

Appropriatezza, algoritmi diagnostici, profili multiparametrici

Villalta D.

Immunologia Clinica e Virologia, Dipartimento di Medicina di Laboratorio, Azienda Ospedaliera "S. Maria degli Angeli" di Pordenone

Introduzione

Negli ultimi decenni si è assistito ad un incremento del ruolo del laboratorio all'interno dei percorsi diagnostici e attualmente si stima che circa il 70% delle diagnosi mediche dipenda da dati di laboratorio; ciò è strettamente legato al progresso tecnologico, all'affinamento delle tecniche di laboratorio, all'introduzione di test dotati di maggiore accuratezza diagnostica. Quanto sopra, associato all'invecchiamento della popolazione, all'aumento dei pazienti portatori di patologie croniche e alla maggior domanda di salute, ha come logica conseguenza il costante incremento delle richieste di test diagnostici al laboratorio clinico e quindi della spesa sanitaria. In un sistema a risorse limitate tale processo deve trovare una sua limitazione che non può che avere come guida il percorso della appropriatezza, per evitare la scorciatoia, più semplice ma pericolosa, dei tagli e del razionamento delle risorse, con effetto sicuro e immediato sul decremento della spesa, ma con conseguenze facilmente prevedibili in termini di salute, in particolare per i ceti socialmente più deboli.

Se in passato il laboratorista poteva credere di aver assolto al suo compito controllando il processo analitico e prodigandosi nell'offrire al clinico test sempre più sensibili e specifici, nel terzo millennio deve ampliare la sua visione strategica, facendo proprio il concetto di appropriatezza che coinvolge l'intero percorso diagnostico di laboratorio (*total testing process*) dalla richiesta del test all'interpretazione e utilizzo del medesimo.

Tutto ciò passa attraverso una maggiore conoscenza della fisiopatologia, dell'epidemiologia, un più stretto e continuo contatto con il mondo clinico e una conoscenza del costo/beneficio delle strategie diagnostiche legate ai test di laboratorio. Questo implica un nuovo modo di apprezzare e valutare i test diagnostici che per buona parte ripeschia il modello gerarchico proposto da Fryback e Thornbury¹.

L'appropriatezza in medicina di laboratorio

Nel tempo sono state proposte varie definizioni di appropriatezza in medicina.

Il *RAND/UCLA Appropriateness Method (RAM)* definisce "appropriata una procedura in cui il beneficio atteso di salute supera le conseguenze negative attese di un margine

sufficientemente ampio che la procedura valga la pena di essere applicata, eccetto il costo".

Smellie² definisce l'appropriatezza in termini negativi: inappropriato è il test "che può essere evitato senza detrimento per le cure del paziente". In questa seconda definizione è chiara la preoccupazione per le risorse finite del sistema e ne deriva che misurare l'appropriatezza può essere utile per ragioni economiche.

Definizioni più attuali che coniugano i bisogni del paziente con l'EBM sono quelle recentemente proposte da organi di accreditamento in sanità e che definiscono l'appropriatezza in medicina "il grado nel quale le cure e i servizi offerti sono rilevanti nel soddisfare i bisogni clinici di un individuo, alla luce delle conoscenze attuali; oppure "il grado nel quale il servizio si adegua alle richieste del cliente, fornito in accordo con i principi della miglior pratica clinica"³.

Per quanto riguarda più specificamente la medicina di laboratorio il *College of American Pathologists* definisce l'appropriatezza nel laboratorio come "il grado con cui una procedura, trattamento, test o servizio è efficace, chiaramente indicato, non eccessivo, qualitativamente adeguato e fornito a ricoverati, ambulatoriali, a domicilio o in qualunque altra situazione si trovino, per rispondere al meglio ai bisogni dei pazienti; Christopher Price definisce come appropriato un "test che è utile per prendere una decisione clinica per la cura del paziente"⁴. Tali definizioni rimarcano da un lato il rapporto dell'appropriatezza con la specifica situazione del paziente e quindi della soggettività della misura, dall'altra il rapporto tra appropriatezza, EBM, linee guida ed efficacia delle cure misurate dall'*outcome*, ricordando da vicino "la validità" di un risultato secondo Büttner e supportando il concetto che l'appropriatezza è il nocciolo del sistema qualità⁵. Alla luce di quanto riportato, l'impegno del laboratorio nel perseguire l'appropriatezza deve essere massimo in quanto essenza stessa della sua *mission*. Ma come si traduce nella pratica quotidiana nei laboratori clinici? Quali sono e come possono essere superati gli ostacoli che si frappongono lungo il cammino dell'appropriatezza? Quali sono gli strumenti che possono aiutare il raggiungimento dell'obiettivo? L'evoluzione tecnologica può essere d'aiuto o può diventare un nuovo ostacolo aggiuntivo al raggiungimento dell'appropriatezza?

Tabella I. Regole da seguire secondo GD Lundberg (7) per cambiare il comportamento dei clinici nel richiedere esami di laboratorio.

1. Conoscere la letteratura, avere evidenze ed essere certi della cosa giusta da fare.
2. Stringere alleanze con gruppi di clinici riconosciuti quali esperti nel campo di specifico interesse (di solito non apicali).
3. Trovare l'accordo sulle azioni, sulla base dell'evidenza e del consenso.
4. Attivare una adeguata fase educativa per presentare la proposta, spiegando perché questa sia la miglior cosa per i pazienti e le istituzioni, nonché come sia possibile gestire il cambiamento.
5. Implementare i cambiamenti per via amministrativa.
6. Essere aperti alla comunicazione, accettare lamentele, lettere, visite, telefonate e anche eventuali rivolte.
7. Controllare le azioni e le reazioni, selezionando attentamente tutte le obiezioni e rispondendo con eventuali piccoli aggiustamenti, per dare atto della valutazione della lamentele.
8. Assaporare il successo di fornire servizi diagnostici migliori, meno costosi, più veloci, più efficaci, nel miglior interesse dei pazienti, dei medici, dei cittadini, dell'istituzione e di chi paga.

Ad alcuni di questi quesiti si cercherà di dare risposta nel corso della trattazione.

Appropriatezza in fase preanalitica

L'appropriatezza nella richiesta dei test di laboratorio non è solo in relazione all'abbattimento dei costi, se è vero che, come dimostrato in alcuni studi, tra il 25 e il 40% degli esami richiesti non è necessario, ma è anche, e soprattutto, un passaggio necessario per arrivare a diagnosi corrette, presupposto essenziale per cure efficaci. Test inappropriati, infatti, non solo possono causare disagi al paziente, ma aumentano la probabilità di avere risultati falsi positivi, che ingenerano altre ricerche non necessarie, ulteriore preoccupazione per il paziente e, nei casi peggiori, inducono terapie non adeguate. E' molto probabile peraltro che la aumentata complessità e sofisticazione dei test diagnostici, soprattutto in alcuni campi specialistici, se non accompagnati da opportuni interventi miranti all'appropriato uso, possano aggravare in futuro tali rischi.

Ma come intervenire?

Varie sono le strade percorribili:

- Educazione continua;
- Disseminazione e implementazione di linee guida;
- Accordo su algoritmi diagnostici che prevedano iter autonomo del laboratorio per arrivare alla risposta del quesito diagnostico, tramite test riflessi, test riflessivi, etc.
- Utilizzo dell'*Information Technology*;
- Interventi amministrativi (modifica dei modelli di richiesta, definizione del tempo minimo intercorrente tra richieste successive, etc)
- Politiche di *gating*.

Non ci si soffermerà a discutere delle caratteristiche, dei modi applicativi e dei risultati ottenuti nei vari studi applicando una o più di queste azioni, in quanto già oggetto di ampia trattazione in precedenti articoli della rivista, ma va ribadito il concetto, derivante da evidenze sufficientemente forti, di come un singolo intervento abbia efficacia limitata e di solito fugace, come ben dimostrato da vari studi condotti per valutare l'impatto delle linee guida nel cambiare gli atteggiamenti dei clinici. Salomon et al.⁶ hanno dimostrato come un cambio significativo in termini quantitativi nella richiesta di esami di laboratorio sia possibile purchè l'approccio sia multifattoriale e continuo come nel sistema "PRECEDE" da essi sviluppato che implica l'azione su tre fattori decisivi per il cambiamento: a) Predispo-

menti (attitudini, conoscenze, percezioni, etc.); b) Permissivi (abilità, risorse, barriere strutturali, etc.); c) Rinforzanti (feedback, audit). George Lundberg in un editoriale di JAMA⁷, riprendendo tale concetto, ha proposto una sorta di guida per riuscire ad incidere significativamente sul comportamento dei clinici nella fase di richiesta dei test di laboratorio e quindi sull'appropriatezza della fase preanalitica (Tabella I).

Algoritmi diagnostici come strumento per l'appropriatezza della richiesta

Com'è possibile tradurre i principi teorici espressi da Lundberg nella pratica di laboratorio?

Uno strumento importante può essere la proposta e la condivisione di specifici algoritmi diagnostici, formulati da gruppi di studio nazionali o internazionali, e possibilmente già validati da uso consolidato. Cerchiamo di seguire un possibile percorso di implementazione, confrontandoci con i singoli punti indicati da Lundberg per il raggiungimento dell'appropriatezza, prendendo come esempio la applicazione dell'algoritmo per la diagnosi di celiachia, come proposto dal Gruppo di Studio in Autoimmunologia della SIMeL⁸.

1. La conoscenza della letteratura e le evidenze scientifiche hanno permesso a un gruppo di esperti di proporre un algoritmo diagnostico per la diagnosi di celiachia, il quale partendo dai risultati del dosaggio di un singolo test d'ingresso (autoanticorpi anti-transglutaminasi - a-tTG), prevede l'esecuzione a cascata direttamente da parte del laboratorio di altri test (anticorpi anti-endomisio in caso di positività a-tTG; a-tTG di classe IgG e anticorpi anti-gliadina IgG in caso di deficit di IgA). Vengono descritte le ulteriori fasi diagnostiche in base al risultato dei test sopra riportati e i suggerimenti sul commento interpretativo del referto.
2. Poiché il successo dell'azione dipende in qualche misura dalla fiducia riposta dai soggetti a cui è rivolta la proposta di utilizzo dell'algoritmo nei confronti del proponente, può essere utile, se necessario, prima di divulgare l'algoritmo su larga scala (azienda ospedaliera, MMG, area vasta provinciale) stringere alleanze con alcuni clinici (pediatri ospedalieri, gastroenterologi, pediatri di libera scelta, rappresentati dei MMG), al fine di aumentare le probabilità di successo.
3. Con tali "alleati" viene trovato un accordo operativo

- sulla base dell'evidenza e del consenso (potrebbero essere necessari alcuni aggiustamenti della proposta iniziale, che non ne stravolgano il contenuto, ma renda il documento più facilmente condiviso e idoneo alle condizioni in cui si opera)
4. Seguirà una fase educativa rivolta a tutto coloro ai quali verrà proposto l'algoritmo, motivando le evidenze scientifiche che ne hanno determinato la stesura, ma soprattutto i vantaggi diagnostici per il paziente (non deve tornare per eventuali test di approfondimento, se non qualora debba eseguire i test genetici) e per il medico richiedente (avrà direttamente un referto esaustivo e non deve rivedere una seconda volta il paziente per ulteriori prescrizioni), nonché eventuali vantaggi economici (possibile diminuzione del numero dei test, minori costi indiretti legati alla perdita di ore lavoro/scuola per i pazienti, minori costi amministrativi).
 5. Potranno essere predisposti degli interventi amministrativi che prevedano in caso di richiesta di a-tTG anche la automatica richiesta delle IgA, per valutare eventuale deficit di IgA, e in caso di bambini al di sotto dei 5 anni di età, anche il dosaggio degli anticorpi anti-gliadina.
 6. Non tutti potranno esser d'accordo con l'algoritmo. L'atteggiamento di chiusura e contrapposizione, ancorché supportata dall'EBM, da parte del proponente può venir vissuto come arroganza, prevaricazione nei confronti della libertà di scelta delle strategie diagnostiche e quindi portare al fallimento dell'azione, in particolare se chi non è in sintonia con la proposta è influente sul gruppo.
 7. Azioni, reazioni, osservazioni, lamentele, se attentamente valutate, possono portare a una verifica e una successiva modifica della proposta, come già avvenuto per le linee guida sulla diagnostica della celiachia, giunte alla loro seconda versione con sostanziali modifiche relativamente ai test di ingresso.
 8. La soddisfazione legata alla maggior efficacia diagnostica e la soddisfazione dei clienti (pazienti e medici prescrittori) deve essere uno stimolo forte per continuare l'azione di feedback e audit, che deve essere esercitata con continuità per evitare lo scemare nel corso del tempo dell'efficacia dell'azione, nonché l'azione educativa per il ricambio degli staff e per gli aggiornamenti delle linee guida.

Profili multiparametrici (multiplexing tests, microarrays)

In un editoriale apparso su *Clinical Chemistry* nel 2001⁹ Christopher Price esordisce con l'affermare che "multiplexing" è un termine introdotto da non molto nell'*Oxford English Dictionary*, come pure nel lessico dei laboratori clinici, i quali lo hanno mutuato dal lessico della genomica e della proteomica, anche se in realtà da un punto di vista concettuale non si è senz'altro di fronte a una novità assoluta, in quanto già conosciuto da qualche decennio con l'introduzione degli analizzatori multicanale. Ma allora dove sta la novità? O meglio, come si interroga Price, i microarrays sono la reincarnazione dei test multiparametrici, ma ora di maggiore rilevanza clinica? Da un punto di vista strettamente analitico i nuovi test multiparametrici si differenziano profondamente dai precedenti sia per la tecnologia adottata che permette la mianiturizzazione spinta, la possibilità di eseguire test immunometrici, i segnali di lettura, la possibilità

di discriminare centinaia di diversi analiti (di solito proteine e/o anticorpi) contemporaneamente, i ridotti tempi di reazione, la piccola quantità di materiale necessaria per il test. Se già da tale sommaria descrizione delle caratteristiche si possono intravedere delle possibili attraenti applicazioni in vari campi della diagnostica (es. pediatrica, oncologica, immunologica, allergologica), dall'altro, sul piano dell'appropriatezza, si può intravedere il rischio reale di trovarsi nuovamente di fronte, su scala più vasta, a pazienti che vengono investigati, anche con diagnostiche costose e invasive, non sulla base dei sintomi specifici, ma sulla base di un test di laboratorio risultato anomalo e non specificamente richiesto o necessario in base al sospetto clinico, ma presente nella batteria del profilo multiparametrico utilizzato. In commercio ci sono già alcuni test che usano la tecnologia ALBA/ALBIA (addressable laser bead arrays/addressable laser bead immunoassays), anche automatizzati, per la definizione dei profili autoanticorpali di malattie autoimmuni organo e non organo specifiche e della sierologia TORC, nonché microchips per droghe d'abuso e diagnostica microbiologica. Altri sono in corso di definizione, soprattutto in campo oncologico, allergologico e infettivologico. Nei prossimi anni, quindi, è prevedibile che alcuni di tali sistemi entrino a far parte delle metodologie diagnostiche di uso corrente. Come sarà possibile far coincidere i principi dell'appropriatezza con l'utilizzo di tali sistemi? La prima risposta non può che essere il diretto coinvolgimento del laboratorista, nell'ambito delle Società scientifiche di appartenenza e dei relativi gruppi di studio, o di più ampi consessi multidisciplinari intersocietari, sull'appropriata scelta del pannello degli analiti, basata sull'evidenza e sull'analisi economica da un lato, e sulla valutazione degli *outcome* dall'altro. Alcuni test multiparametrici di recente introduzione hanno in parte seguito tali logiche e sono oggetto di verifiche in corso (es. profili autoanticorpali per diagnosi di patologie tiroidee, reumatiche, diabete, celiachia; biochips basati su metodica RT-PCR per infezioni virali; microarrays per diagnostica allergologica e determinazione di citochine).

Tali metodologie, quindi, seppure non scevre di rischi, per le motivazioni sopra riportate, potranno essere di grande utilità in campo diagnostico. E' chiaro che con la loro possibile diffusione la richiesta al laboratorio dovrebbe cambiare da "richiesta per test" a "richiesta per problema diagnostico", come peraltro avviene già largamente in microbiologia. Ciò può rappresentare una piccola rivoluzione culturale per alcune discipline del laboratorio, sia sul piano metodologico che interpretativo e della refertazione, e implica anche una contemporanea modifica della formulazione dei tariffari delle prestazioni. Tali innovazioni tecnologiche, quindi, possono rappresentare una eccitante opportunità culturale per il laboratorio e comportano un suo maggior coinvolgimento in tutto il percorso diagnostico a partire dalla definizione dei profili al referto interpretativo. I rischi sono che il laboratorio possa incidere poco o nulla sulla formulazione dei profili e che gli entusiasmi per le tecnologie proteomiche portino alla introduzione sul mercato di sistemi scarsamente standardizzati e non validati sul piano clinico e in definitiva si inizi "a correre prima ancora di aver imparato a camminare" come afferma Erika Check¹⁰ in un recente editoriale di *Nature*,

commentando la scarsa affidabilità di un sistema proteomico per la diagnosi di carcinoma ovario. Devono essere, quindi, sempre i principi della appropriatezza a guidare la scelta di un loro possibile utilizzo.

E' importante rimarcare il concetto, comunque, che i test multiparametrici dovranno essere realizzati per rispondere a precisi quesiti diagnostici, per evitare di ripercorrere strade antiche di utilizzo di sistemi multiparametrici formulati in maniera generica per rispondere a generici quesiti diagnostici, se non addirittura per trovare utilizzo nei "check up" in persone sane.

Appropriatezza nella fase post analitica (interpretazione e utilizzo del risultato)

Da quanto sopra descritto e dalle più moderne definizioni di appropriatezza in medicina di laboratorio, emerge con chiarezza che il ruolo del laboratorio non può terminare con la validazione del processo analitico, ma bensì, essendo parte integrante di un percorso relativo alla gestione globale di un paziente ammalato, con l'interpretazione del dato, avendo esso come finalità quella di fornire all'utilizzatore clinico le informazioni necessarie e sufficienti per intraprendere una corretta azione. Per essere valida, quindi, la risposta di un test deve contenere informazioni quanto più possibili chiare e precise. Se nel caso di molti parametri biochimici (es. glicemia) il valore numerico racchiude già in sé le informazioni sufficienti a far intraprendere una ben precisa azione medica, nel caso di molti esami specialistici (es. microbiologici, immunologici, ematologici, immunometrici, oncologici, etc.) il semplice valore numerico può da solo non essere sufficientemente informativo, se non per una ristretta cerchia di specialisti esperti. E' compito del laboratorio, in questi casi, dare contenuto informativo al risultato, aggiungendo al "crudo" dato numerico un commento interpretativo. La introduzione continua di nuovi test, spesso complessi ed eseguiti con tecnologie sofisticate come le tecnologie molecolari e, in un futuro imminente, le tecnologie proteomiche, potrebbero disorientare e generare confusione negli utilizzatori non in possesso di un elevato livello confidenziale con tali test (es. medici di medicina generale, specialisti di branca diversa) se il valore informativo degli stessi, come richiesto dai principi dell'appropriatezza, non dovesse risultare facilmente intelligibile. Garanzie di un valido referto interpretativo sono da una parte la competenza del laboratorista, che non può quindi limitarsi alla sola fase analitica, e dall'altra la disponibilità dei dati informativi necessari a contestualizzare la motivazione della richiesta del test. Questi ultimi per essere utili non devono essere eccessivi, bensì sintetici e precisi, affinché possano essere facilmente gestiti dai comuni sistemi informativi in uso nei laboratori.

La necessità della produzione di referti interpretativi da parte del laboratorio è ormai anche riconosciuta dagli organi di certificazione e accreditamento, come verificabile nelle norme ISO 15189, e il Royal College of Pathologists ha definito delle linee guida per i commenti interpretativi, in cui vengono descritte le condizioni per commentare e l'appropriatezza del commento medesimo. A supporto è stato istituito anche un programma pilota di valutazione di qualità per i commenti interpretativi.

Di recente, infine, alcune linee guida internazionali (come

quelle per il dosaggio degli ANCA, degli anticorpi anti-cardiolipina, di marcatori sierologici per celiachia) prevedono commenti interpretativi, riportando delle esemplificazioni nell'ambito di specifiche situazioni, e altri esempi possono essere citati in campo microbiologico, dove il referto interpretativo trova già da tempo un suo diffuso, valido e condiviso utilizzo.

Conclusioni

Il concetto di appropriatezza in medicina di laboratorio coinvolge l'intero processo diagnostico, dalla richiesta del test alla interpretazione del risultato, al fine di garantire al clinico uno strumento che lo metta in grado di prendere corrette decisioni nell'interesse primario della salute del paziente. Il ruolo del laboratorio moderno, quindi, è senz'altro più complesso e articolato di quanto non lo sia stato in passato, non solo per le conquiste tecnologiche, ma anche e soprattutto per la più stretta interconnessione con il mondo clinico che deve essere continua e a doppio canale, sia nella fase preanalitica, ove la corretta scelta dei test ha come obiettivo di incidere positivamente sul percorso diagnostico, riducendo eventuali disagi per il paziente e ulteriori accertamenti non necessari con indubbi vantaggi anche in termini economici; sia nella fase postanalitica, tramite il ruolo di consulenza nella interpretazione e utilizzo dei risultati. Raggiungere l'appropriatezza delle richieste non è semplice e implica un cambio nell'atteggiamento dei clinici prescrittori. Tale obiettivo passa attraverso un approccio multifattoriale che va contestualizzato nella condizione in cui si opera. La condivisione di algoritmi diagnostici può essere un ottimo mezzo per iniziare tale percorso.

Il progresso tecnologico e le applicazioni della proteomica se da un lato aprono delle prospettive in grado di rivoluzionare alcuni settori della diagnostica di laboratorio, dall'altro lasciano intravedere dei potenziali rischi sul piano dell'appropriatezza. E' compito di chi opera in laboratorio sorvegliare i processi per evitare scelte, richieste e utilizzo inappropriati.

Il perseguire la strada dell'appropriatezza è una scelta obbligata e morale per chi opera in sanità, ma per la medicina di laboratorio assume anche una ulteriore valenza, e cioè che il laboratorio venga considerato una importante *partnership* della attività clinica e non una *commodity*, unica via per uscire dalle attuali difficoltà della specialità.

Bibliografia

1. Fryback DG, Thornbury JR. The efficacy of diagnostic imaging. *Med Decis Making* 1991; 11:88-94.
2. Smellie WSA. Appropriateness of the test use in pathology: a new era or reventing the wheel? *Ann Clin Biochem* 2003; 40:585-92.
3. Plebani M. Appropriateness in programs for continuous quality improvement in clinical laboratories. *Clin Chimica Acta* 2003; 333:131-9.
4. Price CP. Application of the principles of evidence-based medicine to laboratory medicine. *Clin Chimica Acta* 2003; 333:147-54.
5. Cappelletti P. La modernizzazione dei laboratori orientata all'appropriatezza diagnostica e all'efficacia dei trattamenti. *Riv Med Lab-JLM*, 2004; 5(2):147-63.
6. Solomon DH, Hashimoto D, Daltroy L, Lijang MH.

- Techniques to improve physician use of diagnostic tests. A new conceptual framework. *JAMA* 1998; 280:2020-7.
7. Lundberg G D. Changing Physician Behavior in ordering diagnostic test. *JAMA* 1998, 280(23):2036.
 8. Tonutti E, Visentini D, Bizzaro N, Villalta D, Bagnasco M, Tozzoli R, et al. Linee guida per la diagnosi di laboratorio e istologica della malattia celiaca. *RIMeL/IJLM* 2005; 2:110-2.
 9. Price CP. Microarrays: the reincarnation of multiplexing in laboratory medicine, but now more relevant? *Clin Chem* 2001; 8:1345-6.
 10. Check E. Proteomics and cancer: running before we can walk? *Nature* 2004, Jun 3, 429:496-7.