

## Appropriatezza prescrittiva ed esami di laboratorio: benvenuta l'idea ma necessita gestirla in modo più "appropriato"

**Mauro Panteghini**

Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche 'Luigi Sacco', Università degli Studi, Milano

E' di questi giorni il rilascio del decreto legge relativo alle "condizioni di erogabilità e le indicazioni di appropriatezza prescrittiva delle prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale" (no. 78 del 19.06.2015), che include anche un buon numero di indagini di laboratorio. Nelle intenzioni del Ministero della Salute, al di fuori delle indicate condizioni di erogabilità, le prestazioni elencate diventeranno a totale carico dell'assistito. Le prestazioni oggetto dell'intervento, per un totale a oggi di 208 (tra cui 143 prestazioni di Medicina di Laboratorio), sono state selezionate all'interno del nomenclatore nazionale del 1996 (quindi vecchio di 20 anni), non essendo possibile, a detta del ministero, modificarlo per tempo. E questo configura senz'altro un limite, visti l'incredibile sviluppo tecnologico e l'incessante proposta di nuove indagini diagnostiche a cui i laboratori sono stati sottoposti negli ultimi due decenni (1).

Limitandosi tuttavia a valutare quanto raccomandato per le prestazioni presenti nell'attuale nomenclatore, si rimane abbastanza sconcertati da quanto si può rilevare per un discreto numero di esse, sia nelle cosiddette "condizioni di erogabilità" riportate, che nelle "indicazioni di appropriatezza prescrittiva" fornite.

Per sgombrare il campo da fraintendimenti, voglio però prima di tutto sottolineare come un intervento di miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva non solo è benvenuto, ma ormai non più rimandabile, visto l'incontestabile evidenza disponibile in letteratura degli elevati livelli di inappropriata delle richieste di esami ematochimici, sia in senso di sovra- che di sottoutilizzo (2-4). Chiarito questo aspetto fondamentale, torno a quanto si coglie di "inappropriato" e, a volte, di addirittura obsoleto nell'allegato al decreto legge. Mi limiterò a segnalare le cose che, in base alla mia esperienza pluridecennale di laboratorista e poi anche di docente universitario della materia, considero le più elementari, partendo da quelle che mi hanno coinvolto per anni e portato anche a scrivere anche qualcosa su libri di rilevanza internazionale (5-8). Parlo in prima istanza dell'enzimologia clinica e di quanto, a volte al limite dell'incredibile, è incluso nel decreto.

Da tempo è noto, e questa rivista è stata antesignana in merito (9), che sia aldolasi che mioglobina sono esami che nulla aggiungono, nella gestione delle malattie muscolari, al dosaggio della creatinichinasi nel siero (CK). Trovarsi, quindi, questi due esami ancora segnalati come utili in pazienti con accertate o sospette patologie muscolari crea sconcerto. Soprattutto se invece la CK viene considerata come esame di II livello in queste patologie, quando questo dosaggio rappresenta invece il fulcro biochimico nel sospetto di patologie muscolari (10).

Un altro cavallo di battaglia di *Biochimica Clinica* nel corso degli anni è stata la diagnostica biochimica della pancreatite acuta (11-13). Riassumendo quanto attualmente accettato (anche a livello internazionale) (14), qui l'esame di primo livello è il dosaggio della lipasemia, il che confina il dosaggio dell'isoenzima pancreatica dell'amilasi (P-AMY) a un ruolo secondario, a volte difficile da supportare in termini che vadano al di là della semplice duplicazione di test simili (15). Vedere quindi relegata la lipasi come genericamente "utile nelle patologie pancreatiche" e, al contrario, riportata come indagine di I livello la P-AMY, ci fa chiedere da dove vengano queste indicazioni. La P-AMY sarebbe poi "utile nel caso di amilasi totale elevata". Peccato che da decenni quest'ultimo esame sia considerato definitivamente obsoleto (16), proprio per l'elevato numero di risultati falso-positivi e la sua bassa specificità diagnostica per le patologie pancreatiche, con un rapporto costo-benefici molto penalizzante (17, 18). Si configura, quindi, una paradossale situazione che avvalora quanto in laboratorio non si dovrebbe mai fare: creare una condizione di "iperenzimemia" indefinita, per poi procedere ad approfondimenti più costosi per chiarirne la possibile origine (19). A proposito di esami obsoleti, il permanere della fosfatasi acida ha qualcosa di leggendario, forse per testimoniare alle nuove generazioni come il laboratorio agiva nel secolo scorso.

Ma esiste anche il problema opposto nelle indicazioni fornite, cioè di sottoutilizzo di alcuni esami. Mi riferisco alla tanto vituperata lattato deidrogenasi (LDH) indicata solo in caso di sospetta emolisi (e qui non mi dilungo a

Corrispondenza a: Mauro Panteghini, UOC Patologia Clinica, Ospedale "Luigi Sacco", Via GB Grassi 74, 20157 Milano. Tel. 0239042806, Fax 0250319835, E-mail segreteria.biochimica@hsacco.it

Ricevuto: 24.09.2015

Revisionato: 25.09.2015

Accettato: 25.09.2015

descrivere la difficoltà che proprio uno stato emolitico non conosciuto crea al laboratorio nell'interpretazione dei suoi risultati, al momento che questo è da differenziare da una possibile emolisi *in vitro*, a volte da refertare come una non conformità del campione). Nessun cenno alla dimostrata utilità della LDH in campo oncematologico (linfomi e leucemie) o in alcuni tumori solidi (ad es., neoplasie testicolari). Curiosa è la semplice considerazione della misura della fosfatasi alcalina (ALP) totale nel "sospetto di epatopatia colestatica e disturbi del metabolismo osseo", senza tener conto che questo esame, insieme alla determinazione dell'alanina amminotrasferasi, rappresenta proprio la determinazione di I livello nel sospetto di epatopatia (20). Così, invece, come abbastanza avventato è considerare la misura dell'isoenzima osseo della stessa ALP come indagine di I livello "per specifiche patologie ossee e monitoraggio delle terapie". È utile qui ricordare, come in tutto il mondo, il dosaggio dell'ALP totale sia, per esempio, considerato più che sufficiente per la valutazione del rimodellamento osseo e nel monitoraggio della malattia di Paget e che le stesse linee guida KDIGO per la valutazione della malattia renale cronica raccomandano ancora il dosaggio dell'ALP totale, insieme a calcemia, fosfatemia e paratormone, per valutare la possibile presenza di disordini del metabolismo minerale e osseo negli adulti con velocità di filtrazione glomerulare (GFR) <45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (21). Il tutto anche, almeno in parte, derivato dalla difficoltà di misurare accuratamente e con qualità accettabile l'isoenzima ALP osseo (22, 23), a differenza di quanto invece, per esempio, avviene per la P-AMY, per la quale le metodologie disponibili sono senza dubbio molto performanti.

Lascerei ad altri l'incombenza di commentare quanto riportato per i marcatori tumorali, ma non senza segnalare quanto poco o nulla di scientifico abbiano le indicazioni riportate indifferentemente per CA 15.3, CA 19.9, antigene carcinoembrionario e CYFRA 21.1, con le quali tali esami sono accumulati nella loro capacità di "diagnosi e sorveglianza di carcinoma", quando per anni abbiamo cercato come laboratoristi di far digerire in tutti i modi ai medici fruitori il concetto che, a parte rarissime eccezioni, i cosiddetti marcatori tumorali non *devono* essere utilizzati a fini diagnostici (24-26).

Per mancanza di spazio, mi fermo qui, ma non senza fornire qualche altro spunto di discussione, ponendo l'attenzione sulla duplicazione tra colesterolemia totale e LDL, entrambe identificate con le stesse condizioni di erogabilità (ma, tuttavia, o si fa una o si fa l'altra, non entrambe), sul fatto che viene supportato il dosaggio "isolato" della sideremia per la diagnosi e il monitoraggio delle patologie da carenza di ferro o accumulo marziale (non trovo un commento scientificamente appropriato), sull'indicazione a usare la "clearance" della creatinina per il monitoraggio delle patologie renali croniche, per arrivare, infine, a un mero errore di copia e incolla relativo all'appropriatezza della ripetizione del dosaggio dell'HDL colesterolo ("in assenza di valori *elevati*... l'esame è da ripetere a distanza di 5 anni"), che tuttavia

in un documento di questa importanza, letto e corretto da non so quanti "specialisti di laboratorio", non si dovrebbe trovare.

## CONFLITTO DI INTERESSI

Nessuno.

## BIBLIOGRAFIA

1. Ceriotti F. Funzioni e compiti del laboratorio nell'ospedale moderno: alcune considerazioni 40 anni dopo. *Biochim Clin* 2013;36:29-32.
2. The NHS Atlas of Variation in Diagnostic Services. Available at [www.rightcare.nhs.uk/index.php/atlas/diagnostics-the-nhs-atlas-of-variation-in-diagnostics-services](http://www.rightcare.nhs.uk/index.php/atlas/diagnostics-the-nhs-atlas-of-variation-in-diagnostics-services).
3. Zhi M, Ding EL, Theisen-Toupal J, et al. The landscape of inappropriate laboratory testing: a 15-year meta-analysis. *PLoS One* 2013;8:e78962.
4. Ferraro S, Mozzi R, Panteghini M. Tumor marker ordering: do not lose control. A prospective clinical trial. *Am J Clin Pathol* 2015;144:649-58.
5. Panteghini M, Bais R, van Solinge WW. Enzymes. In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, eds. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*. 4th ed. St. Louis: ElsevierSaunders, 2006:597-643.
6. Panteghini M, Bais R. Enzymes. In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, eds. *Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry*. 6th ed. St. Louis: Elsevier Saunders, 2008:317-36.
7. Panteghini M, Bais R. Serum enzymes. In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, eds. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*. 5th ed. St. Louis: Elsevier Saunders, 2012:565-98.
8. Panteghini M, Bais R. Serum enzymes. In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, eds. *Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*. 7th ed. St. Louis: Elsevier Saunders, 2015:318-36.
9. Hawkins RC. Assessment of the utility of aldolase determination in serum by monitoring patient outcomes. *Biochim Clin* 2001;25:331-5.
10. Morandi L, Angelini C, Prella A, et al. High plasma creatine kinase: review of the literature and proposal for a diagnostic algorithm. *Neurol Sci* 2006;27:303-11.
11. Panteghini M, Pagani F. Isoenzimi dell'amilasi: laboratorio e clinica. *Biochim Clin* 2000;24:421-30.
12. Panteghini M, Ceriotti F, Franzini C, et al. per il Gruppo di Studio 'Enzimi' SIBioC. Raccomandazione per l'impiego routinario della determinazione dell'isoenzima pancreatico dell'amilasi in sostituzione dell'amilasi totale nella diagnosi e nel monitoraggio della patologia pancreatica. *Biochim Clin* 2001;25:277-82.
13. Panteghini M. Laboratory evaluation of pancreatic diseases. *Biochim Clin* 2010;34:19-25.
14. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, et al. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1400-15.
15. Castaldo G. Le "coppie celebri" in Medicina di Laboratorio. *Biochim Clin* 2014;38:307-13.
16. Lott JA, Speicher CE, Nemesánszky E. Is serum amylase an obsolete test in the diagnosis of acute pancreatitis? *Arch Pathol Lab Med* 1985;109:314-5.
17. Panteghini M, Ceriotti F, Pagani F, et al. for the Italian Society of Clinical Biochemistry and Clinical Molecular Biology (SIBioC) Working Group on Enzymes. Recommendations for the routine use of pancreatic

- amylase measurement instead of total amylase for the diagnosis and monitoring of pancreatic pathology. *Clin Chem Lab Med* 2002;40:97-100.
18. Valente C, Dominici R, Panteghini M. Amilasi pancreatica vs. amilasi totale: relazione fra impiego del test e outcome. *Biochim Clin* 2006;30:378.
  19. Frulloni L, Patrizi F, Bernardoni L, et al. Pancreatic hyperenzymemia: clinical significance and diagnostic approach. *JOP* 2005;6:536-51.
  20. Lilford RJ, Bentham LM, Armstrong MJ, et al. What is the best strategy for investigating abnormal liver function tests in primary care? Implications from a prospective study. *BMJ Open* 2013;3:e003099.
  21. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Inter Suppl* 2013;3:1-150.
  22. Panteghini M. Fosfatasi alcalina ossea: quale metodo? *Biochim Clin* 1998;22:562-6.
  23. Cavalier E, Souberbielle J-C, Gadsisseur R, et al. Inter-method variability in bone alkaline phosphatase measurement: clinical impact on the management of dialysis patients. *Clin Biochem* 2014;47:1227-30.
  24. Gion M, Trevisiol C, Pregno S, et al. Guida all'uso clinico dei biomarcatori in oncologia 2010. Milano: Biomedica, 2010.
  25. Panteghini M, Piazza E, Dolci A, et al. Strategie per l'impiego ottimale dei biomarcatori in oncologia: raccomandazioni e protocolli operativi. *Biochim Clin* 2006;30:210-223.
  26. Dolci A, Scapellato L, Panteghini M. Valutazione dell'efficacia di raccomandazioni aziendali sulle strategie per l'impiego ottimale dei biomarcatori in oncologia a un anno dalla loro introduzione. *Biochim Clin* 2008;32:181-5.