidenza ed estendere le regole dell'evidenza alla politica di governo".¹

In vista dell'obiettivo di presentare alla Tavola Rotonda del Congresso le posizioni condivise di SIMeL, mi pare opportuno riflettere sui fondamenti della Medicina di Laboratorio (ML), quale base del documento finale, aprendo una discussione all'interno della Società e senza rinunciare a contributi esterni.

Che cos'è la Medicina di Laboratorio?

• La Medicina di Laboratorio
ECLM (European Confederation of Laboratory Medicine), nella conferenza di fondazione tenuta insieme al WHO (Copenhagen 15/5/1993), identificò 5 discipline costitutive della ML (Clinical Chemistry, Clinical Haematology, Clinical Immunology, Clinical Microbiology and Clinical Pathology), a cui, susseguentemente, aggiunse altre specialità (genetica, farmacologia clinica, tossicologia clinica, fisiologia clinica, chemometrica, metrologia applicata alla biologia, valutazioni esterne di qualità...). Secondo ECLM, che oggi ha assunto il nome di ELM (European Laboratory Medicine), ci sono, inoltre, molti temi trasversali alle discipline che compongono ML (come per esempio Management, Temi professionali, Quality assurance) ed aree di interesse comune a più discipline (come per esempio PCR e tecniche relate, metodi immunologici e citometria a flusso), frutto del progresso attuale della ML.²

International Standard ISO 15189:2003(E) definisce (punto 3.8) il Laboratorio Medico (o Clinico) come "il Laboratorio per l'esame biologico, microbiologico, immunologico, chimico, immunoematologico, ematologico, biofisico, citologico, anatomo-patologico ed altro, di materiali derivati dal corpo umano, al fine di fornire informazioni per la diagnosi, prevenzione e trattamento di malattie oppure per la valutazione della salute di esseri umani e che può fornire un servizio di consultazione comprendente tutti gli aspetti delle ricerche di laboratorio, incluso l'interpretazione dei risultati e il suggerimento di appropriati approfondimenti diagnostici" ed aggiunge in Nota che "Le strutture che solo raccolgono e preparano campioni o agiscono da centro di distribuzione non sono considerate come laboratori medici o clinici, anche se esse possono essere parte di un più ampio sistema o rete di laboratorio".³

I concetti chiave della definizione di ML, quindi, sono: 1) fornire informazioni e consulenza, 2) per la salute degli esseri umani, 3) attraverso una variegata e complessa rete di mezzi tecnici e disciplinari, 4) su materiali di provenienza umana.

- Fornire informazioni clinicamente utili

Il cuore della ML è fornire i risultati di misure ed osservazioni effettuate su materiali umani e di convertire questi dati in informazioni utili in generale ed allo specifico paziente a livello dell'interfaccia laboratorio-clinica.⁴

L'esame di laboratorio può essere descritto in generale come la questione che il medico pone al laboratorio e a cui il laboratorio risponde, avendo a che fare da un lato con operazioni tecniche e dall'altro con lo scambio e la generazione di informazioni. Poiché questa informazione è correlata alla interpretazione dei risultati analitici, il processo è un processo semantico. Lo specifico obiettivo medico fa la differenza tra un laboratorio chimico o biologico e un laboratorio medico (clinico).

L'interfaccia laboratorio-clinica è il luogo (metaforico, ma non del tutto) dove avviene lo scambio di informazioni, cioè la richiesta del clinico e la risposta del laboratorio.

L'interfaccia laboratorio-clinica può essere illustrata in uno schema che demolisce la classica sequenza lineare dell'analisi di laboratorio nelle tre fasi pre-analitica, analitica e post-analitica, per sostituirla con una forma ad U dove la parte analitica è opaca all'utilizzatore e il colloquio avviene nelle fasi pre e post-analitiche.

La risposta è di norma un numero o una descrizione scritta, di solito dotata di informazioni, seppur in codice, riguardanti il rapporto con precedenti determinazioni, gli intervalli di riferimento popolazionistico, i limiti di confidenza analitica, interferenze e valori calcolati. Talora si accompagna ad una breve interpretazione o commento, specialmente in alcune discipline ed in casi specifici. In alcuni casi il report standard non basta ed è necessario un commento "narrativo"⁵ o uno scambio verbale di discussione clinica.

La teoria del processo di consultazione può essere illustrata da uno schema semplificato di "processo diagnostico", dove informazioni aggiuntive non standardizzate possono essere necessarie sia nella fase della formazione dell'ipotesi diagnostica che della verifica della diagnosi tentativa.

È importante conoscere alcuni elementi base del processo conoscitivo per comprendere l'impatto delle informazioni di laboratorio sul clinico. Per "dati" si intendono numeri, grandezze, entità, e fatti come quelli di un risultato di laboratorio. La "informazione" si genera quando un significato è assegnato ai dati, nel caso del laboratorio relazionandoli ai parametri biologici e alla nosologia. La "conoscenza" è sintetizzata dai dati e dalle informazioni ma anche

dalle esperienze, abilità ed attitudini del soggetto consente l'esecuzione di compiti. La conoscenza è il prodotto = informazione x (esperienza, abilità, attitudini)⁶.

Le informazioni ottenute vengono correlate alla base di conoscenza di ciascuno, per esempio il risultato di un test alla situazione patologica del paziente ed alle conoscenze precedenti, esperienze, abilità ed attitudini del medico. Esperienze, abilità ed attitudini variano molto tra gli individui. Conseguentemente l'interazione umana è cruciale e dovrebbe essere gestita nel laboratorio di ogni giorno per facilitare il flusso che procede dai dati alle informazioni, alla "nuova" conoscenza (precedente + riadattata), alla decisione medica, all'intervento e all'outcome.

- Produrre informazioni valide: il referto

ML è produzione di informazioni tratte da materiali umani con metodi fisici, chimici, biologici a fini medici. ML utilizza il termine "referto" per esprimere il concetto suesposto. "Il referto è la relazione clinica, la risposta del medico. Il termine deriva dal latino medievale *referre*: riferire. Non va assolutamente confuso in medicina di laboratorio con il reperto, pure di derivazione latina, da *reperire* che significa trovare: quest'ultimo è infatti un dato bruto, il risultato di una ricerca. Il reperto diventa referto in seguito all'interpretazione del medico che lo carica di significato informativo".⁷

La definizione di Burlina è stata ripresa con maggiore approfondimento teorico dal grande chimico-clinico tedesco Johannes Büttner, cattedratico in Hannover, in numerose pubblicazioni durante gli anni '90.⁴ Il risultato dell'esame di laboratorio, cioè la risposta alla specifica questione posta dal clinico, il *laboratory finding*, non è semplicemente il mero risultato analitico che descrive i fatti ritrovati con l'analisi fisica, chimica, biologica ma, al contrario, è frutto di un processo generativo a più passaggi di "semiosi", cioè di allocazione di "significato" al "segno" ritrovato, secondo la dottrina semiotica strutturalista. Questo processo di significazione avviene in 3 stadi, definiti "livello tecnico", "livello biologico" e "livello nosologico"

Il primo livello è quello tipico della valutazione di ogni esperimento di scienze naturali per la produzione di un risultato analitico (*analytical result*) scevro da errori analitici. Al secondo livello attraverso l'immersione biologica del dato, il risultato analitico si trasforma in referto (*finding*), ed infine, al terzo livello, il referto applicato all'obiettivo clinico diagnostico, prognostico o di monitoraggio della terapia nel singolo paziente diviene referto interpretativo (*interpreted finding*).

Non sempre tutta la sequenza della significazione avviene prima della consegna della risposta al medico curante, dipendendo dal diverso obiettivo clinico (diagnosi, prognosi, monitoraggio) e dal tipo di test e di malattia in questione. Tuttavia l'essenza della

ML non è semplicemente la produzione di risultati, ma la produzione di risultati e referti clinicamente utili in relazione allo scopo medico per cui l'esame è stato richiesto.

Un referto di laboratorio viene definito "valido" quando risponde correttamente al quesito del clinico⁴. Quindi deve riportare una misura od osservazione corretta delle quantità e delle identità determinate, deve assegnarle correttamente sotto il profilo della valutazione biologica e deve appropriatamente assegnarla ad una sindrome o ad un morbo. La *validazione* è il processo di verifica della "validità" del risultato e del referto prodotti in riferimento all'obiettivo clinico, esplicito od implicito. Al livello tecnico la validazione è la verifica del dato ottenuto, con i metodi del controllo di qualità, della performance analitica e delle interferenze analitiche conosciute (accuratezza e precisione; sensibilità e specificità del metodo) e del check degli errori formali. Al livello biologico la validazione consiste nella valutazione del dato alla luce della variabilità intra ed interindividuale e delle interferenze biologiche, in valutazioni trasversali contro intervalli di riferimento o limiti decisionali che definiscono il "patologico" e il "non-patologico" e longitudinali per la scoperta di "differenze critiche", e con un controllo di plausibilità tra risultati di test diversi e versus le condizioni biologiche relativi allo stesso soggetto. Al livello nosologico la validazione consiste nell'assegnare il referto ad una malattia, tenendo conto della incertezza della nosologia e della ambiguità, frequenza, intensità e variabilità nel tempo dei segni, della diagnosi differenziale e dell'interpretazione fisiopatologia, quando possibile. Gli indici di validità più conosciuti sono la sensibilità e specificità del test (a priori e a posteriori) e il rapporto di probabilità; se è conosciuta la prevalenza, il valore predittivo negativo e positivo.

Il referto interpretativo è necessario per trasformare i dati in informazioni, inserendoli nel contesto (per lo più basta sapere se il problema è diagnostico, di screening, di monitoraggio) e per superare il sovraccarico di informazioni che produce ritardi nell'azione e quindi garantisce un uso appropriato ed efficiente delle informazioni.

• Obiettivi clinici e appropriatezza

Una procedura appropriata, secondo la definizione del 1984 della RAND, è "quella in cui il beneficio atteso di salute (p.es. aumentata attesa di vita, liberazione dal dolore, riduzione dell'ansia, migliorate capacità funzionali) supera le conseguenze negative attese (p.es. mortalità, morbilità, ansia, dolore, assenza dal lavoro) di un margine sufficientemente ampio che la procedura valga la pena di essere praticata, compreso il costo".

Secondo Robert H. Brook,⁸ che identificò la necessità di uno strumento di misura dell'appropriatezza, il motivo sta nella preoccupazione che l'aumentata

complessità delle cure abbia come risultato che alcuni pazienti non ottengano l'intervento di cui hanno bisogno ed altri abbiano l'intervento di cui non necessitano. Questo concetto di appropriatezza assomiglia al *Primum non nocere* ippocratico e si concretizza nell'indicazione di "assenza di errori medici e di spreco di risorse", focalizzato alla selezione dei test. In questa visione l'appropriatezza è un prerequisito, che non garantisce l'efficacia clinica, anche se viene definita dalle misure tipiche di quest'ultima, gli outcome.

La definizione di Christopher P. Price⁹, per la quale un test appropriato è "quello in cui il risultato fornisce una risposta alla questione che mette in grado di prendere una decisione ed intraprendere un'azione", modifica radicalmente la visione dell'appropriatezza come "decisione clinica e di risorse".¹⁰ Per appropriatezza va intesa "la componente della qualità dell'assistenza che fa riferimento a qualità tecnico-scientifica, accettabilità e pertinenza (rispetto a persone, circostanza e luogo, stato corrente delle conoscenze) delle prestazioni sanitarie, raggiungibile attraverso il corretto impiego di strumenti analitici ed in cui confluiscono e si fondono efficienza, efficacia e convenienza".¹¹

Anche ISO 15189:2003 nell'Allegato "Ethics in Laboratory Medicine" C 6.3 recita: "In addition to the accurate reporting of laboratory results, the laboratory has an additional responsibility to ensure that, as far as possible, the examinations are correctly interpreted and applied in the patient's best interest. Specialist advice with regard to the selection and interpretation of examinations is part of the laboratory service".³

La definizione di Price, che ricorda molto da vicino quella di "validità" di un risultato di laboratorio secondo Büttner, rimarca da un lato il rapporto dell'appropriatezza con la specifica situazione del paziente e quindi la soggettività della definizione e della sua misura, ma dall'altro il rapporto tra appropriatezza, EBM e linee guida, ed efficacia clinica delle cure, misurata dall'outcome

• La misura dell'outcome

Per valutare l'evidenza di un test diagnostico è stato proposto uno schema a piramide in cui si progredisce dall'*efficacy* (probabilità che il test funzioni sotto condizioni ideali d'uso) misurata con l'efficienza clinica e l'accuratezza diagnostica, all'*effectiveness* (probabilità che il test funzioni nelle condizioni comuni d'uso) misurata con le decisioni diagnostiche e terapeutiche e l'outcome dei pazienti, all'*efficiency* (uso ottimale di limitate risorse sanitarie) misurata con valutazioni di costo-beneficio, costo-efficacia e costo-utilità.¹² Gli studi di outcome correlati ai sistemi diagnostici hanno trovato una loro codificazione nel documento STARD.¹³

Gli studi di outcome correlati alla diagnostica sono difficili innanzitutto per la stessa definizione di out-

come, “risultato sanitario od economico di un intervento” (che pertanto viene percepito non dipendente dal test diagnostico), per la complessa identificazione della necessità del test e per la necessità di utilizzare outcome surrogati. Nella valutazione basata sull’evidenza della tecnologia e test di laboratorio grande attenzione va posta nel definire la questione, di solito mirata alle decisioni *rule in* piuttosto che a quelle *rule out*, e nell’esaminare la performance tecnica e diagnostica e i benefici clinici, operativi ed economici. Il punto importante è considerare, dal punto di vista economico, non solo il costo del test isolatamente ma il suo costo-utilità nell’insieme del caso trattato.⁹

Non vi sono ancora se non parziali dimostrazioni che l’amplificazione della diagnostica abbia effetti comparabili sullo stato di salute della società.^{14,15,16}

Dove va la Medicina di Laboratorio?

- Crescita professionale ed economica del Laboratorio

Nato dalle strutture accademiche o più frequentemente dagli istituti di Anatomia Patologica, il Laboratorio, alla metà del secolo, consisteva in aree logistiche spesso mal definite, abitate da personale per lo più non specificamente preparato, destinate all’esecuzione manuale di pochi test morfologici e chimici. L’avvento delle prime automazioni, il crescere della richiesta di test anche per il mutato clima sociale (prevenzione, *screening*) e l’emergere di norme specifiche per la configurazione del laboratorio e per le caratteristiche dei lavoratori coinvolti (medici, laureati, tecnici) definirono il primo cambiamento del Laboratorio tra gli anni 60 e 70, che divenne più grande, logisticamente pensato, suddiviso in sofisticati settori (chimica, ematologia, immunologia, microbiologia, coagulazione) con personale dedicato, “specialista”.

Negli ultimi 20 anni il progresso scientifico si è trasferito potentemente nel campo diagnostico, aprendo strade nuove per la diagnosi ed il monitoraggio delle terapie, con ricadute importanti sul piano della salute individuale e collettiva. Ricordiamo solo, per esemplificazione, l’emergere di nuovi agenti infettivi come il virus HIV o *Helicobacter pylori*, la diffusione dei metodi di biologia molecolare in campo infettivologico, la moltiplicazione dell’uso e della tipologia di marcatori di malattia utili per la diagnosi (es. marcatori cardiaci) o la terapia (es. HbA1c), l’analisi genetica delle malattie mendeliane, di quelle neoplastiche e di alcune malattie “comuni”.

Fondamentale fattore di cambiamento è la “rivoluzione tecnologica”¹⁷ che si esplicita compiutamente negli anni 90 e che consiste nel progredire della tecnologia della misura, dell’automazione e robotizzazione, della tecnologia digitale e di comunicazione (internet ed intranet) e della tecnologia del trasporto.

Sotto il profilo dei sistemi di misura particolare importanza in quegli anni assumono: da un lato, l’integrazione di molte funzioni analitiche (es. introduzione e riconoscimento del campione, gestione dei reattivi, gestione e controllo delle reazioni chimiche, gestione dei dati) in un unico strumento e la *front-end automation* (preparazione, gestione, trasporto, conservazione, ricupero, retest del campione); dall’altro, la miniaturizzazione dei sensori, dei componenti meccanici, di trasmissione ed elettronici (microchip). Sotto il profilo della tecnologia digitale sono fondamentali i progressi hardware, software e delle periferiche (!) dei computer e la loro integrazione in reti locali (LAN) ed estese (WAN). Internet (1991) può essere considerato un enorme globale WAN.

Un’importante conseguenza è il disaccoppiamento del rapporto cliente/fornitore in medicina di laboratorio, che acuisce la percezione di lontananza (e di non-essenzialità) della disciplina rispetto alla cura del paziente.

Il progressivo incremento dei costi totali, la modifica dei sistemi di rimborso e dell’organizzazione aziendale, già esplicito problema negli anni 80, da un lato e dall’altro la richiesta di diagnostica in tempo reale mostrarono i limiti del laboratorio “compartimentato” e la necessità di un’organizzazione focalizzata al *Turnaround Time* (TAT): un laboratorio core fortemente automatizzato, laboratori a risposta rapida e laboratori satellite specialistici.

Per consolidamento si intende la concentrazione su un unico sistema analitico di più indagini possibili, anche di aree precedentemente separate (chimica clinica, immunologia, ematologia, ecc.). Per integrazione si intende l’automazione di tutte le fasi ed in particolare di quella pre-analitica ed analitica, in modo continuo e globale. Spesso i due concetti si fondono, almeno parzialmente, anche se rappresentano teoricamente assi cartesiani. I gradi di sviluppo dell’automazione e della robotica vengono classificati come automazione integrata (strumenti che concentrano più parametri e più metodi), automazione modulare (sistemi che riuniscono più strumenti serviti da una piattaforma comune e che possono essere di dimensioni diverse e comprendere o meno aree di attività diverse: *work-cell* o *lab-cell*), automazione totale (sistemi che tendono al massimo della integrazione e del consolidamento di aree specialistiche).¹⁸

Gli anni in cui avvengono questi mutamenti sono diversi sulle due rive dell’Atlantico, in rapporto all’epoca degli interventi finanziari ed organizzativi in sanità: negli USA iniziano già negli anni 80 per esplodere negli anni 90, mentre in Europa sono tipici degli anni 90 e 2000.

- Centralizzazione e decentralizzazione

Sotto la spinta della nuova diagnostica e della rivoluzione tecnologica, dell’aumentate aspettative individuali e sociali dalla medicina (legate ai cambiamenti demografici ed epidemiologici ma anche alla

percezione del potere salvifico della scienza), della pressione per contenere costi in esponenziale continuo aumento si evidenziano due trend contrapposti in medicina di laboratorio.

Da un lato la risposta dei laboratori alla diagnostica urgente conosce una curva evolutiva, dalla dispersione all'interno del laboratorio all'autonomia di un settore e quindi di nuovo alla integrazione. Nella seconda metà degli anni 90, la pressione per il decremento del TAT e la disponibilità di adeguati supporti tecnologici spingono la diffusione di strumenti di *Point of Care Testing* (POCT) - *Near Patient Testing* (NPT) in UK. In questa nuova organizzazione del laboratorio ci si attende la migrazione dell'85% della diagnostica in siti periferici, non solo POCT ma soprattutto *self testing*.

Al contrario forze centripete, di tipo fondamentalmente economico, premono per la realizzazione di concentrazioni in laboratori "regionali". Nascono laboratori geograficamente "consolidati" o reti di diagnostica di laboratorio (e non solo, in quanto si tende ad integrare diversi mezzi diagnostici), in quello che è definito *distributed laboratory* e, per gli aspetti organizzativi e di controllo *virtual laboratory*.

Secondo alcuni il vero futuro è un *hybrid laboratory* basato sull'integrazione di esami in vitro, ex vivo ed in vivo che integra monitoraggi classici in laboratorio con monitoraggi continui con biosensori interni od esterni.¹⁹

Secondo altri la soluzione finale è una *total laboratory solution*, cioè una collaborazione verticale di meta-network tenuta insieme dall'evoluzione dell'*information technology* (IT).²⁰

- La "razionalizzazione" americana del laboratorio
Nell'ultimo decennio in Nord America il trend dominante è la cosiddetta razionalizzazione della diagnostica di laboratorio, figlia del taglio dei costi globali alla sanità e della facilità di identificare i motivi ed intervenire sull'aumento dei costi della diagnostica. La razionalizzazione si pone molti obiettivi: eliminare la capacità produttiva dei laboratori non utilizzata giornalmente; eliminare, quando appropriato, le capacità produttive duplicate o ridondanti; massimizzare la produttività del capitale e del lavoro specializzato tra siti multipli di laboratorio; creare massa critica per una più elevata specializzazione ed un più ampio menù; migliorare i turnaround time (TAT); migliorare la fase preanalitica e la gestione dei dati di risposta. Si tratta di risparmiare denaro e re-indirizzare le scarse risorse verso scopi di alto valore.

La razionalizzazione si esprime in due vie: la rete regionale dei laboratori che stabilisce collaborazioni e gerarchie organizzative tra laboratori che operano indipendentemente; oppure, prevalentemente, il consolidamento geografico che conduce più laboratori sotto un'unica gestione.

In Canada, all'inizio degli anni 90, e in particolare

in Ontario²¹, studi e proposte di riforme molto interessanti sulla carta restano senza applicazione mentre i manager ospedalieri, in risposta al brusco taglio da un anno all'altro dei finanziamenti per la sanità, riducono drasticamente i laboratori, in numero e dimensione, e gli addetti, sia patologi che tecnici.¹⁰ Insieme con la riqualificazione necessariamente conseguente alla strutturazione di gruppi multidisciplinari, la riduzione dei tecnici dedicati al CQ ha portato alla diminuzione della qualità dei laboratori, come dimostrato dalle valutazioni esterne di qualità regionali annualmente condotte dell'Ontario. Il *point-of-care testing* (POCT), in continua espansione nella convinzione di minor costo e miglior TAT, è fuori dal controllo di qualità obbligatorio per il laboratorio centrale e fuori dal controllo dei costi. In risposta a questo quadro drammatico della ML, il Canada²¹ alla fine degli anni 90 cerca finalmente di sviluppare un nuovo modello di servizio integrato tra sanità territoriale, ospedaliera e riabilitativa e tra discipline e fornitori diversi. La vicenda canadese, con il suo decennio di ristrutturazioni dei laboratori affidata esclusivamente alla leva della riduzione dei costi, le conseguenze distruttive sulla professione e la qualità del prodotto e il tentativo finale di riconfigurazione del servizio, è assai istruttiva per le vicende italiane.

In USA la razionalizzazione nasce ancora negli anni 80, con la *managed care*, che evolve negli anni 90 nella *managed competition* gestita dalle *health maintenance organizations* (HMOs), le quali contrattano con gli ospedali, i laboratori ed i medici l'entità dei rimborsi, tagliando progressivamente i guadagni dei *provider* in modo drammatico. Lo scenario prospettico americano, recentemente disegnato da Michel Parker a Michel Talbert²² dell'Università dell'Oklahoma, prevede sia probabile che i laboratori ospedalieri, stretti dalla competizione dei POCT veloci e comodi e dai *reference laboratory*, laboratori commerciali ad alta potenzialità e basso costo, continuino a ridursi e diventare centri di informazione ed interpretazione e che le tradizionali demarcazioni tra aree del laboratorio (discipline) si dissolvano sotto la pressione del contenimento di personale e per il *merging* tecnologico. Le strutture extraospedaliere offrono economie di scala e possibilità di test esoterici non giustificabili nei laboratori ospedalieri: interi laboratori saranno esternalizzati e solo grandi laboratori ospedalieri che "imprigionano" popolazioni di pazienti adeguatamente numerose saranno in grado di resistere. Continua il consolidamento in grandi laboratori regionali, con volumi di attività sempre maggiori e a basso prezzo in risposta alla diminuita convenienza economica e investimenti. Investimenti continui saranno richiesti in IT, in piattaforme polivalenti, in tecnologie specifiche per la gestione del referto, in riqualificazione a più elevati livelli di tutto il personale. Le prospettive positive sono legate all'introduzione di nuovi marcatori, allo

sviluppo delle “omics”, all’apertura di nicchie di attività focalizzate a specifiche cure ed outcome, alla diffusione dei trial clinici e ad altri progetti legati a progressi educativi. Il valore aggiunto sarà dato dai supporti interpretativi, dall’integrazione informatica e dall’espansione dei menù e dall’accesso diretto dei pazienti. Una linea aggressiva è quella della ricerca dei test di comunità, attraverso programmi di “outreach”, che consentano contemporaneamente attività per ricoverati e per esterni per ottimizzare le economie di scala, e l’accesso diretto dei pazienti alla diagnostica.

Anche patologi americani enfatizzano il risparmio economico del 10-30%, ottenuto nell’arco di mesi senza toccare la qualità dei servizi al paziente, e predicano la razionalizzazione come un trend inarrestabile.²³ Vi sono, peraltro, dimostrazioni sempre più forti che il razionamento colpisce di più i ceti socialmente deboli e che esso avviene, piuttosto che per linee guida, in modo obliquo attraverso la riduzione del personale e della tecnologia, la diluizione dei test e dei servizi, l’allungamento delle liste d’attesa, la disuguaglianza di finanziamenti tra aree geografiche ed istituzioni. Tutto questo produce ineguaglianze ed iniquità.¹⁰

Tuttavia va notato che le condizioni in cui avvengono i mutamenti negli USA sono: la disponibilità di sofisticati strumenti di gestione finanziaria e delle performance; la istituzionalizzazione dei processi di miglioramento continuo della qualità; la facilità di ottenere i capitali necessari per implementare la produttività e sviluppare nuove tecnologie diagnostiche. Queste condizioni sono del tutto inesistenti in Italia.

• *Pathology Modernisation*

Il più trasparente ed organizzato tentativo di razionalizzazione della Medicina di Laboratorio è il *Pathology Modernisation Programme*²⁴ inglese.

La proposta, per i laboratori, è un rete gestita (*managed network*), formale consolidamento con un unico budget e gestione delle strutture e delle attività di laboratorio e con unico governo clinico, su aree da 1 milione di abitanti in su. POCT e prelievi sono dispersi a livello delle cure di base. I servizi *hot* (risposte rapide di ematologia, chimica clinica e microbiologia) sono forniti in tutti gli ospedali con area di emergenza, mentre i servizi *cold* (specialistica) è collocata dove ha senso in termini forza lavoro, trasporti, strutture. Questa centralizzazione può avvenire in un ospedale esistente o in una nuova struttura. Le soluzioni *hub and spokes* possono essere un passaggio, purchè sia chiaro che sono un interim.

Tuttavia la proposta inglese ha numerosi punti positivi.

E’ il frutto di studi, cominciati nel 1991, maturato nel 1999 attraverso l’attività di esperti provenienti consistentemente dalla professione, offerto come *draft* all’attenzione di tutti per tre mesi sul sito del

Department of Health (DOH) nel 2002, ed infine pubblicato come documento definitivo nel febbraio del 2004.

Si tratta di un programma decennale, che fin dal titolo del *draft* (*Pathology – The Essential Service*) proclama l’essenzialità della Patologia Clinica e che investe adeguati capitali per un decennio.

Il *draft* motiva il cambiamento della disciplina sottolineando, da un lato, la carenza pregressa di finanziamenti per tecnologie, di formazione di addetti, di occasioni di sviluppo professionale continuo, di qualità di vita professionale, dall’altro puntando sullo sviluppo di una disciplina rivolta al paziente, che valorizza gli addetti, equa, efficace, integrata, efficiente ed appropriata.

Il cambiamento del laboratorio è legato al cambiamento del servizio sanitario nazionale (NHS), che supera il concetto di DGH (District General Hospital per 250.000 abitanti) come principale *provider* di salute e si apre al privato intermedio, per servire una popolazione equivalente ad uno StHA, che comprenda 2 DGH e un grande *teaching hospital*.

Nel documento finale del febbraio 2004, si sottolinea che, anche se finora l’attenzione è stata rivolta più alla performance clinica, la ricerca deve orientarsi alla valutazione dell’impatto clinico e del costo-efficacia economica. La EBM è la base della buona pratica. Nonostante le molteplici pressioni, l’occasione per un cambiamento è decisiva per costruire un servizio integrato focalizzato al paziente, assicurare appropriati trattamenti al tempo giusto e al posto giusto, lavorare in collaborazione soprattutto con l’Emergenza. La rete deve essere inclusiva - allargarsi a comprendere rapporti con tutte le realtà sanitarie (strutture, medici di base, clinici, pazienti, industria, volontariato, ecc.)- e, con il supporto dell’informazione clinica, degli audit e benchmarking, degli standard nazionali e dell’accreditamento, deve essere responsabile verso le strutture periferiche e centrali del NHS. Proprio queste attività ed il legame che esse stabiliscono con pazienti e clinici determinano la popolazione “naturale” da servire ed il limite massimo delle concentrazioni e delle reti.

Pur prevedendo una ristrutturazione ed una riduzione numerica dei laboratori (seppure sotto la forma della rete gerarchica), pone una soglia alla concentrazione al punto di flesso dell’efficacia clinica ed economica. *It was noted that the size of the 'unified pathology service' was determined at the lower level by clinical critical mass and at the upper level by management effectiveness.*²⁴

Il richiamo all’appropriatezza, all’efficienza e all’efficacia legate all’equità, all’integrazione e al focus sul paziente caratterizza gli aspetti comunitari e sociali della riforma ma insieme aggancia la sensibilità dei medici per l’evidenza, per l’aspetto etico dell’appropriatezza e quindi ai costi, per l’autonomia clinica ma coinvolge i cittadini intorno all’incertezza della medicina e al limite delle cure (il punto in

cui il beneficio marginale è minuscolo se comparato con il costo marginale).

Il progetto inglese di modernizzazione della patologia pare tener conto dunque delle necessità sociali, professionali ed economiche insieme. Lo spazio di azione e di ricerca dei patologi inglesi nella modernizzazione tecnologica, organizzativa e culturale della disciplina pare difficile ma interessante.

Le maggiori barriere sono i problemi dei lavoratori. Particolare attenzione è rivolta ad un'equipe sufficiente e con il giusto mix di competenze, con forte leadership, e con possibilità di flessibilità di lavoro, di ingresso e di progressione di carriera. Si prevede una scala di competenze per i tecnici, legata ad una appropriata educazione e training; migliore ed innovativo supporto per i *consultant* medici, per maggior attività diagnostica; un'evoluzione in nuovi ruoli degli *scientist*; per tutti maggior integrazione nella gestione diretta del paziente.

Tutti questi elementi non si riconoscono nelle esperienze italiane.

• L'esperienza italiana

Nella situazione italiana i cambiamenti organizzativi della realtà del laboratorio sono disomogenei nella realtà nazionale e per modelli individuati (centralizzazione, rete gestita, esternalizzazione). In molte regioni i processi sono poco trasparenti, privi di attente valutazioni dei risultati internazionali (vedi Canada), non per passi progressivi ma con radicali trasformazioni (vedi Emilia-Romagna), spesso senza adeguati investimenti (il *pay-back* è almeno tra 2.5 e 5 anni ed è praticamente legato alla diminuzione di personale; non vi sono realistiche valutazioni dell'impatto economico consuntivo dei POCT) e le condizioni ambientali caratterizzanti le esperienze americane (strumenti gestionali, istituzionalizzazione del miglioramento continuo della qualità, disponibilità di capitali), disarticolati dalla revisione complessiva della rete ospedaliera (diversamente dall'esperienza inglese), sempre determinati da fattori economici di taglio di bilancio (dove per effetto del finanziamento DRG italiano il laboratorio appare un costo, laddove per il privato rappresenta ancora un'interessante fonte di guadagno - vedi Lombardia).

Il dato netto, perlomeno al Nord, è la riduzione di numero dei laboratori tradizionali, degli addetti e delle vocazioni soprattutto per medici e *clinical scientist*.

Un tentativo nazionale di omogeneità di organizzazione e ristrutturazione dei servizi è quello dei Dipartimenti. Il principale obiettivo della riorganizzazione dipartimentale delle Aziende sanitarie è il tentativo di conciliare le esigenze della specializzazione con quelle della integrazione. Il raggiungimento dell'efficienza e dell'efficacia delle prestazioni sanitarie in senso lato, attraverso l'impiego e la gestione coordinata di tutte le risorse attribuite al

Dipartimento, acquista particolare importanza in un quadro di risorse finite, dove il superfluo in termini di appropriatezza per alcuni significa inevitabilmente il necessario sottratto ad altri. Il Dipartimento dovrebbe essere la struttura di riferimento, con il ruolo di garante, del corretto utilizzo dei metodi e degli strumenti del Governo Clinico, sviluppando una pratica medica orientata alla medicina basata sulle evidenze, all'audit clinico, alla gestione e comunicazione dei rischi, alle linee guida, all'accreditamento. Le inchieste sul campo mostrano che gli obiettivi sono solo parzialmente raggiunti, soprattutto per i livelli attesi e da chi se li attende. La disomogenea realizzazione nelle diverse regioni italiane e il basso trasferimento di poteri dalla Direzione Strategica ai Dipartimenti sono le principali ragioni emerse in una recente inchiesta sui Dipartimenti di Medicina di Laboratorio.²⁵

D'altra parte secondo Cavicchi²⁶ in Italia è in atto una controriforma "silenziosa" decisa non da leggi ma dal "definanziamento" che rischia di indebitare il sistema in maniera cronica. Se i cicli di sotto- e ri-finanziamento degli anni 80 e 90 si legavano a politiche di razionalizzazione, oggi abbiamo il razionamento che colpisce in modo indiscriminato il cittadino. Sarebbe necessario un patto tra le istituzioni e i professionisti per una ristrutturazione della medicina di laboratorio che tenesse conto delle evidenze e dei progetti internazionali. Gli attori del sistema (professionisti, istituzioni pubbliche, settore sanitario privato, industria) dovrebbero impegnarsi in studi sulle evidenze cliniche ed organizzative. Le Società Scientifiche dovrebbero concordare o adottare adeguate linee guida e statement. I *payor* non dovrebbero rimborsare ciò che non è *evidence-based*. L'attenzione al puro contenimento per via economica dei costi mette in crisi sia l'accessibilità che la qualità. La percezione di un abbassamento dei livelli di salute da parte del cittadino per il prolungarsi del razionamento rende quest'ultimo socialmente, oltre che eticamente, insostenibile.

Dove vanno le professioni della Medicina di Laboratorio?

• Attività tradizionali

Tradizionalmente i laureati hanno svolto nel laboratorio attività analitiche, manageriali e cliniche. I medici hanno avuto compiti di scelta ed organizzazione del menù e delle metodiche dei test, di controllo di qualità e di performance, di esecuzione di parti del percorso analitico o di analisi specifiche, di validazione dei risultati e di interpretazione e consulenza, quando richiesta. A questo si aggiungono gli aspetti legati a tenere il passo dello sviluppo scientifico e alla diffusione dell'evidenza e delle linee guida e, dall'altra parte, i compiti di gestione delle risorse e dell'efficienza globale del sistema. Ai laureati non

medici, dopo una lunga diatriba, sono riconosciuti pari diritti e doveri, con possibilità di carriera sovrapponibili, ad eccezione dei contenuti specifici della professione medica (diagnosi e cura). I tecnici di laboratorio svolgono attività analitica in stretta collaborazione con il personale laureato o in autonomia nell'ambito di protocolli di lavoro definiti, controllano la corrispondenza delle prestazioni agli indicatori e standard predefiniti (controllo di qualità), controllano e verificano il corretto funzionamento delle apparecchiature utilizzate, provvedendo alla manutenzione ordinaria e alla riparazione minore, partecipano alla programmazione ed organizzazione del lavoro, concorrono alla formazione e all'aggiornamento del proprio profilo e del personale di supporto e contribuiscono alla ricerca.

- Nuove prospettive

Il mutamento organizzativo e prospettico del laboratorio nella realtà mondiale determina radicali cambiamenti all'interno delle strutture e nella professione dei diversi addetti. Alle ristrutturazioni, con diminuzione di professionisti e modifica delle competenze richieste, conducono la diminuzione dei finanziamenti dedicati e il nuovo modello automatizzato, integrato e "virtuale" di laboratorio ma anche la necessità di inserimento nelle nuove richieste dei sistemi di salute: aumento di anziani e malati cronici e della richiesta di benessere, aumento della centralità della medicina di base e territoriale e diminuzione delle strutture per acuti, aumento dell'integrazione di istituzioni diverse ai fini di salute, diffusione del concetto di continuità di cura, aumento della percezione popolare della *placeless society*. In un quadro di organizzazione sanitaria che muta, saldando sempre più livelli territoriali ed ospedalieri e puntando sulla deistituzionalizzazione dei malati, in particolare dei portatori delle malattie "comuni", evidenze sempre maggiori, seppur non sempre perfettamente strutturate, mostrano il ruolo del laboratorio nell'appropriatezza ed efficacia clinica delle cure. Non è un caso che la rinascita degli interventi di appropriatezza del nuovo secolo si concentri soprattutto nei rapporti laboratorio – medici di medicina generale, dove maggiormente si danno le occasioni di proficua collaborazione senza timori di invasioni di campo, e comprenda la fondamentale importanza di "stare" nel percorso clinico, nello studio dell'accuratezza diagnostica, nella definizione e controllo della richiesta e del percorso diagnostico interno al laboratorio, nella stesura di referti interpretativi e nella consulenza focalizzata all'efficacia clinica ed economica delle cure.

- Medici e *clinical scientist*

Per i laureati tradizionalmente intesi, nel rispetto delle specificità professionali, il focus deve spostarsi dalla fase analitica della grande routine all'interfac-

cia clinica-laboratorio e alla partecipazione diretta all'attività epidemiologica e clinica. La cultura dell'EBM deve indirizzare alla condivisione delle ricerche di evidenze (outcome) e alla collaborazione nella costruzione ed accettazione di linee guida e loro implementazione e disseminazione e, dall'altra parte, alla pratica degli audit. La costruzione e il controllo dei sistemi pratici di appropriatezza della richiesta e dell'efficacia clinica della risposta è il compito principale. La interpretazione dei risultati e la consulenza sono compiti fondamentali. In Inghilterra sono state definite²⁷ le linee guida per i commenti interpretativi, descrivendo le condizioni per commentare (presenza di notizie cliniche; impatto clinico del risultato; familiarità del clinico con il test) e l'appropriatezza del commento (risultato che implica un intervento clinico; risultato inatteso; risultato che non risponde con certezza al quesito clinico esplicitamente posto; limitata familiarità del clinico con il test). E' stata monitorata²⁸ l'aderenza a standard derivati da quelle linee guida in 137 laboratori britannici, evidenziando che solo 33% rispondevano al 100% ai requisiti. Una *review*²⁹ ha mostrato l'insufficiente preparazione al commento interpretativo, almeno in area australe. In ogni caso, secondo il documento comune delle associazioni inglesi di categoria (RCPATH e ACB), il lavoro per i Patologi e Biochimici inglesi negli ultimi 5 anni è aumentato, per attività manageriali ma soprattutto di validazione e di refertazione, sia per i medici che per i *clinical scientists*.³⁰ Oltre a quanto precedentemente descritto, sono obiettivi dei dirigenti di laboratorio lo sviluppo e l'esecuzione di specifici percorsi analitici e la gestione globale dell'efficienza e dell'efficacia della struttura. Infine al direttore spetta il compito, gestionale, professionale e deontologico, di prevedere i mutamenti del laboratorio e proporre la evoluzione più adeguata.

Nel marzo 2004, The Royal College of Pathologists ha pubblicato il documento "*The future roles of medical graduates and consultants in pathology services*"³¹ dove ha scritto:...

"13. Un moderno servizio di alta qualità richiede una collaborazione multiprofessionale e multidisciplinare. Partnership tra gruppi professionali è essenziale sia localmente che razionalmente. I consultant medici sono spesso i leader orientati alla clinica di team multiprofessionali..."

16. I mutamenti curriculari delle altre figure professionali aumentano, piuttosto che diminuire, la necessità di personale medico qualificato nei laboratori di Patologia. I clinici di domani saranno più dipendenti dallo staff medico di laboratorio per la segnalazione delle indagini più appropriate e del significato dei risultati..."

19. I patologi di preparazione medica sono clinici, innanzitutto. La patologia diagnostica è una specialità clinica che richiede conoscenza e comprensione della medicina clinica per l'interpretazione dei cam-

pioni diagnostici e dei risultati per raggiungere il miglior outcome per i pazienti...

22. I patologi clinici: sono coinvolti più negli aspetti clinici (interpretazione, consulenza, terapia) e di contatto con i pazienti che negli aspetti analitici del laboratorio;... comprendono il più ampio contesto della pratica clinica a cui i laboratori contribuiscono;... lavorano principalmente all'interfaccia tra il laboratorio e i pazienti ed i clinici che li hanno in cura;... lavorano in e spesso dirigono gruppi multi-professionali in partnership con personale non medico che ha delegate specifiche responsabilità; spesso hanno ruoli strategici e di leader, piuttosto che di gestione quotidiana, con la principale responsabilità per l'efficacia ed il governo clinici."

- L'evoluzione del tecnico di laboratorio

Per i tecnici di laboratorio, il nuovo laboratorio "virtuale" determina riduzione del numero complessivo e ridefinizione delle competenze. La diffusione dei sistemi di preanalitica e il consolidamento/integrazione delle isole di automazione richiede personale meno "specialistico" ma dotato di maggiori conoscenze di base e di capacità informatiche, sensibile ai problemi organizzativi e di TAT. La diffusione dei POCT determina riduzione del numero di tecnici e migrazione di mansioni semplici ma richiede la conversione a controllori di processi, aumento delle conoscenze della fase preanalitica, della comparabilità strumentale e dei sistemi informatici. Lo sviluppo della nuova tecnologia (metodi e strumenti) richiede tecnici "specialisti" di elevate capacità e in grado di mutare le proprie abilità con la maturazione della tecnologia. Per tutti si apre il compito di garanti della fase analitica, del suo controllo e dei suoi risultati e per quelli incaricati di coordinamento (di isola, di funzione, dei POCT, del LIS, del controllo di gestione, di unità operativa, di dipartimento) il compito di controllori organizzativi e gestionali dei processi. Per tutti si apre la necessità dell'aumento delle competenze comunicative e di relazione con gli altri attori professionali del mutamento della sanità.

Il mutamento della realtà operativa avviene in Italia in un momento di ristrutturazione del curriculum di studio, con la determinazione dei percorsi di laurea, e di definitiva definizione dello status professionale, con il riconoscimento ordinistico. Nonostante la parificazione tra i "nuovi" ed i "vecchi" tecnici, tutto questo offre opportunità ma anche criticità. Le opportunità emergono dal cambiamento organizzativo ed operativo, da un lato, e da quello dell'insieme profilo giuridico - codice deontologico - ordinamento didattico, dall'altro, e sono quelle di una crescita professionale completa (gestione integrale della fase analitica e di funzioni specifiche) e di nuovi ruoli comunicativi (di informazione e formazione). Le criticità sono: la necessità continua del cambiamento nel lavoro e le componenti psicologiche che vi si accompagnano; il peso di essere "professionista" con

le responsabilità nell'esecuzione delle funzioni, nel raggiungimento degli obiettivi, nel rispetto della deontologia professionale, nella formazione continua passiva ed attiva; la possibile frammentazione della categoria tra chi reggerà la sfida del cambiamento e chi no: nelle realtà americane riemerge, accanto alla figura del *technologist* che controlla la grande automazione, quella del *technician trainee*, provvisto di diploma ma non certificato, che opera come *laboratory assistant* che prepara e gestisce i campioni. D'altra parte, nella realtà inglese il "*laboratory management quality umbrella*" prevede attività di tecnici orientata ai 4 settori della IT, della sicurezza, della qualità e del training, gli ultimi 2 con diversi livelli di responsabilità, e che fa capo al "manager" del laboratorio. Nel prossimo futuro ad una carriera impostata sul doppio livello (*senior*), alla luce delle nuove esigenze quali i POCT, dovrebbe sostituirsi una su 2 progressioni interdipendenti (tecnica e manageriale) e su più livelli (*trainee; registered practitioner; registered specialist*) fino al ruolo di *Consultant Biomedical Scientist*.³²

- Una nuova alleanza?

Da tempo i fattori trainanti la sanità sono tre: la qualità, l'accessibilità e i costi. Il principale è oggi il contenimento dei costi. Nonostante il concreto rischio del sottoutilizzo della diagnostica e delle iniquità sociali derivanti, da più parti segnalati¹⁰, i mutamenti sociali e dell'organizzazione della sanità portano a pensare che il cambiamento dei laboratori continuerà e con esso il cambiamento delle professioni, con il suo fardello di fatica e di incertezze. Perché i mutamenti abbiano percorsi sostenibili ed esiti positivi è necessario concordarli con i Decisori, sulla base di prove e di certezze.

La proposta della ML italiana dovrebbe essere: secondo tradizione, qualità dell'intero processo diagnostico e nuove frontiere della diagnostica; come innovazione gestionale, consolidamenti ed integrazione in Core Lab (unificazione analitica e isole specialistiche), gestioni dipartimentali e *clinical governance* (budget ed empowerment), reti geografiche gerarchiche, legate alla ristrutturazione della rete ospedaliera; quale nuova prospettiva, lavoro interattivo (clinici e pazienti) all'interfaccia clinica-laboratorio: referto interpretativo e consulenza, appropriatezza ed efficacia clinica, valutazioni ed audit sugli outcome, studi di *evidence-based (laboratory) medicine* sotto il profilo clinico ma anche gestionale ed organizzativo.

I mutamenti in corso mettono in luce, ancor più di quanto sapessimo, la natura collaborativa e coordinata di un'equipe complessa che è alla base dei flussi operativi ed organizzativi in ML. Vi è la necessità di una nuova alleanza dei ruoli, per indirizzare il cambiamento. Poi ciascuno deve correre la sua sfida.

Dice Padre WT Cunningham: *If we do not make a friend of change, change will be our worst enemy*.¹⁷

Bibliografia

1. McQueen MJ. Overview of evidence-based medicine: challenge for evidence-based laboratory medicine. *Clin Chem* 2001;47:1536-46
2. <http://www.inserm.fr/eclm> (accesso 17.4.2004)
3. <http://www.iso.org> (accesso 17.4.2004)
4. Büttner J. Good Laboratory Practice: The Medical Aspects. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1997;35:251-6
5. Dighe AS, Soderberg BL, Laposata M. Narrative interpretations for clinical laboratory evaluations. *Am J Clin Pathol* 2001;116(Suppl 1)S:123-8
6. Goldschmidt HMJ. Postanalytical factors and their influence on analytical quality specifications. *Scand J Clin Lab Invest* 1999;59:551-4
7. Burlina AB. Introduzione alla Medicina di Laboratorio. UTET Torino 1982
8. Brook RH. Appropriateness: the next frontier. *BMJ* 1994;308:218-9
9. Price CP. Evidence-based Laboratory Medicine: supporting decision-making. *Clin Chem* 2000;46:1041-50
10. Cappelletti P. La modernizzazione dei laboratori orientata all'appropriatezza diagnostica e all'efficacia dei trattamenti. *RML JML* 2004; 2:147-63
11. Marano P. Chi è il medico oggi? Tra etica, sostenibilità economica della cura, nuova professionalità. *Italiasalute.it* <http://www.Yahoonotizie> (accesso 18.5.2004)
12. Marshall DA, O'Brien BJ. Economic evaluation of diagnostic tests. In: Price CP, Christenson RH Eds. *Evidence-based Laboratory Medicine. From principles to outcomes*. Washington: AACCPress; 2003
13. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwing LM et al: The STARD statement for reporting studies of diagnostic accuracy: explanation and elaboration. *Clin Chem* 2003;49:7-18
14. Genc M, Mardh P-A. A cost-effectiveness analysis of screening and treatment for Chlamidia trachomatis infection in asymptomatic women. *Ann Intern Med* 1996;124:1-7
15. Zarich S, Bradley K, Seymour J, Ghali W, Traboulsi A, Mayall ID, Bernstein L. Impact of troponin T determinations on hospital resources utilization and costs in the evaluation of patients with suspected myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 2001;88:732-6
16. Morgan S, Hurley J, Miller F, Giacomini M. Predictive genetic tests and health system costs. *CMAJ* 2003;168:989-91
17. Burtis CA. Converging technologies and their impact on the clinical laboratory. *Clin Chem* 1996;42:1735-49
18. Markin RS, Whalen SA. Laboratory automation: trajectory, technology, and tactics. *Clin Chem* 2000;46:164-71
19. Friedman BA. The Total Laboratory Solution: a new laboratory e-business model based on a vertical laboratory meta-network. *Clin Chem* 2001;47:1526-35
20. Plebani M. The changing face of clinical laboratories. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37:711-7
21. Richardson H. Laboratory medicine in Ontario: its downsizing and the consequences on quality. *Clin Chim Acta* 1999;290:57-72
22. Parker M, Talbert M. Laboratory Medicine in the 21st Century. In: Ward-cook KM, Lehmann CA, Scoeff LE, Williams RH Eds. *Clinical Diagnostic Technology. The total testing process. Volume 1: the preanalytical phase*. Washington: AACCPress; 2003
23. Michel RL. Trends in clinical laboratory management. *RCPATH Bulletin* 2003;123:16-9
24. <http://www.doh.gov.uk/pathologymodernisation/essentserv.htm> (accesso 17.4.2004)
25. Cappelletti P. Il Dipartimento: un'isola non trovata? Parte II. Il Dipartimento di Medicina di Laboratorio. *Inchiesta nazionale SIMeL*. *RML JLM* 2004;1:20-32
26. Cavicchi I. La privatizzazione silenziosa della sanità: cronaca sul razionamento del diritto alla salute. Roma: Datanews Editrice; 2004
27. Vasikaran SD, Penberthy L, Gill J, Scott S, Sikaris KA. Review of a pilot quality-assessment program for interpretative comments. *Ann Clin Biochem* 2002;39:250-60
28. Prinsloo PJJ, Gray TA. A survey of laboratory practice in the clinical authorization and reporting of results. *Ann Clin Biochem* 2003;40:149-55
29. Lim EM, Sikaris KA, Gill J, Calleja J, Hickman PE, Beilby J, Vasikaran SD. Quality assessment of interpretative commenting in Clinical Chemistry. *Clin Chem* 2004;50:632-7
30. NHS clinical biochemistry: a profession under siege. <http://www.rcpath.org> (accesso 18.4.2003)
31. The future roles of medical graduates and consultants in pathology services. <http://www.rcpath.org> (accesso 17.3.2004)
32. Ward J. The role, duties and responsibilities of technologists in the clinical laboratory. *Clin Chim Acta* 2002;319:127-32