

La tecnologia e la risposta in Medicina di Laboratorio

Giavarina D.

Laboratorio di Chimica clinica ed Ematologia, Dipartimento di Patologia Clinica,
Ospedale "San Bortolo", Vicenza

Introduzione

La creazione di approcci sistematici per il miglioramento dei processi diagnostici è oggetto di molte discussioni. Il volume e la complessità degli esami di laboratorio oggi disponibili da un lato sembra facilitare la velocità e l'accuratezza delle diagnosi, dall'altro ostacolarle. La scoperta delle basi molecolari di molte malattie ha ampliato i menu dei test disponibili, ma l'ampia gamma rende ardua anche la sola scelta dei test appropriati, se non più l'interpretazione. Ad aumentare la complessità sta anche il fatto che il significato di un test può dipendere da fattori che sono lontani o non accessibili all'esperienza del medico clinico, come il tipo di reagente o il produttore del test. Un esempio legato al tipo di reagente è il test per il D-dimero: versioni meno sensibili, come gran parte dei test in agglutinazione al lattice, sono proposte per lo screening della coagulazione intravascolare disseminata (CID); tuttavia, test più sensibili basati su metodi ELISA, sono proposti sia per lo screening della CID che per la valutazione della trombosi venosa profonda e dell'embolia polmonare. Nonostante queste importanti differenze di sensibilità, entrambi i test sono conosciuti genericamente come D-dimero¹. Altro noto esempio è quello dei test immunochimici, per i quali si sostiene da più parti la necessità di dichiarare il metodo assieme al nome del test, sul referto.

Il solo risultato metrologico è quindi oggi spesso insufficiente alla decisione clinica. Risulta sempre più evidente la necessità di aggiungere commenti ed interpretazioni ai risultati, per una serie di motivi:

- l'introduzione di test nuovi e complessi, come i test genetici, aumentano la complessità della gestione clinica e possono anche influenzare l'interpretazione e l'applicabilità anche di test già consolidati
- l'aumento della comunicazione elettronica dei dati e delle informazioni richiede ai clinici di far fronte a questo traffico, aumentando il desiderio di filtri interpretativi. La mancanza di tempo è una delle ragioni maggiormente citate dai medici come causa di fallimento nell'ottenere risposte definitive ai loro dubbi, anche quando questi si riferiscono a diagnosi critiche o a decisioni terapeutiche.
- Il commento aggiunge valore al referto, almeno nella percezione del "cliente". La competizione tra laboratori

spinge all'aumento dei commenti.

- Dato l'aumento del numero di linee guida cliniche o amministrative, i laboratori possono essere di aiuto diretto sia nella richiesta dei test appropriati, sia nella corretta interpretazione, sia nella valutazione dei dati rilevanti per il *follow-up*.
- Stanno crescendo le possibilità dei sistemi informatici di utilizzare le informazioni in sistemi esperti o di applicare algoritmi che forniscano interpretazioni cliniche rilevanti.

L'interpretazione clinica dei risultati di laboratorio è un'attività fondamentale del medico di laboratorio, ma la gestione di commenti interpretativi necessita oggi di strumenti informatici. I patologi clinici hanno forse difficoltà con il tempo anche maggiori dei loro colleghi clinici. L'espansione della medicina di laboratorio, se crea problemi di competenza e conoscenza nella pratica clinica, diviene un problema ultraspecialistico in laboratorio. Un recente esercizio sulla qualità dei commenti di laboratorio condotto dal Royal College of Pathologists of Australasia (RCPA) ha dimostrato una marcata variabilità nei commenti a identici quadri diagnostici; sebbene la maggior parte dei commenti ricevuti sia stata considerata accettabile dalla commissione valutatrice, alcuni erano inappropriati, equivoci o in qualche caso pericolosi.

La commissione alla fine ha sottolineato la necessità di assegnare l'attività di commento ai test solamente a persone con chiara esperienza².

L'intervento di sistemi informatici standardizza i commenti, garantendo in qualche modo anche la non estemporaneità delle interpretazioni. I mezzi delle *information technology* rispondono sia alle esigenze di rapidità di risposta e di quantità di refertazione, sia alle necessità di competenza, presupponendo che le parametrizzazioni siano determinate dai patologi esperti nella materia.

Poiché l'interpretazione dei risultati di test di laboratorio richiede la valutazione congiunta dei processi che hanno generato i risultati, dei possibili errori preanalitici e analitici e della pertinenza con le condizioni cliniche del paziente, i sistemi informatici in rete potrebbero in teoria sintetizzare e integrare le conoscenze che nessun individuo può avere con completezza.

Tabella I: contenuti del referto interpretativo

- Intervalli di riferimento multipli
- Limiti decisionali per condizione clinica (quesito)
- Valutazioni in termini di probabilità-rischio
- Valutazioni grafiche
- Integrazione di informazioni con altri database
- Espressione della possibilità di errore
- Interfaccia multipla:
 - Web: il referto in rete
 - Medico generico
 - Medico specialista
 - Paziente/utente

Il referto: evoluzione

Lo standard ISO-15189 descrive nel dettaglio cosa deve essere compreso in un referto di laboratorio³. E' però probabile che altre specificità, ora opzionali, divengano sempre più necessarie (Tabella I).

L'evoluzione del referto, come prodotto finale dell'attività di laboratorio, è oggi accelerata e quasi tumultuosa, al punto da trovare delle difficoltà anche nell'ambito forse più moderno della medicina: l'*Health Information Technology*.

LIS

Chi inizia nuove strade di refertazione, si trova spesso di fronte a problemi di natura tecnica, in senso informatico. I *Laboratory Information Systems* (LIS) sono nati e si sono sviluppati per anni come di strumenti "amministrativi" delle attività di laboratorio, capaci di gestire una fase preanalitica relativamente alla sola accettazione di campioni biologici, la fase analitica come distribuzione del lavoro per aree, una fase post analitica limitata alla produzione di report, essenzialmente alfanumerici.

Le crescenti necessità di maggiori informazioni e comunicazioni hanno evidenziato limiti e promosso soluzioni diverse, basate spesso su programmi associati ai LIS. Questi programmi hanno scopi specifici, ma di fatto concorrono in maniera più o meno importante anche alla formazione dei nuovi referti.

Un primo esempio, nato dalle necessità di gestione di collegamenti multipli di strumenti al LIS, sono i *middleware*.

Middleware

In senso generale, sono software interposti tra client e server, al fine di ottimizzare l'utilizzo del sistema. In laboratorio, i *middleware* sono software interposti tra strumenti e LIS. Attraverso processi decisionali basati su regole, essi forniscono un ausilio nella gestione dei risultati generati. Permettono di ottimizzare l'autoverifica dei risultati, la tracciabilità dei campioni, la verifica con i risultati precedenti, l'ottimizzazione dei processi e delle informazioni a seconda delle necessità specifiche del laboratorio, della popolazione afferente, ecc. Gli scopi di un *middleware* sono quindi molteplici (Tabella II).

La connettività è la via principale per lo sviluppo e l'affermazione di *middleware*.

Gli esempi più classici di *middleware*, ed anche i primi ad essere andati oltre la risoluzione dei soli problemi di comunicazione tra strumenti e LIS, sono gli *haematology manager*, che gestiscono la selezione dei preparati per la revisio-

ne microscopica, integrano più strumenti, ecc (ad es. PCDP-SE e SYS Sysmex, Haematology Manager Coulter, DAT Data System Techidata, CentraLinkBayer).

Lo sviluppo dell'automazione nei laboratori clinici, con l'integrazione di processi analitici diversificati in aree di lavoro comuni, hanno reso i *middleware* essenziali. Dal punto di vista del referto, un *middleware* può intervenire a molti livelli, dalla validazione al controllo dell'errore, dalla commentazione automatica per variabili preanalitiche (ad es. emolisi), alla esecuzione di test riflessi o algoritmi diagnostici, ecc.

I software di validazione ("underware")

Se una parte dei problemi di validazione e controllo dei risultati può essere assunta dai *middleware*, la validazione finale dei risultati rimane attività residente nei LIS. Anche in questo ambito, alcune comparazioni e valutazioni sono state implementate all'interno dei LIS (delta Check, limiti di validazione multipli, regole interne), ma quando il volume delle informazioni o la dislocazione delle stesse si è estesa, sono comparsi software dedicati e separati. Programmi chiusi come Valab⁴ e aperti come Lab-Respond⁵, DN-Sev⁶, sono di fatto dei software che potremmo definire "underware", al di sotto dei LIS, per la gestione di una parte della fase post-analitica. Tutte le informazioni utilizzate da questo tipo di software derivano dal LIS e si basano su sistemi di regole o su plausibilità statistiche.

Web

"Underware" potrebbero essere definiti anche i server web, almeno nella loro parte di interfaccia con l'utente. La comunicazione delle informazioni attraverso la rete offre molti vantaggi, dalla tempestività all'accessibilità. Si presta anche alla fruizione diretta da parte dei pazienti, oggi sempre più orientati ad attingere informazioni mediche generali, specifiche o personali da Internet.

Oltre a problemi di sicurezza e riservatezza dei dati, questa nuova interfaccia comunicativa pone problemi (ma anche possibili soluzioni) relativamente alla comprensibilità dell'informazione e all'eticità della comunicazione, a seconda dell'utente che fruisce dell'informazione stessa.

Un esempio può spiegare forse meglio questo punto. Un recente *survey* di Laposata e collaboratori relativo al Servizio di Interpretazione dei referti di laboratorio del Massachusetts General Hospital di Boston ha dimostrato un generale gradimento da parte dei clinici relativamente ai commenti su test coagulativi. Il 98% li riteneva utili, il 59% ha dichiarato che questo ha ridotto il tempo di diagnosi, il 72% che ha ridotto il numero di test richiesti e una pari percentuale che ha evitato errori diagnostici. Un dei commenti presentati come esempio in questo studio recita: «*il campione inviato ha un elevato PTT. Dopo che il campione è stato trattato con un enzima che degrada l'eparina, il PTT si è normalizzato, indicando che il prolungamento è dovuto alla presenza di eparina nel campione. L'antitrombina è un po' bassa. La somministrazione di eparina può causare una moderata diminuzione dell'antitrombina dopo molti giorni di somministrazione, a causa di una aumentata clearance. Se ci sono fondati sospetti di deficienza ereditaria di antitrombina, il dosaggio potrà essere ripetuto dopo almeno una o due settimane di interruzione della terapia eparinica*»⁷. Il commento è ineccepibile, se è rivolto al medico curante; ci

Tabella II. Ambiti applicativi di un middleware in laboratorio

Unificare varie attività	applicazioni client-server controllo di qualità calibrazioni riduzione degli errori standardizzazione delle procedure flessibilità del controllo
Estensione dell'autoverifica dei risultati	Interfaccia singola per validazioni multiple Indici di siero Validazione integrata (risultati da strumenti diversi)
Reflex test e commenti	Es. commenti automatici per indici di siero Es. reflex di albuminuria su positività per proteine urinarie su dip-stick
Tracciabilità e recupero dei campioni	
Data mining	Processo di estrazione di conoscenza da banche dati di grandi dimensioni tramite l'applicazione di algoritmi che individuano le associazioni "nascoste" tra le informazioni e le rendono visibili. Col nome data mining si intende l'applicazione di una o più tecniche che consentono l'esplorazione di grandi quantità di dati, con l'obiettivo di individuare le informazioni più significative e di renderle disponibili e direttamente utilizzabili nell'ambito del <i>decision making</i>

si può invece chiedere quale possa essere il livello di allarme provocato nel paziente (o quale il livello di comprensibilità del messaggio), qualora fruisse direttamente dell'informazione.

L'accesso diretto dei pazienti ai servizi di laboratorio è un fenomeno che è già presente, specie nella fruizione della risposta. Molto spesso oggi i commenti nei referti non sono capiti dai pazienti e talvolta generano inutili preoccupazioni, causate dal linguaggio e dalle conoscenze personali.

Con l'aumentare della complessità dei significati dei test diagnostici, questo problema tenderà inevitabilmente a crescere; sarà necessario prevedere diversi livelli di comunicazione e spiegazione, non solo tra medici e cittadini, ma anche tra specialisti e non specialisti. Al momento, non ci sono applicazioni note, ma l'interfaccia web, con la possibilità di riconoscimento diversificato dell'utente, potrebbe contribuire ad una comunicazione chiara e sicura per tutti.

I software di integrazione ("upperware")

Infine, ma di primaria importanza, si pone il problema che l'informazione finale dei test di laboratorio e quindi l'outcome, non deriva solamente da eventi interni al laboratorio, come la misura, la precisione e margini di errore, i limiti decisionali, ecc. ma anche e in maniera forse predominante, dalle condizioni del paziente e dal ragionamento che ha determinato la richiesta dei test⁸. Nella visione globale dell'effetto sulla cura del paziente sarebbe utile anche avere il ritorno delle azioni conseguenti e test eseguiti (*audit*). Solo una piccola parte delle informazioni necessarie alla produzione di un nuovo referto è quindi residente nei database dei laboratori.

L'idea e i progetti di cartella clinica informatizzata si sviluppano lentamente e, dove implementati, sembrano rispondere più a esigenze amministrative che gestionali-cliniche.

Di particolare interesse sono invece alcuni software con funzione di integrazione tra sistemi informativi diversi (ad es., ECLAIR, ITACA). Posti al di sopra dei vari LIS, RIS,

HIS ecc., questi software integrano e restituiscono a ciascun sistema le informazioni necessarie, fornendo anche una serie di interfacce diverse a seconda delle utenze collegate. Permettono la visione integrale di report multipli. Sono di fatto delle applicazioni Web che si posizionano al di sopra dei sistemi di informazione attuali (potremmo parlare di "upperware") e che possono essere visti come "portali" per tutti i dati clinici. Offrono inoltre ampie flessibilità rispetto a strutture informatiche in continua evoluzione. La complessità di comunicazione tra questi sistemi informatici, basati su electronic medical record, e i vari sistemi informativi è talvolta mediato da ulteriori middleware, che divengono loro stessi l'interfaccia con l'utente (ITACA). Risulta intuitivo l'impatto che una integrazione delle informazioni cliniche può determinare nella formazione della risposta del laboratorio.

Gli standard di comunicazione: LOINC e XML

I problemi di comunicazione tra strumenti e LIS o tra software diversi ha generato nuovi problemi e nuove necessità di standard comunicativi. Problemi e limitazioni di tecnologie informatiche possono derivare prossimamente non solo da incomunicabilità a livello di codifica (oggi standard *Health Level Seven*, HL7) o di struttura della comunicazione (*Standard Integrating the Healthcare Enterprise* IHE), ma anche dalla possibilità univoca di trasmettere informazioni specifiche dell'analisi quali metodo, tipo di misura, intervalli di riferimento, timing, tipo di campione, tipo di scala, eventuali sostanze stimolanti somministrate, ecc. (standard *Logical Observation and Identifiers, Names and Codes*, LOINC)⁹.

Nell'ambito delle comunicazioni in rete, l'orientamento è verso la strutturazione del referto in *Extensible Markup Language* (XML), un linguaggio che permette di integrare gli standard aziendali con i vari applicativi dei produttori di referti e con le cartelle cliniche elettroniche. In tal modo, è ipotizzabile lo scambio di referti anche tra strutture sanitarie diverse e tra soggetti non appartenenti alle strutture stesse.

Conclusioni

Lo scenario attuale fa prevedere una evoluzione dei referti di laboratorio sempre più orientata a fornire una risposta più che un risultato. Le informazioni e le comunicazioni (connettività) necessarie alla creazione di una risposta trovano oggi ostacoli anche tecnici. I LIS rimangono sistemi portanti dell'attività di laboratorio, ma difficilmente un unico programma o un unico sistema può consentire le flessibilità e le integrazioni necessarie.

La rete e lo sviluppo di programmi software interposti, affiancati o sovrapposti ad integrazione sembrano poter essere una soluzione. Gli aspetti tecnologici rispetto alla risposta della medicina di laboratorio sono un problema e una limitazione, ma possono diventare l'unico mezzo all'attività della medicina di laboratorio nel ventunesimo secolo.

In un quadro così variegato e articolato, avremo probabilmente una fase di grande eterogeneità nella formulazione e nella struttura delle risposte di laboratorio. Con molta probabilità, le standardizzazioni già iniziate nell'ambito della comunicazione, dovranno coinvolgere anche le modalità di refertazione ed alcuni esempi sono già noti anche in Italia¹⁰.

Bibliografia

1. Bossuyt PMM. Study design and quality of evidence. In Price CP, Christenson RH, eds. Evidence-based laboratory medicine. From principles to outcomes. Washington DC: AACC Press; 2003. p.75-92.
2. 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.
3. http://www.iso9000plus.com/15189_quality_manual.html (ultima visita 9 agosto 2005).
4. <http://www.valab.com> (ultima visita 9 agosto 2005).
5. Oosterhuis WP, Ulenkate HJLM, Goldschmidt HMJ. Evaluation of LabRespond, a new automated validation system for clinical laboratory test results. *Clin Chem* 2000; 46:1811-7.
6. Storari S, Lamma E, Mancini R, Mello P, Motta R, Patrono D, Canova G. Validation of biochemical laboratory results using the DNSev expert system. *Expert systems with applications*, 2003; 25. (edizione elettronica: [http://dx.doi.org/10.1016/S0957-4174\(03\)00091-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0957-4174(03)00091-5) (ultima visita 9/8/2005)).
7. Laposata ME, Laposata M, Van Cott EM, Buchner DS, Kashalo MS, Dighe AS. Physician survey of a Laboratory Medicine Interpretive Service and evaluation of the influence of interpretations on laboratory test ordering. *Arch Pathol Lab Med* 2004;128:1424-7.
8. Goldschmidt HM. The NEXUS vision: an alternative to the reference value concept. *Clin Chem Lab Med* 2004; 42:868-73.
9. Plebani M, Mussap M. Information Technology, automazione e appropriatezza: le logiche organizzative e le logiche diagnostiche. *Riv Med Lab – JLM* 2004; 5:92-101.
10. Cappelletti P, *GdSE-SIMeL*. Linee guida per il referto ematologico. *Riv Med Lab – JLM* 2002; 3:87-93.