

L'appropriatezza in Medicina di Laboratorio

Davide Giavarina

Laboratorio Analisi, Ospedale San Bortolo, Vicenza

ABSTRACT

Appropriateness of test request. Current pressures on the laboratory testing appropriateness are due to two main reasons: the difficulties in the sustainability of healthcare systems and the concerns about the harms of unnecessary treatments. There is growing evidence that many people are over-diagnosed and over-treated for a wide range of conditions and, consequently, a concern is growing about escalating healthcare spending; at the same time, there is an increasing effort to avoid harm when a patient is cared. However, large uncertainties remain about where and how the line between appropriate and inappropriate care should be drawn in individual cases. For laboratory tests, to distinguish between appropriate and inappropriate requests is even more difficult. In fact, the outcome deriving from performing or not a specific test depends not only on the quality of the test itself (right test, right patient, right time, right result, right decision levels, etc.), but also on the actions taken after the availability of results. An unnecessary test could be harmful for a false positive result, but even simply unhelpful or redundant. A lacking test is always dangerous, due to a possible delay in diagnosis or a misdiagnosis. Basic tests help physicians in formulating their clinical questions and represent a kind of "biochemical" patient examination. To evaluate the appropriateness of a test request, one can consider the pre-test probability of disease (avoiding to test if it is low) or we can apply an evidence-based medicine methodology to define the clinical question, searching and evaluating the available evidence, applying and finally auditing the effectiveness of the considered test.

INTRODUZIONE

La pressione di questi anni sull'appropriatezza della richiesta degli esami di laboratorio deriva essenzialmente dalle difficoltà nella sostenibilità del sistema sanitario. Nello sforzo di garantire a tutti il diritto alla salute, i sistemi sanitari devono trovare strumenti per la gestione di risorse non infinite ma limitate, a fronte di un mercato che non conosce saturazione, che offre una tecnologia in continua espansione e parimenti onerosa. In più, con un paradosso interno, per cui tanto più le prestazioni sono efficaci, tanto più generano richiesta; questo associato con l'aumentare dell'età della popolazione e della prevalenza di polipatologie croniche.

Per il mondo della diagnostica, la ricerca del giusto equilibrio tra la necessità di razionalizzare il consumo delle risorse senza razionarle è un argomento quotidiano. Le principali determinanti del sovrautilizzo di servizi e prestazioni sanitarie a livello clinico e terapeutico sono riconducibili *in toto* anche alle richieste degli esami diagnostici. La medicalizzazione della società genera un aumentato numero di diagnosi di malattie, che hanno e avranno scarse o nulle conseguenze per la vita dell'individuo. Se è difficile il

discorso per gli screening nei soggetti asintomatici [si pensi alla discussione mai conclusa sull'impiego dell'antigene prostatico-specifico (PSA)], sicuramente l'ampliamento dei criteri diagnostici delle malattie, l'apertura a nuovi confini di patologia per esami non primariamente indirizzati allo specifico problema clinico (ad es., il caso della vitamina D), l'aumentata sensibilità degli esami diagnostici in soggetti sintomatici e le diagnosi "incidentali" sono motivi oggettivi di una richiesta in continua crescita. Questi fenomeni riguardano i medici prescrittori, ma sono oggi più che mai nella disponibilità delle conoscenze dei pazienti e le loro aspettative divengono quindi un elemento cardine.

Altre componenti sono in campo nel generare una richiesta di prestazioni superiore alle necessità e alla sostenibilità. Al di là di reali possibilità di conflitti di interesse e di modalità premianti di finanziamento e incentivazione (contro modalità punitive per molti erogatori), sono di crescente importanza la medicina difensiva e l'orientamento giudiziario nel rapporto medico-paziente, che spinge a trovare nella documentazione diagnostica il supporto a eventuali e reali rischi professionali (1).

Corrispondenza a: Davide Giavarina, Laboratorio Analisi ULSS n. 6, Viale Mons. Rodolfi 37, 36100 Vicenza. Tel. 0444753254, Fax 0444752501, E-mail davide.giavarina@ulssvicenza.it

Ricevuto: 15.06.2015

Revisionato: 21.07.2015

Accettato: 22.07.2015

A fronte di una crisi economica generale e del sostanziale fallimento del controllo della domanda di salute in termini quantitativi, le logiche delle prove di efficacia degli interventi e di verifica degli esiti sembrano essere l'unica via per la definizione di linee guida e indirizzi. Esse da un lato possono garantire la salute dei cittadini, dall'altro il diritto di eguaglianza, perché tutti possano avere tutelata la loro salute, senza un accesso illimitato e indiscriminato a servizi e prestazioni sanitarie (2).

La diagnostica tuttavia non può essere valutata di per sé, poiché il suo uso, appropriato o meno, si riflette e si propaga lungo le successive decisioni e i conseguenti interventi terapeutici, fino all'esito finale. L'effetto delle risposte, ma anche delle mancate risposte, a quesiti diagnostici, determina decisioni che possono a loro volta generare nuovi quesiti diagnostici, con altri esami e successivi percorsi diagnostico-terapeutici. I livelli di efficienza dei percorsi, non tanto il singolo esame, descrivono l'appropriatezza, che vanno dalla massima efficienza all'estremo della sindrome di Ulisse (3), dove i pazienti si possono perdere in un viaggio generato da domande sbagliate derivanti da precedenti errate risposte. L'inappropriatezza per difetto d'informazione in questa situazione è tanto quanto, se non più, pericolosa dell'inappropriatezza per eccesso. Nella Tabella 1 sono riassunte le principali condizioni di inappropriatezza della richiesta.

Può essere interessante osservare che molte delle richieste inappropriate per eccesso non producono effetti nelle scelte successive. Rappresentano solamente un'inefficienza per sé, una sorta di spreco puro di risorsa. Diversa è la questione degli esami ridondanti o ripetuti, che rappresentano in qualche modo un controllo interno, di verifica, di monitoraggio talora eccessivo, ma che andrebbero contestualizzati nell'aiuto anche

psicologico, oltre che oggettivo e documentale, che possono dare al clinico nel suo lavoro. Ben più pregnante è il rischio legato a una falsa positività, che derivi da un esame richiesto non appropriatamente, in termini di economia sia finanziaria che di salute per il paziente.

Ancor più interessante è la constatazione che l'inappropriatezza per difetto ha sempre un effetto sull'"outcome", che va dal ritardo di intervento alla mancata o errata diagnosi. Essa rappresenta un'ingente inefficienza, con costi non derivabili semplicemente, ma in genere molto superiori, per giorni di degenza, prolungamento di terapie, costi derivanti dall'aggravamento della patologia, rischio clinico complessivo ed eventi avversi. Solo a titolo di esempio, si consideri la ancora sottodiagnosticata malattia celiaca e, in particolare, quanto questa sia scarsamente considerata tra le possibili cause di anemia sideropenica. Smukalla et al. hanno recentemente riportato un'indagine su 385 medici, tra i quali 45% di ematologi e 22% di oncematologi, dove solo 8,6% riteneva che un'anemia sideropenica dovesse essere indagata anche per una possibile malattia celiaca (4).

DEFINIZIONE DI APPROPRIATEZZA

Quanto un esame è appropriato? Esistono diversi livelli di definizione dell'appropriatezza. Alcuni tendono a descrivere un prerequisito, in senso positivistico (appropriato è tutto ciò che può essere benefico per il paziente o in cui i benefici possibili superano le eventuali conseguenze negative di un margine sufficientemente ampio per il quale la procedura valga la pena di essere praticata) (5) o in senso negativo (è inappropriato quanto può essere eliminato senza particolare nocimento per il paziente) (6). Inutile dire che questa seconda definizione

Tabella 1
Principali tipi di richiesta inappropriata e relative possibili cause

Inappropriatezza della richiesta	Per difetto	Per sostituzione	Per eccesso
Tipologia	<ul style="list-style-type: none"> - Ritardo diagnostico - Sotto-richiesta deviante (carezza di informazione - veri positivi non riconosciuti) - Sotto-richiesta di pericolo (errore diagnostico) 	Somma delle due situazioni	<ul style="list-style-type: none"> - Sovra-richiesta inefficiente (automatismi, profili, mancanza di linee guida) - Ridondanza (necessità di conferma, controllo interno, eccesso di monitoraggio) - Sovra-richiesta deviante (falsi positivi su esami non appropriati)
Cause	<ul style="list-style-type: none"> - Carezza di formazione /informazione - Carezza di comunicazione tra clinica e laboratorio - Carezza di disponibilità dell'esame (laboratori "spoke", ritardo di disponibilità tecnologica, asincronia tra livelli di cura e livelli diagnostici, criticità nel trasporto dei campioni, tempo, ecc.) 		<ul style="list-style-type: none"> - Carezza di formazione/ informazione - Carezza di comunicazione tra clinica e laboratorio - Eccesso di automatismi (profili, routine, ecc.) - Eccesso di offerta diagnostica - Medicina difensiva - Pressioni dei pazienti - Precedenti risultati di altri esami "positivi"

va per la maggiore, perché più legata all'effetto economico, ai possibili "tagli" e "revisioni" della spesa. Basti pensare al concetto di Livelli Essenziali di Assistenza: si valuta la prestazione e se ne giudica l'ammissibilità. Tuttavia, in una medicina sempre più complessa e costosa, occorre evitare che alcuni pazienti abbiano l'intervento di cui non necessitano, ma anche garantire che altri ottengano l'intervento di cui hanno realmente bisogno. Definizioni più moderne di appropriatezza spostano quindi l'attenzione da caratteristiche intrinseche alla procedura all'effetto finale che la procedura determina. Per gli esami di laboratorio, appropriato può essere quello in cui "il risultato fornisce una risposta alla questione che mette in grado di prendere una decisione e intraprendere un'azione che porta a un beneficio di salute per il paziente" (7). E' questa una definizione che focalizza due cardini, decidere e ottenere esiti positivi, che sono il fondamento della logica diagnostica di laboratorio, dalle sue origini ai giorni d'oggi.

LA LOGICA DIAGNOSTICA DI LABORATORIO: DAL SUPPORTO ALLA DECISIONE AL DETERMINISMO DELL'“OUTCOME”

Il laboratorio clinico produce informazioni, che sono tali in quando permettono al medico di prendere una decisione e di agire, in maniera differenziata, sulla base del risultato ottenuto. Questa idea del laboratorio clinico come strumento per la decisione si è andata affermando dagli anni '80, con la visione di una completa integrazione dell'esame di laboratorio nel percorso del paziente nella malattia e nella sua cura.

Due sono i livelli di azione prevedibili. Al primo livello, l'esame obiettivo di laboratorio, un gruppo di esami che hanno lo scopo di "espandere" i sensi del medico, per rilevare "segni" che possano far sospettare o escludere patologie. In quest'area ricadono esami appropriati *a priori*, quasi indipendentemente dal paziente e dal contesto clinico. Si potrebbe in un certo qual modo aggiungere alla tradizionale ispezione, palpazione, percussione e auscultazione, la misurazione di parametri vitali e metabolici di base. Il secondo livello riguarda invece l'esame specifico, su esatto quesito diagnostico, derivante dall'esame obiettivo, e la cui risposta sia in grado di far prendere una decisione diversa, secondo il risultato (Figura 1).

Anche se il legame tra le misure di laboratorio e l'azione clinica è consolidato nel *modus cogitandi* dei patologi clinici, esiste una sostanziale differenza tra la logica diagnostica degli anni '80-'90 e la logica diagnostica basata sulle prove di efficacia o "evidence based laboratory medicine" (EBLM). Mentre nella prima visione il ruolo clinico del laboratorio era centrato sul medico, sul suo ruolo decisionale e sul potere discriminante del risultato del laboratorio per l'azione, la logica EBLM è molto più legata a considerare i valori e le preferenze del singolo paziente (8). Ma ancor più rilevante e dominante è la relazione tra intervento sanitario, in questo caso l'esame diagnostico, e

l'“outcome”, l'esito ottenuto o ottenibile. Questo spostamento di baricentro cambia di molto la visione degli esami di laboratorio, in rapporto alla loro utilità clinica, misurata per gli effetti che essi determinano sugli esiti rilevanti per i pazienti (9). Una conseguenza importante di questa visione per la Medicina di Laboratorio è che l'appropriatezza non può più essere intesa solamente come aspetto della fase preanalitica (la selezione degli esami, l'appropriatezza della richiesta), ma lo è per tutto il processo diagnostico, preanalitico, analitico e post-analitico. L'obiettivo di fare la cosa giusta, che nel caso specifico significa usare l'esame più accurato, il trattamento più efficace, per quello specifico paziente, al momento giusto e senza sprecare soldi o risorse (10), impatta sulla selezione dell'esame, sul percorso diagnostico proattivo (esami riflessi e a cascata), sulla definizione del referto, dei livelli decisionali, dell'interpretazione, nonché sui tempi e modi di comunicazione. Il mantra dell'esame giusto, al paziente giusto, al momento giusto, con la giusta interpretazione e senza sprechi spiega come l'appropriatezza non debba essere limitata solo alla richiesta.

APPROPRIATEZZA DELLA RICHIESTA

Dovendo però circoscrivere l'argomento agli aspetti della richiesta, che da soli non bastano a garantire l'appropriatezza della prestazione diagnostica di laboratorio, ma che sicuramente ne sono una parte fondamentale, il ricorso alle migliori prove di efficacia disponibili pare quasi lapalissiano. Purtroppo però, le evidenze in Medicina di Laboratorio sono meno forti che in campo terapeutico, per la carenza di studi primari e la debolezza delle ricerche sistematiche e delle metanalisi.

Un primo principale problema sta nella dipendenza non diretta tra esame e "outcome", che vede interposta l'azione del clinico con l'interpretazione e valutazione e

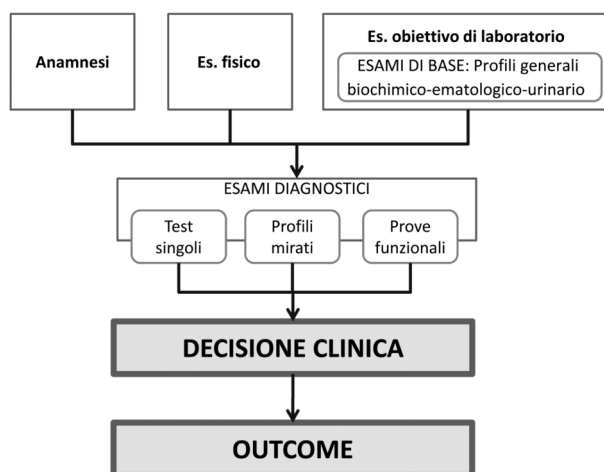


Figura 1
Logica diagnostica di laboratorio: dalla centralità della decisione clinica all'importanza dell'“outcome”.

la conseguente scelta terapeutica. Inoltre, sono pochi gli studi clinici controllati randomizzati su esami diagnostici a causa di una ragione fondamentale: il valore economico della diagnostica è limitato e non ci sono interessi sufficienti a sostenere questo tipo di ricerche, anche perché i meccanismi di competizione commerciale passano raramente attraverso la valutazione dell'efficacia diagnostica (11). Questo però non significa che non ci siano lavori e raccomandazioni sull'utilizzo degli esami. Al contrario, nonostante l'evidenza sia latente o evanescente per gran parte degli esami, esistono una miriade di linee guida cliniche, documenti di consenso, raccomandazioni governative e pubblicazioni correlate, che cercano di fornire indicazioni basate sull'evidenza di rassegne e studi clinici. Queste informazioni sono sparse attraverso tutta la letteratura medica e governativa, hanno livelli diversi di sistematicità, obiettività e forza e non sono facilmente reperibili e prontamente disponibili per il clinico e per lo specialista di laboratorio. Orientarsi e giudicare l'appropriatezza della richiesta di un esame di laboratorio diviene quindi un esercizio difficile. Tuttavia, alcuni strumenti sono stati affinati nel corso degli ultimi anni e consentono sia la produzione di migliori evidenze, che una valutazione critica più efficace e meno faticosa. Tutti passano attraverso la valutazione dell'accuratezza diagnostica (12), elemento essenziale che coincide con la definizione di efficacia dell'esame, ma che per arrivare all'efficacia sull'"outcome" bisogna integrarsi nel contesto del percorso diagnostico.

Rimanendo nei limiti dell'appropriatezza diagnostica, sono di seguito proposti tre approcci operativi, per affrontare la ricerca di appropriatezza, nonostante una certa mancanza di evidenza: l'approccio probabilistico, un approccio EBLM e infine un approccio "pragmatico".

Approccio probabilistico

La caratteristica di efficacia degli esami è l'accuratezza diagnostica, che si esprime in termini di sensibilità (SE) e specificità (SP). SE è uguale $VP/(VP+FN)$, dove VP è il numero dei veri positivi e FN il numero dei falsi negativi. Similmente, SP è uguale $VN/(VN+FP)$, dove VN è il numero dei veri negativi e FP il numero dei falsi positivi. SE e SP sono caratteristiche intrinseche agli esami, che ne descrivono il potere

discriminante, in relazione a un dato livello decisionale o soglia diagnostica. L'efficienza degli esami, e quindi la loro appropriatezza, dipende però non solo dall'accuratezza, ma anche dalla probabilità della presenza della condizione indagata, ossia dalla prevalenza attuale. Poiché nessun esame fornisce il 100% dell'informazione necessaria ad azzerare ogni dubbio diagnostico, la percentuale di falsi positivi sarà tanto più elevata quanto più "negativi" saranno sottoposti all'esame. L'effetto si dimostra semplicemente con l'analisi del valore predittivo positivo (VPP), che è la probabilità condizionale che un paziente sia realmente affetto da una determinata patologia, dato che l'esame sia risultato positivo $[VP/(VP+FP)]$. Se, ad esempio, consideriamo un esame con $SE=0,95$ e $SP=0,95$, ogni 100 esami su soggetti affetti dalla patologia avremmo 5 falsi negativi e ogni 100 esami su soggetti non affetti avremmo 5 falsi positivi. Se eseguiamo 1000 esami su una popolazione che ha una probabilità di malattia del 30% (300 soggetti sono affetti e 700 no), il nostro esame fornirà $VP=285$, $FN=15$, $VN=665$, $FP=35$. Il VPP è pari a $285/(285+35)=0,89$, che significa che in quelle condizioni operative, 89 volte su 100 il risultato positivo corrisponde a un soggetto affetto dalla condizione. Ma se ipotizziamo che la probabilità di malattia sia del 2%, su 1000 soggetti 20 saranno gli affetti e 980 i sani. Il nostro esame riconoscerà sempre correttamente il 95% dei positivi e il 95% dei negativi, ma ora i numeri saranno $VP=19$, $FN=1$, $VN=931$, $FP=49$. Il VPP sarà pari a $19/(19+49)=0,28$: più di due volte su tre un risultato positivo non corrisponderà a un soggetto affetto, ma sarà un falso positivo su un soggetto non affetto.

Gli esami sono appropriati quando si abbia una probabilità pre-test importante, >20-25% (Figura 2). Questa probabilità pre-test si ottiene attraverso la valutazione del paziente, basata su anamnesi, esame obiettivo semeiotico e di laboratorio e formulazione del quesito clinico. Non ci può essere una buona risposta se non c'è una buona domanda, e una buona domanda è anche una domanda in cui la probabilità di risposta positiva sia significativamente alta. Questo fenomeno rende conto della grande efficacia che alcuni esami hanno quando associano SE e SP elevate a un utilizzo con elevata probabilità pre-test. Si pensi, ad esempio, a un esame estremamente efficace, come la troponina cardiaca, nella diagnosi di danno miocardico

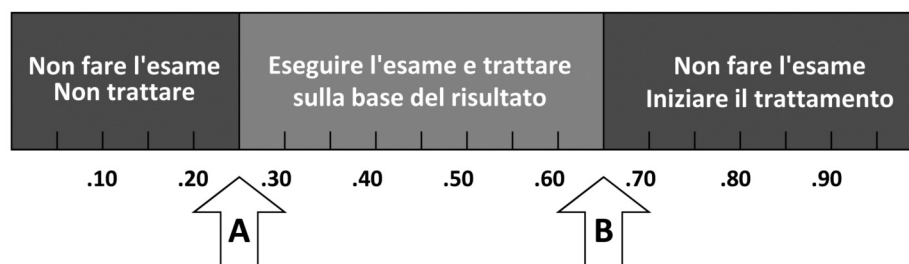


Figura 2
Efficacia di un esame diagnostico sulla base della probabilità pre-test. A e B: limiti decisionali di probabilità pre-test per scegliere se richiedere o no l'esame.

acuto. I metodi hanno elevatissima specificità e oggi anche sensibilità. Inoltre, sono applicati a soggetti che presentano una clinica tale da averli portati a un Pronto Soccorso. La probabilità pre-test che la condizione di ischemia miocardica sia realmente presente è elevata e un valore positivo è diagnostico. Ma se l'esame è applicato con una selezione minore, ad es., per ogni dolore toraco-addominale non specifico o addirittura come screening di ingresso, la probabilità pre-test sarà molto inferiore, il numero di soggetti senza malattia sottoposti all'esame elevato e il numero di falsi positivi aumenterà, tanto più e paradossalmente se le metodiche sono altamente sensibili.

Approccio "evidence-based"

L'approccio "evidence-based" inizia e si centra fondamentalmente sulla dimostrazione dell'efficacia degli interventi sanitari, poiché non vi può essere efficienza senza efficacia (13). Tuttavia, orientarsi e giudicare un esame di laboratorio con una visione EBLM può essere un esercizio difficile, perché non molti sono gli studi clinici controllati randomizzati su esami diagnostici, anche se siamo pervasi da decine di linee guida, basate essenzialmente sull'opinione di esperti. L'uso di una metodologia strutturata, come proposto fin dagli inizi dai fondatori dell'"evidence-based medicine" per la ricerca delle prove, delle evidenze, consente di oggettivare il livello di prove che sono disponibili e comunque di valutare e scegliere al meglio, nonché di rivederle alla luce di quanto fatto (14). Tale metodologia si basa su 4 passaggi essenziali: a) trasformare il problema in una domanda corretta cui sia possibile rispondere; b) cercare le informazioni che rispondono alla domanda; c) valutare criticamente le informazioni; d) applicare e verificare, con giudizio e coscienza. E' un metodo che si può adattare molto bene anche a problematiche diagnostiche e che è stato recentemente ristrutturato nel cosiddetto metodo delle 5 A: "Ask" (poni la domanda, giusta), "Acquire" (cerca tutte le prove disponibili), "Appraise" (valuta le prove), "Apply" (decidi e applica), "Assess" (valuta se funziona) (15).

La formulazione della "domanda", del quesito diagnostico, dovrebbe essere il più possibile focalizzata all'"outcome" che si vorrebbe ottenere e dovrebbe identificare esattamente il paziente e le alternative possibili. Un metodo abbastanza semplice per una corretta formulazione di quesiti clinici è il modello PICO. L'acronimo PICO sta per Paziente, Intervento, Confronto, "Outcome": la domanda deve identificare esattamente quali pazienti saranno interessati dal processo diagnostico, chi avrà l'esito finale, e deve dire qual è l'esame preso in considerazione: un nuovo esame, un esame da valutare se debba essere eliminato, un esame per una particolare patologia, ecc. La valutazione dell'appropriatezza deve essere fatta rispetto a un confronto, uno standard, un altro esame, a un altro approccio diagnostico oppure a nessun esame. Il confronto deve essere chiaro e definito. Infine, fondamentale è quello che succede al paziente. In una

strutturazione di un problema, occorre riuscire a esplicitare l'esito finale che si vorrebbe raggiungere. L'impatto sull'"outcome" in Medicina di Laboratorio rappresenta forse il problema più difficile da risolvere per la multifattorialità del processo che porta all'"outcome" e per la capacità di attribuire all'esame valenza causale. I comuni "outcome" clinici presi in considerazione, come mortalità, morbilità, costi, possono non essere facilmente disponibili o direttamente correlabili all'esame. Molto spesso, si è costretti a utilizzare degli "outcome" "surrogati", che si possono sommariamente classificare in clinici, operativi ed economici. Lo sforzo che può essere fatto, tuttavia, è quello di spostare l'attenzione dalle domande di fondo derivanti dalla fisiopatologia, a ciò che è realmente legato all'esito. Piuttosto che ragionare se l'analisi misurata sia correlato con la patologia o sulle possibili cause di variazione della sua concentrazione, è più importante capire se il risultato aiuterà nella diagnosi e nella terapia o se i pazienti che eseguono l'esame avranno un "outcome" migliore rispetto a chi non lo esegue. La capacità di restringere sempre più la domanda sugli elementi fondamentali per decidere cresce con l'esperienza del clinico con l'esame e con la condizione patologica.

Si considerino, ad esempio, i numerosi marcatori di infiammazione o di danno tissutale o d'organo, che sono quotidianamente proposti alla/nella diagnostica di laboratorio. L'associazione tra la misura del marcatore e l'evento patologico, fino al valore prognostico, è in genere ben documentata ed evidente. Tuttavia, pochi di questi marcatori entrano nella pratica clinica, perché di fatto si attua una selezione sull'effetto finale. Ad esempio, anche un marcatore certamente associato al danno miocardico precoce, come la copeptina, non ha assunto un ruolo diagnostico perché non sufficiente a modificare l'iter del paziente con sospetto infarto valutato con una troponina misurata con metodi di ultima generazione (16, 17).

Una volta formulata bene la domanda, acquisire le prove disponibili non è particolarmente difficile, impiegando anche dati elettronici facilmente accessibili. Gli stessi termini che compongono il PICO, possono essere le parole chiave per iniziare la ricerca bibliografica. Sono inoltre disponibili pubblicazioni secondarie per moltissimi argomenti, che offrono una rapida sintesi, completa, robusta e valida delle prove disponibili in letteratura (18).

La valutazione critica delle prove è una parte fondamentale della praticabilità dell'EBLM. Esse vanno valutate sia per qualità che per rilevanza. Ma è soprattutto la "validità esterna", ossia la valutazione se le prove abbiano caratteristiche di universalità o applicabilità, ovvero se i risultati riportati nello studio sono applicabili nel proprio contesto e nella propria pratica clinica, a essere determinante. La valutazione critica deve chiedere se siano simili i criteri di selezione dei pazienti, il "setting" assistenziale, organizzativo, tecnologico e professionale, le motivazioni, lo staff e la tipologia dei pazienti.

L'applicazione è l'implementazione dell'esame, la

decisione della sua appropriatezza, che da un lato deriva dalle prove disponibili, dall'altro e molto spesso rappresenta un'indicazione che ha basi di letteratura e talora di raccomandazione, ma che non ha tutte le evidenze necessarie.

L'audit, la verifica che l'esame raggiunga gli esiti aspettati, diviene quindi sia una verifica dell'applicazione che una costruzione di evidenze. Soprattutto con esami nuovi o emergenti, solamente la pratica dell'uso clinico può costruire il *corpus* delle prove necessarie alla valutazione. In origine, nessun nuovo esame può avere già le prove della sua appropriatezza, perché gli studi clinici pre-commercializzazione sono troppo costosi, a volte non etici o semplicemente non praticati.

Approccio pragmatico

L'appropriatezza di un esame clinico dovrebbe dipendere esclusivamente dal quesito clinico, per cui sarebbe opportuno identificare per ogni paziente il sospetto diagnostico e poi chiedere gli esami. Di conseguenza, i "profili" e i "pannelli" di esami non dovrebbero esistere. Tuttavia, i profili generali possono avere almeno due motivazioni accettabili.

Ci sono situazioni particolarmente frequenti nella tipologia dei pazienti osservati, per cui diventa economico eseguire su tutti alcuni esami che indagano quelle situazioni. Ad esempio, gran parte dei pazienti ricoverati in un reparto di Psichiatria assume farmaci che possono stimolare l'ipofisi, per cui può essere opportuno controllare a tutti un ormone ipofisario, come la prolattina. Ma questo vale solamente per quel reparto, la probabilità in altri "setting" di trovare alterazioni ipofisarie è estremamente bassa.

La seconda possibilità è quella di intendere gli esami di ingresso come "un esame obiettivo di laboratorio", decidendo che alcune patologie non possono sfuggire in un paziente comunque ricoverato, anche se per uno specifico problema non inerente. È il caso, ad esempio, dell'antigene di superficie del virus dell'epatite B (HBs Ag) per indagare la presenza di questa forma virale, della glicemia per valutare l'omeostasi glucidica, ecc.

Questo secondo concetto cozza con il sistema di rimborso secondo "diagnosis related groups" (DRG), per i quali le prestazioni eseguite dovrebbero essere congruenti solamente con il DRG assegnato al paziente. Di conseguenza, fare una glicemia a un ricoverato per una riduzione di frattura ossea non sarebbe appropriato. Tuttavia, questo approccio può risultare particolarmente efficiente per il sistema sanitario e per il paziente, permettendo una selezione molto più stretta dei soggetti che abbisognano di livelli superiori di diagnostica.

La medicina è anche pragmatismo ed è spesso un gioco di equilibri economici e di opportunità clinica. La domanda allora potrebbe essere: quali e quanti esami devono essere inclusi in un profilo? Le logiche possono essere le stesse viste prima, probabilistiche e EBLM. Per il numero, pochi. Un eccessivo numero di esami iniziali espone a un rischio di false positività: più si

aumenta il numero di esami, più il rischio di incappare in falsi positivi aumenta. Per quanto riguarda invece la tipologia, innanzitutto sono da considerare le probabilità con cui si riscontrano le patologie in uno specifico reparto. Esistono poi delle peculiarità dei singoli esami, che posso consigliarne o sconsigliarne l'uso, ma solamente se inquadrati nelle cornici sopra delineate. Infine, ci sono le condizioni preanalitiche, che sono particolarmente diverse nei pazienti ricoverati. Ad esempio, le condizioni di diversa alimentazione, il riposo e la postura supina incidono notevolmente su molti esami, dai lipidi agli ormoni, per i quali quindi la valutazione in ambito ospedaliero non è ottimale.

APPROPRIATEZZA ED ETICA

Il Codice di Deontologia Medica, anche se non cita espressamente il termine "appropriatezza", vi fa esplicito riferimento in due articoli (19). L'articolo 6 del codice riporta che "il medico agisce secondo il principio di efficacia delle cure nel rispetto dell'autonomia della persona tenendo conto dell'uso appropriato delle risorse", mentre l'articolo 13 sottolinea come "le prescrizioni e i trattamenti devono essere ispirati ad aggiornate e sperimentate acquisizioni scientifiche tenuto conto dell'uso appropriato delle risorse, sempre perseguendo il beneficio del paziente secondo criteri di equità" (19). Queste definizioni coinvolgono tre attori, che sono il medico e la sua libertà di scelta, il paziente e la sua valutazione del servizio alla salute, in base ai propri valori e preferenze, e l'amministratore pubblico del sistema sanitario, nell'allocazione delle risorse, secondo il principio della giustizia. Nessuno può rivendicare un diritto di esclusività. Neppure quella dell'amministratore pubblico, che propendesse a considerare il pareggio di bilancio come l'indicatore per valutare la qualità dei servizi, se il successo economico è ottenuto pregiudicando la salute dei cittadini.

Tuttavia, la necessità di trovare la via della sostenibilità dei costi della salute spinge a diffondere l'approccio "less is more": migliorare l'esperienza di cura del paziente, migliorare lo stato di salute delle popolazioni e ridurre il costo pro-capite per la spesa sanitaria (20). La riduzione degli sprechi è legata strettamente alla professionalità dei medici, con le loro prescrizioni diagnostico-terapeutiche (21). Il punto essenziale è che gli esami possono essere un elemento di costo, ma possono anche essere un fondamentale elemento di valutazione per una migliore utilizzazione delle risorse. Ancora una volta, limitare alla corretta valutazione della richiesta l'appropriatezza di un esame di laboratorio può essere non esaustivo o addirittura fuorviante.

CONCLUSIONI

Il tema della "troppa medicina" riguarda contemporaneamente la sostenibilità dei sistemi sanitari e la difesa da rischi clinici per i pazienti, dovuti a sovradiagnosi e sovratrattamenti, ed è di assoluta

attualità (22). Da anni, il tema dell'appropriatezza sferza il nostro mondo, stigmatizzando un ipotizzato e talora provato sovrauso degli esami diagnostici. Il problema dell'appropriatezza, tuttavia, è più complesso di questa semplicistica e sostanzialmente inesatta visione: impatta nei percorsi diagnostico-terapeutici dei pazienti e negli esiti che si ottengono e pone una sfida di armonizzazione tra laboratori, che molto spesso rispondono in maniera troppo differente allo stesso quesito diagnostico. Ma nell'ambito della Medicina di Laboratorio è forse il momento di ragionare su cosa va fatto, piuttosto che su cosa è in eccesso, inutile, deleterio. Ogni volta che qualcuno afferma che un esame non serve di per sé, qualche paziente potrebbe peggiorare un suo "outcome". L'esame sbagliato o mancante è tanto o forse più pericoloso e costoso dell'esame in eccesso. E' etico lavorare per identificare gli interventi sanitari inefficaci, inappropriati e di basso valore, che riducono l'efficacia dell'assistenza, aumentando il rischio clinico per i pazienti e determinando un ingente spreco di risorse (23, 24). Ma lavorare sugli esami di laboratorio come entità a sé stanti non ha alcuna base economica né etica e può essere fuorviante, inutile e talvolta pericoloso. La logica di una medicina parsimoniosa non è la logica della medicina razionata (25). Tuttavia, i comportamenti disomogenei tra strutture sanitarie e tra professionisti nella scelta degli esami nei diversi contesti offrono motivi di sconcerto per i pazienti, che possono ritenere più efficace l'offerta più ampia, e argomenti di critica per gli amministratori, con l'opportunità di proporre un ribasso al parametro inferiore, in riferimento alle strutture che trattano la stessa patologia con meno esami, secondo una mera logica di razionamento delle risorse. Questa disomogeneità di operatività nella fase preanalitica della selezione degli esami è inoltre un indicatore evidente di insufficiente qualità e vulnerabilità della diagnostica di laboratorio rispetto al rischio del paziente e ai suoi possibili "outcome" avversi (26, 27). La ricerca dell'armonizzazione di tutti i processi di laboratorio non può prescindere dall'inizio del percorso diagnostico: la buona domanda che condiziona in maniera assoluta la possibilità di avere una buona risposta e una buona informazione. L'armonizzazione non è solo una necessità, ma può essere una via, forse la principale, per la ricerca di un migliore uso degli esami e una migliore appropriatezza globale (28). Il lavoro comune delle attività delle società scientifiche e dei gruppi di studio interdisciplinari nell'armonizzare anche le fasi preanalitiche della professione è la sola via per uscire da questa annosa e a volte un po' sterile discussione sull'appropriatezza della richiesta degli esami.

CONFLITTO DI INTERESSI

Nessuno.

BIBLIOGRAFIA

- Cartabellotta A. Less is more: un approccio di sistema contro la medicina difensiva. I Quaderni di Monitor - Agenas - Agenzia Nazionale per i servizi sanitari Regionali, suppl. 2015;18-28. (http://www.agenas.it/images/agenas/monitor/quaderno/pdf/15_medicina_difensiva.pdf).
- Carta GIMBE per la tutela della salute e del benessere dei cittadini italiani. Ver. 1.2 del 18 dicembre 2014. www.gimbe.org/carta.
- Dorevitch AP. The "Ulysses syndrome" in pathology: when more is less. *Med J Aust* 1992;156:140.
- Smukalla S, Lebwohl B, Mears JG, et al. How often do hematologists consider celiac disease in iron-deficiency anemia? Results of a national survey. *Clin Adv Hematol Oncol* 2014;12:100-5.
- Brook RH, Chassin MR, Fink A, et al. A method for the detailed assessment of the appropriateness of medical technologies. *Int J Technol Assess Health Care* 1986; 2:53-63.
- Smellie WSA. Appropriateness of test use in pathology: a new era or reinventing the wheel? *Ann Clin Biochem* 2003;40:585-92.
- Price CP. Application of the principles of evidence-based medicine to laboratory medicine. *Clin Chim Acta* 2003; 333:147-54.
- Giavarina D. L'appropriatezza e l'EBM. *Riv Med Lab - JLM* 2004;5:64-7.
- Trikalinos TA, Siebert U, Lau J. Decision-analytic modeling to evaluate benefits and harms of medical tests - Uses and limitations. 2009 Nov 9. In: *Medical Tests-White Paper Series* [Internet]. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2009. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK49464/?report=classic>.
- Giavarina D. Evidence Based Medicine: l'impiego dei test di laboratorio. *Caleidoscopio*, n. 229. Genova: Medical Systems, 2014.
- Giavarina D. Evidence based diagnostic. *Decidere in Medicina* 2009;9:23-8.
- Giavarina D. Dall'accuratezza all'appropriatezza: il documento STARD. *Riv Med Lab - JLM* 2004;5:143-6.
- Cochrane AL. Effectiveness and efficiency: random reflections on health services. London: Nuffield Provincial Hospitals Trust, 1973.
- Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, et al. Evidence based medicine: what it is and what isn't. *Br Med J* 1996;312:71-2.
- Price CP, Glenn JL, Christenson Rh, eds. *Applying Evidence-Based Laboratory Medicine. A step-by-step guide*. Washington DC: AACC Press, 2009.
- Giavarina D, Carta M, Fortunato A, et al. Copeptin and high sensitive troponin for a rapid rule out of acute myocardial infarction? *Clin Lab* 2011;57:725-30.
- Raskovalova T, Twerenbold R, Collinson PO, et al. Diagnostic accuracy of combined cardiac troponin and copeptin assessment for early rule-out of myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2014;3:18-27.
- Giavarina D. Tools for critical appraisal of evidence in studies of diagnostic accuracy. *Autoimmun Rev* 2012;12:89-96.
- FNOMCEO, Federazione Nazionale Ordini dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri, Codice di Deontologia Medica 2014. <http://www.fnomceo.it/fnomceo/download/File.dwn?id=115163&version=8>.
- Berwick DM, Nolan TW, Whittington J. The triple aim: care, health, and cost. *Health Aff (Millwood)* 2008;27:759-69.
- Brody H. From an ethics of rationing to an ethics of waste avoidance. *N Engl J Med* 2012;366:1949-51.

1. Cartabellotta A. Less is more: un approccio di sistema

22. Too much Medicine campaign. <http://www.bmj.com/specialties/too-much-medicine>.
23. Elshaug AG, McWilliams JM, Landon BE. The value of low value lists. *JAMA* 2013;309:775-6.
24. Baker DW, Qaseem A, Reynolds PP, et al; American College of Physicians Performance Measurement Committee. Design and use of performance measures to decrease low-value services and achieve cost-conscious care. *Ann Intern Med* 2013;158:55-9.
25. Tilburt JC, Cassel CK. Why the ethics of parsimonious medicine is not the ethics of rationing. *JAMA* 2013;309:773-4.
26. Plebani M. The detection and prevention of errors in laboratory medicine. *Ann Clin Biochem* 2010;47:101-10.
27. McLawhon RW. Patient safety and clinical effectiveness as imperatives for achieving harmonization inside and outside the clinical laboratory. *Clin Chem* 2011;57:936-8.
28. Smellie WS. On behalf of the Association for Clinical Biochemistry's Clinical Practice Section. Time to harmonise common laboratory test profiles. *Br Med J* 2012;344:e1169.