

## Evidence Based Laboratory Medicine. Introduzione

**Giuliano Soffiati**

*Laboratorio Analisi Chimico cliniche ed Ematologia, Ospedale S.Bortolo  
Via Rodolfi 4, 36100 Vicenza - E-mail: laboratorio.analisi@goldnet.it*

### PREMESSA

L'evidence based medicine (EBM) è stata definita come "l'uso coscienzioso, esplicito e giudizioso della migliore evidenza corrente nel prendere decisioni relativamente alla cura del paziente". Questa definizione di Sackett et al. comprende specificamente anche il laboratorio in quanto parte integrante nel processo decisionale del medico (1). L'EBM è stata anche definita come un processo di aggiornamento personale per tutta la vita (2). Entrambe le osservazioni sono applicabili alla Medicina di Laboratorio, nella quale i medici di laboratorio sono di supporto al clinico nella cura del paziente. Da queste descrizioni ne deriva che la medicina è un campo in continua scoperta, evoluzione e cambiamento, per cui è importante assicurarsi che la pratica sia basata sulla migliore evidenza disponibile e che ci sia l'opportunità di adottare nuove procedure per le quali sia stato dimostrato il beneficio.

La pratica dell'EBM richiede l'integrazione dell'esperienza clinica individuale con la migliore evidenza clinica derivata da ricerche sistematiche (3).

L'EBM converte l'astratto esercizio del leggere e valutare la letteratura scientifica in un pragmatico uso della stessa a beneficio del singolo paziente con il contemporaneo incremento delle conoscenze di base del clinico. L'EBM diviene un tool educativo e un modello di aggiornamento per la vita. In aggiunta all'insegnamento dei principi critici della valutazione viene enfatizzata l'importanza di: a) esperienza clinica e conoscenza profonda del paziente, b) ammissione di una certa carenza di conoscenza, c) conversione della carenza in robuste questioni cliniche, d) armonioso approccio alla ricerca dell'evidenza ed infine e) chiudere il cerchio applicando al paziente quello che si è imparato (4).

Le nuove tecnologie in continuo sviluppo per soddisfare le esigenze per la cura del paziente devono essere valutate per verificare se corrispondono effettivamente alle necessità di cura del paziente.(5) Nell'ambito del laboratorio, i più comuni esempi dell'uso dei test senza supporto della buona evidenza sono le variazioni delle strategie nell'utilizzo dei test impiegati per la diagnosi e il monitoraggio delle

malattie epatiche (elettroforesi delle singole proteine, dosaggio delle singole proteine, enzimi ed isoenzimi, ecc.), per la valutazione della funzionalità tiroidea (ormoni totali ed ormoni liberi, dosaggio del TSH e prove da stimolo con TRH) e per la diagnosi del paziente con sospetto infarto del miocardio (enzimi, isoenzimi, isoforme, troponina I o T). In diversi casi è evidente che il laboratorio è utilizzato in maniera impropria, soprattutto quando i clinici ed i laboratoristi stanno valutando il potenziale utilizzo di un nuovo test quando non sono ancora note le sue performances (per esempio il ruolo dei marker del metabolismo del collagene nei pazienti con osteoporosi).

D'altra parte deve anche essere considerato il ritardo del trasferimento alla pratica clinica della evidenza della efficacia di un intervento. Esempi di questo genere sono l'implementazione nella pratica della terapia trombolitica nell'infarto del miocardio e del protocollo diagnostico e di trattamento dell'infezione da *Helicobacter pylori*. Il fatto che i laboratori adottino diverse e varie strategie per la valutazione della funzionalità epatica o tiroidea o per i pazienti con sospetto di infarto del miocardio, per esempio, è testimonianza che non è stata implementata una corretta strategia.

Infine un approccio pratico basato sull'evidenza è essenziale per un uso più efficace delle risorse. In alcuni casi, pur di fronte all'evidenza di un beneficio operativo e/o economico di una procedura, vi è l'impossibilità a trovare risorse sufficienti per implementarla e quindi il beneficio non può essere ottenuto. Pertanto, quando la strategia della allocazione delle risorse fallisce, è necessario un nuovo approccio, e le correzioni devono essere guidate da una robusta evidenza.

### GLI STANDARD PER L'EVIDENCE BASED LABORATORY MEDICINE (EBLM)

Per usare in modo "coscienzioso, esplicito e giudizioso la migliore evidenza corrente nel prendere decisioni relativamente alla cura del paziente" sono necessari degli standard che siano stati definiti

con una revisione sistematica retrospettiva, che preveda la ricerca e la eliminazione delle sorgenti di bias e sviluppi trial prospettici randomizzati al fine di ottenere esiti che abbiano significativi risultati clinici.

Gli obiettivi del laboratorio sono ampi ed in continua crescita e le questioni aperte coinvolgono tutte le discipline. Tutto quello che è stato raggiunto con l'EBM può essere trasferito al laboratorio. Dall'EBM si può apprendere che un certo bias influisce sui risultati di laboratorio, ma vi è poca chiarezza sui possibili effetti in relazione alla dimensione degli studi individuali o sulla popolazione. Esistono fattori di disturbo che devono essere tenuti in considerazione in relazione alla frequente mancanza di un "gold standard" per la diagnosi verso il quale sono confrontati i vecchi test o i nuovi test che devono essere valutati. Il fatto che test lo stesso un determinato nome (p. es. PSA, o Troponina I) possano dare risultati numerici molto differenti da metodo a metodo provoca maggiori difficoltà per definire i principi dell'EBLM.

In laboratorio si accettano diversi tipi di evidenza: i dati delle performance analitiche di un dosaggio, i dati del controllo di qualità interno ed esterno, i dati relativi alla specificità e sensibilità dei test in particolari situazioni cliniche. Raramente però si ha la conoscenza della evidenza che l'uso di un test di laboratorio possa, per un dato paziente o per un gruppo di pazienti, modificare l'atteggiamento clinico rispetto la diagnosi o la terapia.

L'EBLM dovrebbe comprendere tutti questi tipi di evidenza, ovviamente la valutazione sarà basata sempre più frequentemente sugli outcomes clinici.

Si elencano di seguito gli standard relativi alla valutazione delle review e degli articoli originali al fine della valutazione dell'efficacia degli esami di laboratorio (5):

**Standard N.1: Composizione dello spettro**

La sensibilità e la specificità di un test dipende dalle caratteristiche della popolazione studiata. Qualora i test siano stati studiati su popolazioni con severe patologie, i valori di sensibilità e specificità non possono essere applicati a popolazioni con patologie meno severe.

Per raggiungere questo standard i reports devono contenere almeno tre dei seguenti criteri: distribuzione dell'età e del sesso, sommario della situazione clinica e/o stadio della malattia e criteri di eligibilità per soggetti studiati.

**Standard N.2: Sottogruppi di pertinenza**

La sensibilità e la specificità di un test possono derivare la media dei valori rispetto a una certa popolazione. Tranne la condizione per la quale il test è utilizzato, gli indici possono essere diversi in rapporto a differenti sottogruppi clinici. Per utilizzare con successo un particolare test sono necessari indici di accuratezza per ciascun sottogruppo all'interno della gamma dei pazienti testati.

Questo standard è raggiunto quando i risultati per gli indici di accuratezza sono riferiti per ogni sottogruppo clinico o demografico di appartenenza.

**Standard N. 3: Eliminazione del bias durante la procedura**

Questo tipo di bias si manifesta quando pazienti con test, il cui risultato è positivo o negativo, sono invitati ad ottenere la conferma diagnostica attraverso un'ulteriore procedura definita "gold standard".

Per raggiungere questo standard in studi di coorti tutti i soggetti devono essere al test diagnostico di prima istanza e alla conferma mediante procedura definita "gold standard".

**Standard N.4: Eliminazione del bias delle review**

Il bias delle review viene introdotto quando i test di prima istanza e quello "gold standard" sono presentati senza un appropriato protocollo che consenta di avere criteri di obiettività nelle successive interpretazioni. Il bias delle review può essere evitato se il test ed il "gold standard" sono interpretati separatamente da persone diverse che non conoscono i risultati dell'altro.

Per raggiungere questo standard sia negli studi prospettici di coorti o negli studi caso-controllo i test devono essere valutati indipendentemente.

**Standard N. 5: Precisione dei risultati per il test di accuratezza**

L'affidabilità della sensibilità e della specificità dipende dal numero dei pazienti valutati. Per raggiungere questo standard è necessario tenere in considerazione gli intervalli di confidenza o l'errore standard in relazione alla numerosità.

**Standard N. 6: Presentazione dei test con risultato indeterminato**

Non tutti i test danno risposte tipo bianco o nero, si o no, talvolta i risultati sono incerti o indeterminati. La frequenza dei risultati indeterminati limita l'applicabilità del test o comporta un aumento dei costi per le indagini successive provocate di conseguenza. La frequenza di risultati indeterminati e il modo con il quale vengono utilizzati per la valutazione delle performance del test rappresentano una criticamente importante informazione riguardo all'efficacia clinica del test.

Per raggiungere questo standard lo studio deve riportare tutti i risultati negativi, positivi o indeterminati prodotti durante lo studio e se i risultati indeterminati sono stati inclusi o meno nel calcolo degli indici di accuratezza.

**Standard N. 7: Riproducibilità del test**

I test non sempre danno lo stesso risultato, le ragioni di questo (p. es. la variabilità analitica del test o l'interpretazione dell'osservatore) e la sua consistenza debbono essere investigate.

Per raggiungere questo standard per i test che richiedono l'interpretazione dell'osservatore, devono essere valutata la variabilità dell'osservatore

per lo meno in relazione a qualche test. Per i test, che non richiedono l'interpretazione dell'osservatore, deve essere riportata la misura della variabilità strumentale.

## CONCLUSIONI

I clinici esperti usano nella loro pratica clinica il metodo intuitivo nell'uso dei test. Se un test è chiaramente positivo o negativo essi possono quindi scegliere se procedere con ulteriori indagini. L'obiettivo, in verità forse il più importante dell'EBLM, è quello di provvedere l'evidenza sulla quale queste decisioni sono basate ed inoltre trovare il modo per aiutare i clinici meno esperti nell'interpretare efficacemente i risultati di laboratorio. La principale domanda che i clinici dovrebbero fare (ed il medico di laboratorio dovrebbe essere d'aiuto nella risposta) è se un test di laboratorio possa essere d'aiuto nel risolvere un dilemma diagnostico, terapeutico o prognostico. Vi sono due aspetti di questo

I clinici esperti usano nella loro pratica clinica il metodo intuitivo nell'uso dei test. Se un test è chiaramente positivo o negativo essi possono quindi scegliere se procedere con ulteriori indagini. L'obiettivo, in verità forse il più importante dell'EBLM, è quello di provvedere l'evidenza sulla quale queste decisioni sono basate ed inoltre trovare il modo per aiutare i clinici meno esperti nell'interpretare efficacemente i risultati di laboratorio. La principale domanda che i clinici dovrebbero fare (ed il medico di laboratorio dovrebbe essere d'aiuto nella risposta) è se un test di laboratorio possa essere d'aiuto nel risolvere un dilemma diagnostico, terapeutico o prognostico. Vi sono due aspetti di questo dilemma il test di per se stesso e il contesto nel quale è usato.

Dopo aver individuato una buona e sistematica review od un articolo originale riguardo ad un test e aver deciso di poterlo utilizzare ci si dovrebbe chiedere:

1. È disponibile, è consentito, è accurato e riproducibile in una determinata situazione? Sarà eseguito ed interpretato in modo corretto?
2. Qual è la predittività pre-test?
3. La probabilità post-test modificherà la gestione della malattia?
4. Le conseguenze mediche saranno accettate dal paziente?

Il medico di laboratorio dovrà essere coinvolto attivamente nel formulare le risposte a queste domande sia che lavori in istituzioni pubbliche che private.

L'EBLM deve essere una parte del lavoro quotidiano del medico di laboratorio, non vi sono ragioni per le quali non debba contribuire alla fase post-analitica dove l'uso dei test di laboratorio in indagini cliniche può essere sfruttato per aumentare l'efficacia clinica e migliorare il rapporto costo/beneficio.

La pratica dell'EBM richiede la ricerca della migliore evidenza con quale rispondere alle importanti questioni relativamente alla diagnosi, alla prognosi, alla terapia e ad altre necessità cliniche e della cura della salute e per stimare criticamente e coscientemente questa evidenza.

Introdurre i principi dell'EBM in laboratorio significa attivare un continuo processo di identificazione di quei test che, da una parte, potranno offrire la più alta efficienza ed affidabilità diagnostica e, dall'altra, potranno provocare minori rischi e meno disagi per il paziente ed anche un risparmio di lavoro, tempo e danaro.

In occasione di una lettura sull'EBM un biochimico irlandese ha detto che quello che si sta cercando è "la migliore verità disponibile". Questo è un bel modo di descrivere il problema poiché non sono ancora state determinate tutte le regole e perché tante caratteristiche degli studi possono comportare un certo bias e perciò allontanarci dalla "migliore verità disponibile". La risoluzione di questo è la sfida stimolante che ci aspetta (6).

## BIBLIOGRAFIA

1. Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JAM, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *Br Med J.* 1996;312: 71-2.
2. Price CP. Evidence based laboratory medicine. *Biochimica clinica* 1999,23,5: 313-6.
3. Moore RA. Evidence-based clinical biochemistry. *Ann Clin Biochem* 1997; 4: 3-7.
4. APM. Evidence-based Medicine: a powerful educational tool for clerkship education. 1997. Excerpta Medica, Inc.
5. Read MC, Lachs MS, Feinstein AR. Use of methodological standards in diagnostic test research: getting better but still not good. *JAMA* 1995;274: 645-51.
6. Price CP, Hicks JM, Point-of-Care Testing. Washington: AACC Press; 1999. pp.265-87.