

Il primario responsabile anche per il furto dal laboratorio

Né primario né aiuto addetto all'impiego di articoli di elevato valore (nella fattispecie prodotti chimici) possono disinteressarsi dell'esigenza di organizzare e di gestire la tenuta e la movimentazione di tali prodotti, con un minimo di regole di elementare prudenza. Di conseguenza, essi non possono non rispondere del furto di tali materiali, perpetrato da ignoti, quando è evidente che i prodotti sottratti erano tenuti in un frigorifero non chiuso a chiave, in un locale al quale aveva accesso il restante personale del reparto e che mancava persino un registro in cui annotare il prelievo e l'entrata dei prodotti in questione.

Chi riteneva che i requisiti degli standard di accreditamento (VEQ..., CPA..., SIMeL..., NCCLS GP26...) fossero, come si dice, un "optional", si sbagliava di grosso. La tenuta corretta delle schede di scaffale e dei registri di carico e scarico è un obbligo implicito nelle norme che regolano le funzioni delle figure professionali e dei livelli dirigenziali, tanto da comportare la responsabilità civile e penale diretta delle conseguenze di omissione.

Corte dei Conti - 3 dicembre 1998 - Pres. Ristuccia, Est, Capone, p.m. Rosati. **Responsabilità del primario reparto analisi e dell'aiuto addetto a impiego di specifici prodotti.** Sanità Pubblica 2000;20:127

Plus-orario: trasformazione di ore di lavoro straordinario

E' ammissibile la trasformazione in plus orario straordinario effettivamente prestate dai biologi, chimici e fisici in servizio presso la USL fino a concorrenza delle stesse ore attribuite al personale medico di pari posizione funzionale, ferma restando la necessità che il prolungamento del normale orario di lavoro sia stato concretamente effettuato.

Una cospicua mole di sentenze ha operato per anni al fine di colmare le differenze stipendiali tra profili professionali diversi. Oggi accade sovente che il complicato meccanismo di formazione dei "fondi" delle USL e della loro distribuzione, governato da feroci direttorii di matrice sindacale, porti ai professionisti non medici più emolumenti che ai loro colleghi. Non abbiamo ancora visto, però, germogliare cause e sentenze perequative di segno opposto alle precedenti.

Tariffe professionali del dpr 17 febbraio 1992 professione medica, del biologo, del chimico e del fisico

Il dpr 17 febbraio 1992 è legittimo, anche nelle parti in cui inserisce come prestazioni medico-chirurgiche ed odontoiatriche anche prestazioni dei soggetti abilitati all'esercizio della professione di biologo e chimico ovvero ai laureati in fisica, in quanto la tariffa, proprio perchè riferibile a zone di attività mista, non permette di trarre conclusioni inequivocabili in tema di delimitazione delle diverse sfere di competenza professionale.

La contesa sulla medicina di laboratorio non è limitata alle strutture ospedaliere, ma si svolge in una miriade di piccole scaramucce, su ogni aspetto, anche il meno conosciuto e più trascurato, della professione.

Poco importano le considerazioni della scienza e dello stato dell'arte, così come appare in tutti i paesi del mondo. Ciò che si persegue in Italia è lo specifico, piccolo interesse personale. Lo spazio si conquista non con la qualità e lo spirito di collaborazione in équipe, ma con la pretesa di escludere i "diversi" dal proprio campo di azione. Triste, ma purtroppo vero.

Integrazione della statistica nelle informazioni biologiche

Un articolo in due parti degli *Annals of Internal Medicine* e l'editoriale che lo accompagna hanno lo scopo di chiarire come usare il fattore di Bayes (chiamato anche nella sua forma più semplice Quoziente di probabilità), invece che il valore della P, può facilitare l'integrazione della statistica nelle informazioni biologiche e consente una migliore interpre-

tazione della ricerca medica. L'interesse di trasportare anche nella valutazione degli esperimenti scientifici i criteri della evidence-based medicine è di grande interesse ed attualità. Il nocciolo è che in statistica la situazione è analoga alla clinica; in clinica non è tanto rilevante l'approccio deduttivo (enumerare la frequenza dei sintomi di una patologia una volta che è nota la diagnosi) ma quello induttivo (sulla base dei segni, sintomi e dati di laboratorio presenti nel paziente calcolare la probabilità che questo sia affetto da una patologia piuttosto che un'altra). In statistica, una volta assunto che due trattamenti sono identici (cioè che l'ipotesi che non vi sia differenza nell'efficacia sia vera), è facile calcolare in modo deduttivo la frequenza di tutti i possibili risultati che possiamo ottenere nello studio. Quello che interesserebbe di più è però, una volta che otteniamo un risultato, rispondere alla domanda induttiva molto più importante "Quali sono le probabilità che i due trattamenti sono equivalenti.

L'autore mette in guardia in modo molto chiaro contro la tendenza a ritenere che un valore di P di 0.05 significhi che l'ipotesi nulla ha una probabilità solo del 5%. La stragrande maggioranza dei medici, di fronte al risultato di uno studio che ha prodotto un risultato inatteso con una P di 0.05, è convinto che vi è una probabilità del 95% o maggiore che l'ipotesi nulla sia non corretta. Questo è sbagliato perché il valore di P è calcolato sulla base che l'ipotesi nulla sia vera. Non può quindi essere una misura diretta della probabilità che l'ipotesi nella sia falsa. Questo rafforza l'errata nozione che i dati sperimentali da soli possano darci la probabilità che una ipotesi sia vera.

Nella seconda parte dell'articolo viene proposto il fattore di Bayes come soluzione del problema. Il fattore di Bayes è l'indice attraverso cui i dati parlano ed è separato dalla parte soggettiva della equazione (probabilità a priori dell'ipotesi nulla * fattore di Bayes = probabilità a posteriori dell'ipotesi nulla) dove il fattore di Bayes (FB) è dato da Probabilità di un dato data l'ipotesi Nulla/Probabilità di un dato data l'ipotesi Alternativa.

La Tabella 1 dell'articolo riassume in modo evidente come fattori di Bayes diversi (1/5, 1/10, 1/20, 1/100) modificano la probabilità a priori dell'ipotesi nulla del 90%, 50% e 25% (che corrispondono rispettivamente ad una elevata convinzione dell'ipotesi nulla, una moderata convinzione ed un sospetto modesto). Se uno prima di iniziare l'esperimento è molto convinto che non vi sia effetto (probabilità del 90% dell'ipotesi nulla) un fattore di Bayes di 1/10 modificherà la sua convinzione che la possibilità delle due opzioni sia equivalente (47% di probabilità dell'ipotesi nulla), ma se è incerto prima di iniziare (probabilità a priori del 50%) lo stesso FB lo convincerà che l'ipotesi nulla non è vera (probabilità a posteriori del 9%). Infine un FB di 1/100 è sufficientemente grande da far diventare uno che è sicuro al 90% dell'ipotesi nulla a essere sicuro solo al 9%.

Tanto più aumenta l'evidenza, la forza dei dati tanto più sono in grado di convertire uno scettico. Tanto più aumenta la evidenza dei dati sperimentali, tanto più l'evidenza esterna necessaria a sostenere una ipotesi diminuisce.

Gli articoli e l'editoriale di Davidoff sono arricchiti da esempi che aiutano a seguire il pensiero degli autori. E' molto interessante, per esempio, il commento relativo ad una metanalisi sugli effetti benefici dei rimedi omeopatici rispetto al placebo. L'odds ratio a favore dei rimedi omeopatici è risultato di 1.66 (C.I. 1.33-2.08). Gli autori della metanalisi concludono che questo Odds ratio non è compatibile con l'ipotesi che gli effetti dell'omeopatia siano dovuti ad effetto placebo. Se comunque questa evidenza viene combinata con la minima probabilità a priori che acqua, anche se agitata in modo particolare, possa avere un'attività biologica la probabilità a posteriori rimane molto bassa.

Ci associamo, quindi, all'Editor di Annals of Internal Medicine nel raccomandare ai colleghi la difficile ma utilissima lettura di questo articolo che fornisce informazioni di tipo teorico e solidi suggerimenti per la pratica.

Goodman SN. **Toward Evidence-Based Medical Statistics. 1: The P value fallacy.** Ann Intern Med 1999; 130: 995-1004.

Goodman SN. **Toward Evidence-Based Medical Statistics. 2: The Bayes Factor.** Ann Intern Med 1999; 130: 1005-1013.

Davidoff F. **Standing statistics right side up.** Ann Intern Med 1999; 130: 1019-1021.

Il catetere venoso centrale non è causa di infezione

La 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy svoltasi in ottobre 1999 ha ricordato che i 3 milioni di cateteri centrali non rivestiti che sono applicati ogni anno negli Stati Uniti sono implicati in circa 150.000 batteriemie nosocomiali. Anche se i cateteri sono indispensabili per molti pazienti malati di cancro diventano spesso colonizzati da germi (soprattutto organismi gram positivi). Uno studio all'MD Anderson Cancer Center ha mostrato comunque che il 91% dei cateteri centrali rimossi perchè sospettati di infezione sono risultati negativi (l'infezione era probabilmente di origine addominale). La diagnosi clinica è difficile nei molti pazienti neutropenici e l'esame culturale tradizionale richiede molto tempo anche se Blot (Lancet 1999; 354: 1071-7) ha proposto un semplice mezzo per accelerare la diagnosi.

Possono essere efficaci i cateteri rivestiti o impregnati di antibiotici (minociclina e rifampicina o clorexidina e sulfadiazina).

Pfeiffer N. **No sign of decrease in CV catheter use or related nosocomial bloodstream infections.** Oncology Times 1999; 21 (12):12-14.

CA 125 rimane il migliore test disponibile per il cancro dell'ovaio

La conferenza annuale della Ovarian Cancer National Alliance ha dato l'occasione per fare il punto sullo stato dell'arte sul cancro dell'ovaio. Dopo un aggiornamento sulle prospettive della terapia genetica del cancro, si è affrontato il tema delle potenzialità del laboratorio clinico. Il CA 125 rimane il migliore test disponibile ma si sta cercando di sostituirlo con qualcosa di migliore (in particolare il CA 125 è meno utile nelle donne in pre-menopausa). E' ora disponibile un metodo commerciale per il dosaggio dell'acido lisofosfatidico che sembra più efficace del CA 125 soprattutto nelle fasi iniziali di malattia (i due esami possono essere usati insieme). Sono stati presentati un programma di screening basato su determinazioni seriate di CA 125 integrate da esame ultrasonografico che non ha comunque convinto il National Institutes of Health circa l'efficacia del programma nel ridurre la mortalità da cancro dell'ovaio e il "Pap test" dell'ovaio. Il "Pap test" dell'ovaio consiste in un esame citologico (ed eventualmente genetico) dell'ovaio minimamente invasivo proposto per donne asintomatiche ad alto rischio.

Eastman P. **Recent advances brighten outlook for ovarian cancer patients.** *Oncology Times* 1999; 21 (12):1-18.

La malattia tiroidea è rara nei pazienti ospedalizzati

Sono stati ricercati su Medline gli articoli che studiavano l'accuratezza della determinazione del TSH in soggetti ospedalizzati per patologia non tiroidea (NTI). I lavori selezionati studiavano almeno 50 pazienti, seguivano sia i soggetti con esami normali e che quelli con esami anormali (almeno il 60%) ed i criteri per fare diagnosi di malattia tiroidea dovevano essere chiari. Solo due studi soddisfacevano questi requisiti. Il quoziente di probabilità positivo (LR+) per l'ipertiroidismo è risultato di 7.7 (cut-off 0.1 mUI/L) e per l'ipotiroidismo di 11.1 (cut-off 20 mUI/L). Non si può che condividere il commento di Bauer (*EBM* 2000; 5: 29): la malattia tiroidea è rara nei pazienti ospedalizzati; il TSH è utile per diagnosticare l'ipotiroidismo solo a concentrazioni molto più alte rispetto all'intervallo di riferimento tradizionale; lo studio non discute il problema delle complicanze (ad esempio cardiovascolari e scheletriche) che una patologia tiroidea subclinica può indurre.

Attia J, Margetts P, Guyatt G. **Diagnosis of thyroid disease in hospitalized patients A systematic review.** *Arch Intern Med* 1999; 159: 658-65.

Dubbi sui test per l'Helicobacter

In due articoli sono considerate le prestazioni di due tipi di metodi di dosaggi per *Helicobacter pylori*. Nel primo metodi diversi per la determinazione degli anticorpi su sangue intero (FlexPack, Abbott; Quickvalue, Quidel; AccuMeter, ChemTrak) sono confrontati al metodo rapido all'ureasi, usando come riferimento l'esame istologico in 131 pazienti di età compresa tra 19 e 87 anni. FlexPack, Quickvalue, AccuMeter e test all'ureasi hanno presentato un quoziente di probabilità pari rispettivamente a 3.6, 7.9, 8.5 e 11.9. Analoghi risultati sono stati ottenuti impiegando come riferimento la positività all'esame istologico ed al test all'ureasi ovvero la positività all'esame istologico o al test all'ureasi. Il metodo FlexPack ha dato sempre i risultati peggiori e il metodo AccuMeter quelli migliori. Nel secondo articolo è stato confrontato un metodo per la determinazione dell'urea 13C nel sangue (usando la spettrometria di massa) ad un metodo istologico. Il quoziente di probabilità è risultato di 19.9 simile a quello dell'ureasi (19.4). Delaney (*EBM* 2000; 5: 30-1) sostiene che l'indubbio vantaggio di praticità e rapidità dei metodi rapidi su sangue intero non sono sufficienti a farne raccomandare l'impiego considerate anche le modeste prestazioni diagnostiche.

Chey WD, Murthy U, Shaw S, Zawadski A, Montague J, Linscher W et al: **A comparison of three fingerstick, whole blood antibody tests for Helicobacter pylori infection: a Unites States, multicenter trial** *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1512-6

Chey WD, Murthy U, Toskes, Carpenter S, Laine L. **The 13C urea blood test accurately detects active Helicobacter pylori infection: a Unites States, multicenter trial** *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1522-4.

Regressione alla media, errori del laboratorio e osteoporosi

Considerata la fatica con cui si cerca di convincere i colleghi clinici che esiste un fenomeno che si chiama "regressione alla media" che spiega il ritorno all'interno dell'intervallo di riferimento in un soggetto di valori che erano precedentemente stati classificati come patologici. La maggior parte delle misure biologiche non sono assolutamente costanti ma variano nel tempo casualmente intorno ad un valore medio come descritto da una curva di distribuzione gaussiana. E'

evidente che valori vicino alla media sono più frequenti di quelli distanti e quindi un valore estremo è frequentemente seguito da uno più vicino alla media (che sono molto più probabili). I clinici non considerano questo fenomeno influente nelle loro decisioni cliniche e di solito lo liquidano come “errore di laboratorio”. Lo studio eseguito dal Fracture Intervention Trial Research Group mostra che questo fenomeno può avere conseguenze notevoli anche in terapia. Infatti la “regressione alla media”, non la resistenza al farmaco o la scarsa aderenza al regime terapeutico, potrebbe spiegare la diminuzione di massa ossea (BMC) di una quota delle pazienti trattate con alendronato per osteoporosi. Attualmente queste pazienti sono giudicate non responsive e sono trattate con un altro farmaco. Lo studio dimostra che se invece la terapia continua si ottiene il massimo guadagno di massa ossea nel secondo anno (mentre il guadagno minimo si registra nelle pazienti che nel corso del primo anno avevano registrato il guadagno massimo). Dal punto di vista del laboratorio va segnalato che, tra l'altro, questo studio potrebbe un varco alla diffusione dell'impiego degli indicatori biochimici.

Cummings SR, Palermo L, Browner W, Marcus R, Wallace R, Pearson J, **et al. Monitoring osteoporosis therapy with bone densitometry. Misleading changes and regression to the mean.** JAMA 2000; 283: 1318-21.

Farmaci per l'asma

Sia i bambini che gli adulti con sintomi asmatici lievi non frequenti possono richiedere solo un uso intermittente per via inalatoria, al bisogno, di un agonista beta₂-adrenergico a breve durata di azione: bitolterolo mesilato, fenoterolo, formoterolo, procaterolo, salbutamolo, terbutalina. Gli stessi farmaci sono utili nei soggetti con asma da sforzo, a scopo preventivo.

Il costo delle preparazioni di questi farmaci è molto diversificato.

Un corticosteroide per via inalatoria (beclometasone, budesonide, flunisolide, fluticasone) dovrebbe essere aggiunto se l'impiego di beta₂-agonisti diventa eccessivo, ossia supera le due volte alla settimana (criterio NIH) o diventa quotidiano (criterio di molti clinici).

Il ruolo dei farmaci anti-leucotrienici (montelukast, zafirlukast, zileuton) deve essere ancora definito.

L'asma moderato o persistente richiede l'abbinamento di corticosteroide e beta₂-agonista inalabile a lunga durata di azione (salmeterolo). La teofillina è un'alternativa valida ma richiede il monitoraggio dei livelli plasmatici.

Sintomi asmatici gravi non responsivi ad altri farmaci richiedono un ciclo di 5-10 giorni di corticosteroidi orali.