

E' possibile tracciare la rotta del cambiamento nel laboratorio clinico?

Mario Plebani

Dipartimento di Medicina di Laboratorio, Azienda Ospedaliera di Padova

INTRODUZIONE

Nel secolo appena trascorso, la medicina ha vissuto profondi cambiamenti, passando da una pratica totalmente basata sull'anamnesi e sull'esame obiettivo del paziente ad un uso sempre maggiore della tecnologia, ed in particolare delle analisi di laboratorio. La Medicina di Laboratorio ha vissuto un secolo di enorme sviluppo e di crescita, ma ora, all'ingresso nel terzo millennio, si interroga sulle sfide che la pressione economica e l'evoluzione del Sistema Sanitario stanno ponendole con sempre maggior accelerazione e gravità e che, in qualche modo, sembrano porre in dubbio la stessa sopravvivenza dei laboratori clinici.

COS'È LA MEDICINA DI LABORATORIO

Nel linguaggio comune, i termini Medicina di Laboratorio e Patologia Clinica vengono considerati sinonimi ed utilizzati in modo intercambiabile, ma derivano invece da due ben differenti tradizioni. La Patologia Clinica, diversamente dalle altre discipline della medicina, è nata negli Ospedali e non nei Centri accademici ed universitari, ed è stata contrassegnata essenzialmente dalla sua caratteristica di disciplina orientata al servizio ed alla soluzione dei problemi clinici pratici. La Medicina di Laboratorio, invece, è nata in ambienti accademici ed è stata *ab-initio* contrassegnata da un'impronta più scientifica, con contributi essenziali dalle aree della biochimica e della microbiologia e da altre aree cliniche quali pediatria e medicina interna (1). Quest'origine "geneticamente" così diversa è comune a vari paesi sviluppati, dagli Stati Uniti al Regno Unito ed anche all'Italia. Solo recentemente e grazie ad alcune figure carismatiche, e nel nostro Paese grazie essenzialmente ad Angelo Burlina, si è attivato un processo di riunificazione di queste due origini e pratiche dell'attività del laboratorio clinico. Ma, proprio nel momento in cui in Italia come negli altri Paesi avveniva il riconoscimento dell'attività del laboratorio come vera disciplina medica, i mutamenti del Sistema Sanitario e la crescente pressione economica hanno trasformato e stanno trasformando profondamente il ruolo e la configurazione del laboratorio clinico (2-4). Mentre con le modalità di pagamento a prestazione (*fee-for-service*) il laboratorio riceveva un rimborso ad ogni esame eseguito e ciò lo rendeva, di fatto, un centro di profitto (più esami = maggior profitto), l'avvento dei DRG e di sistemi a copertura globale hanno sovvertito totalmente quest'impostazione e la riduzione del numero di esami e dei costi del laboratorio è divenuta un facile obiettivo di razionalizzazione promosso e perseguito da Amministratori e Responsabili dei Sistemi Sanitari (5). A quest'impostazione si è, sfortunatamente, aggiunto il fatto obiettivo che i costi del laboratorio clinico sono molto più facili da documentare ed individuare rispetto a quelli di altri Servizi e Reparti di degenza: la sommatoria di queste evidenze ha prodotto una serie di interventi coercitivi che vanno dalla diminuzione del peso dei tecnici nelle scelte di sistemi diagnostici e di reagenti, alla riduzione degli incentivi, alla riduzione del numero di posizioni apicali, alla contrazione degli spazi destinati alla ricerca, alla didattica ed alla formazione permanente. Ma, all'orizzonte appaiono con sempre maggior rilevanza i veri pericoli e le sfide al laboratorio clinico, che vengono schematicamente riassunte nella tabella 1.

Tabella 1
Le sfide al Laboratorio medico nel terzo millennio

- Esternalizzazione dei servizi di laboratorio clinico, come già avvenuto per le mense, le lavanderie ed altri servizi ospedalieri di tipo non-sanitario
- Cambiamento del ruolo: i laboratori divengono sempre più automatizzati, robotizzati, con contrazione del personale e sono sempre meno "centralizzati"
- Rilevanza delle analisi decentrate (Point-of-care testing)
- Sviluppo della genomica e della proteomica (all'interno o fuori dai laboratori clinici?)

REAZIONE AL CAMBIAMENTO

La reazione al cambiamento ed alle pressioni sul laboratorio è avvenuta attraverso varie strategie, centrate essenzialmente sul miglioramento dell'efficienza. Per tali ragioni, i laboratori che prima erano organizzati prevalentemente in modo dipartimentale basato su sezioni separate di chimica clinica, immunometria, ematologia etc, hanno seguito la strada del consolidamento e della creazione del cosiddetto "central core laboratory", facilitati dall'introduzione di strumentazione capace di gestire tecnologie diverse in grado di eseguire contestualmente esami di chimica clinica, immunometria, determinazioni di farmaci, sierologia, etc. La seconda modalità riorganizzativa è quella che viene comunemente identificata con il termine "integrazione", ossia la capacità di riunire assieme le procedure pre-, intra- e post-analitiche riducendo le fasi di lavoro e semplificandole. Questi rimedi, volti essenzialmente a generare maggior efficienza, assieme al sempre maggior clamore con il quale vengono reclamizzate le analisi decentrate, invece di aver valorizzato il ruolo del laboratorio hanno enfatizzato ancor più il suo aspetto produttivo e consumistico: agli occhi di molti Amministratori, oggi, il laboratorio è una fabbrica, altamente automatizzata, nella quale i risultati dipendono essenzialmente dalla bontà della tecnologia.

A questo punto, l'equazione laboratorio uguale fabbrica, si traduce nella affermazione che l'output del servizio è il risultato, ed anzi il fattore critico è determinato dal costo di tutte le variabili che determinano il risultato. La soluzione dell'equazione, vista la crescente attenzione ai costi, è l'esternalizzazione, ossia l'affido in appalto dei servizi al costo più basso. Nel pentolone, con confusione dei termini e dei significati, appaiono allora le proposte di "general contractor" o "outsourcing" ed altre variopinte modalità di gestione dei servizi di laboratorio. Se i risultati del laboratorio clinico fossero refertati con la stessa approssimazione e inaccuratezza che molti Amministratori e Provveditori usano quando parlano di queste problematiche, saremmo sui giornali ogni giorno come esempi di malasanità.

Nessuno, peraltro, dei Soloni che hanno proposto l'esternalizzazione ha saputo chiaramente spiegare cosa avverrà del Personale dipendente esistente e quali saranno i reali vantaggi della scelta di affidare a terzi la gestione dei laboratori clinici, se essi potranno derivare da norme più "liberali e privatistiche" nell'acquisto di beni e servizi (ma allora perché non cambiare da subito queste norme proseguendo nella strada avviata con l'aziendalizzazione e gli atti susseguenti?) o da una politica più flessibile della gestione del personale (e allora perché non cambiare, da subito, le regole sulla stabilità del rapporto di lavoro?).

In Italia, non vi è alcuna evidenza che, a parità di condizioni e regolamentazioni, il privato sappia gestire meglio del pubblico i servizi di laboratorio per la semplice ragione che la legislazione attuale nei due settori - pubblico e privato - è troppo diversa. A parte questa digressione, comunque, rimane il nucleo centrale del problema, ossia se la ricerca di maggior efficienza sia, di per sé, l'unica risposta capace di salvaguardare il futuro dei laboratori. A mio modo di vedere, la risposta è sicuramente no, primo perché le economie di scala realizzate con il consolidamento-integrazione non sono risultate sufficienti e già ora si profetizza e si ricerca l'accorpamento di strutture di laboratorio per creare megala-boratori capaci di servire ampie aree geografiche, e secondo perché oggi e in futuro la ricetta vincente sarà basata non sulla mera contrazione dei costi, ma sulla capacità di fornire la miglior assistenza ai minori costi.

EFFICACIA DEL LABORATORIO CLINICO

La visione che molti clinici ed Amministratori hanno del laboratorio clinico è ancora basata su vecchi schemi e pratiche superate. In particolare, quando si pensa ai laboratori clinici, si ritiene che essi siano deputati ad eseguire una serie di esami raramente patognomonici e diagnostici, ma molto più frequentemente capaci solo di confermare o escludere il sospetto clinico. In questa logica, il laboratorio è e rimane ancilla della clinica e quando un risultato non sembra congruo rispetto al quadro clinico, non va discusso o rivisto, ma rigettato e trattato come "errore".

La separazione fisica che si è realizzata negli ultimi 50 anni fra clinica e laboratorio ha esasperato questa visione del dato di laboratorio come prodotto consumistico ed ha impedito al clinico di verificare manu propria lo straordinario miglioramento dell'affidabilità delle prestazioni analitiche. Anche gli specialisti di laboratorio, ed i medici di laboratorio per primi, hanno commesso errori madornali, presi da un'infatuazione mortale per i puri aspetti tecnologici della disciplina, ed incapaci di sviluppare cultura e risposte concrete ai problemi della appropriatezza nella selezione degli esami, delle metodologie e nella corretta interpretazione dei risultati. Il colpo mortale è venuto, infine, dalla generalizzata convinzione che la qualità dei laboratori clinici sia comunque e ovunque uguale. Non esiste una pubblicazione, prestigiosa o divulgativa, sui Centri di eccellenza nella pratica del laboratorio, come invece esiste per tutte le altre discipline mediche ed, ancor oggi, il cittadino sceglie il laboratorio a cui affidarsi per ragioni pratiche e banali, quali la vicinanza, la disponibilità di parcheggio, elementi strutturali e di accoglienza, quando non sia invitato dal medico di famiglia a utilizzare un certo laboratorio per motivi di conoscenza, affidabilità o comparaggio.

Le Società Scientifiche hanno supportato quest'ingiustificata omogeneizzazione verso il basso dei Servizi di Laboratorio, enfatizzando maggiormente nei loro Congressi gli aspetti conviviali e di pubbliche relazioni rispetto allo spessore scientifico delle presentazioni e dei relatori. Quasi mai, le Società Scientifiche hanno raccolto conoscenze ed informazioni sui Centri di eccellenza, sui laboratori che svolgono esami sofisticati ed esoterici, su quelli nei quali è dimostrata ed accreditata la qualità del servizio. Di fronte a questo scenario, è facile per un Amministratore, in mancanza di chiare dimostrazioni di efficacia e qualità diverse, scegliere a favore della soluzione più economica.

LE RAGIONI DEL CAMBIAMENTO

Fortunatamente per la disciplina, la medicina di laboratorio sta evolvendo grazie all'incredibile sviluppo di conoscenze ed applicazioni che vincolano sempre più la pratica della medicina alla disponibilità di dati di laboratorio oggettivi ed accurati. Se è vero che due dei trend più significativi nell'evoluzione della medicina moderna sono rappresentati dal passaggio da una impostazione prettamente curativa alla promozione della salute e dalla cura aneddotica a quella basata sulle prove di efficacia, per supportare entrambi questi cambiamenti è indispensabile l'apporto della medicina di laboratorio. In un precedente lavoro (2), pubblicato nel 1999, schematizzavo le ragioni del cambiamento negli elementi riportati nella tabella 2.

Sicuramente, una delle evidenze che non meritano ulteriori commenti, è la straordinaria ed irrinunciabile necessità di analisi di laboratorio nella gestione del paziente critico e nell'urgenza/emergenza. Se è vero che le analisi decentrate (POCT) sono fortemente sostenute dalla pressione dell'industria del diagnostico, è altrettanto vero che la disponibilità di risultati in tempo reale ha cambiato la mentalità del medico di medicina d'urgenza e la sua capacità di intervento nella gestione diagnostico-terapeutica del paziente critico

Tabella 2
Ragioni del cambiamento
del ruolo del laboratorio
clinico
Da Plebani M. (2),
modificato

1. Riduzione del tempo di risposta (risultati disponibili in tempo reale)
2. Disponibilità di esami clinicamente più efficaci
3. Tendenza a prevenire piuttosto che a curare le malattie e/o le loro complicanze
4. Tentativi di diagnosticare la malattia a livello molecolare
5. Consolidamento delle sub-discipline del laboratorio
6. Reale utilizzazione dei dati di laboratorio per migliorare gli esiti clinici

(6-7). Anzi, il vero futuro in questo settore non è tanto il POCT, quanto la creazione di un "laboratorio ibrido" in quanto basato sulla disponibilità di esami *in vitro*, *ex vivo* ed *in vivo*, e quindi dell'integrazione fra monitoraggi di tipo discontinuo (test di laboratorio classici) ed in continuo (monitoraggi con biosensori applicati all'interno o all'esterno dell'organismo).

Ma sono soprattutto i punti successivi della tabella che possono spiegare il nuovo ruolo del laboratorio medico, ed in questo senso non è più teoria ma pratica vissuta giornalmente la richiesta fatta allo specialista di laboratorio di: a) introdurre esami più efficaci, intervalli di riferimento più adeguati, valori desiderabili e criteri decisionali, b) identificare fattori biochimici, ematologici e immunologici di rischio di malattia e di complicità delle patologie croniche, c) identificare le malattie a livello molecolare, introducendo marcatori di suscettibilità e di esordio prima che la sintomatologia clinica sia manifesta, d) assistere il clinico nel gestire la terapia del singolo paziente, verificarne l'efficacia e monitorare l'andamento nel lungo termine.

Gli esempi di questo mutato ruolo dello specialista del laboratorio clinico e del servizio di laboratorio, sono svariati e sempre più numerosi. Il primo, forse abusato, è l'utilizzo dei nuovi marcatori di danno miocardico. Come possiamo osservare nella figura 1, prima della scoperta delle troponine cardiache e della determinazione del CK-MB in concentrazione (CK-MB massa), la determinazione dei marcatori tradizionali era utile nei casi di infarti massivi (ad "onda Q positiva") e l'informazione di laboratorio confermava quanto già la clinica e l'elettrocardiogramma avevano dimostrato. Con i nuovi marcatori, ed in particolare con la troponina cardiaca, il valore clinico dell'esame di laboratorio cambia ed evolve: la ridefinizione dei criteri di diagnosi dell'infarto del miocardio si basano essenzialmente sull'assunto che ogni necrosi del miocardio, evidenziata da un aumento della troponina nel siero, è definibile come infarto (8). Il test di laboratorio diviene l'informazione portante per la diagnosi ed il monitoraggio del paziente con dolore toracico acuto. Non solo, la disponibilità di un esame di laboratorio assolutamente specifico e molto sensibile rende possibile rilevare modesti danni del miocardio anche al di fuori delle patologie ischemiche delle coronarie ed in corso di insufficienza cardiaca, miocardite e chemioterapia.

Nell'approccio alla diagnosi della malattia celiaca, la scoperta del ruolo patogenetico della transglutaminasi e la disponibilità di dosaggi degli anticorpi anti-transglutaminasi hanno portato a rivalutare il ruolo dell'esame di laboratorio ed il rapporto fra quest'ultimo e il dato istopatologico, tanto che oggi si ritiene che la biopsia intestinale possa non essere più considerata il gold standard; è evidente, infatti, che l'obiettivo di una diagnosi precoce e preventiva non può basarsi sull'evidenza di mucosa piatta, evento finale e tardivo del processo patologico (9-11). Nell'approccio diagnostico e terapeutico alle leucemie ed alle

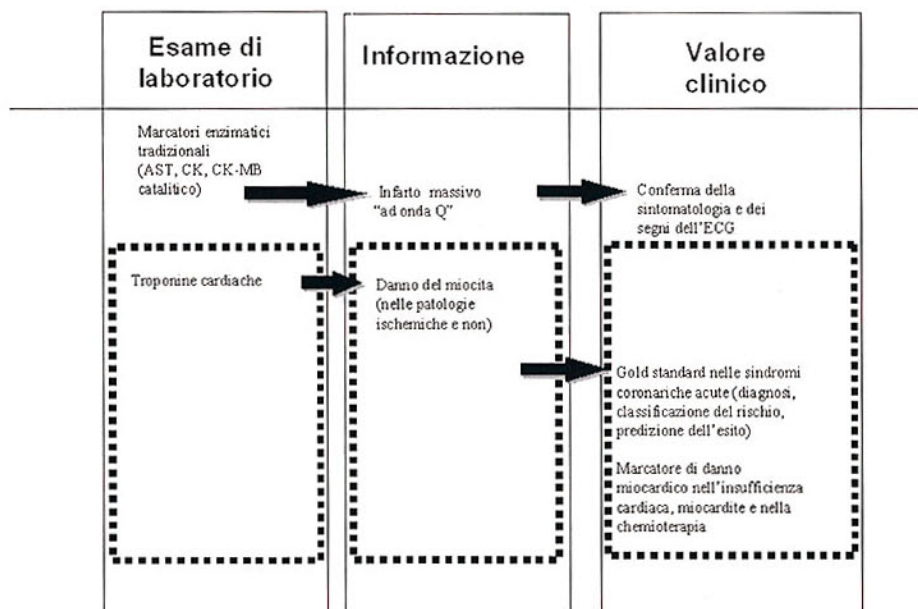


Figura 1

malattie maligne ematologiche, il ruolo della citofluorimetria è ormai talmente acclamato che le tecniche di laboratorio giocano un ruolo essenziale non solo nella diagnosi e nella classificazione, ma anche nell'evidenziare possibili target terapeutici, nell'escludere la presenza di malattia residua e nel sorvegliare l'andamento clinico nel lungo-termine (12-16).

La disponibilità di analisi molecolari, con risposte in tempi rapidi, ha modificato la gestione di molte patologie infettive, prima fra tutte quelle causate da *mycobacterium tuberculosis*, e di molte altre malattie, fra le quali vogliamo ricordare l'emocromatosi. In questa malattia, l'analisi delle mutazioni del gene HFE non solo consente una diagnosi certa nel paziente sintomatico, ma è in grado di rilevare il rischio di malattia in fase asintomatica, aprendo così la possibilità dello screening dei familiari (17,18). Nei tumori solidi, accanto agli affinamenti nella determinazione dei marcatori tumorali circolanti (19), vengono sempre più introdotte analisi molecolari per rivelare la presenza di micrometastasi e cellule neoplastiche circolanti, oltre che marcatori genetici di rischio e di suscettibilità (20-23). Infine, sempre più frequentemente, anche per gli esami di laboratorio tradizionali, vengono proposti criteri oggettivi di interpretazione ed utilizzazione: è il caso dei valori di glicemia a digiuno che sono diagnostici per il diabete mellito, del colesterolo-LDL nelle dislipidemie, dell'emoglobina glicata nelle complicanze del diabete. Forse, il cambiamento del ruolo del laboratorio, risulta più chiaro proprio dall'esame di questi ultimi esempi.

QUALITÀ DELLE PRESTAZIONI DI LABORATORIO

A dispetto del clamore con il quale viene supportata da molti una supposta nuova professionalità del medico di laboratorio, l'evoluzione della figura dello specialista di laboratorio non può basarsi semplicemente nell'enfatizzare gli aspetti dell'appropriatezza degli esami e della loro interpretazione. La prima e fondamentale consulenza che il clinico ed il paziente, richiedono è l'affidabilità del risultato analitico. Come dice Westgard, la qualità analitica non è l'unico elemento che determina la qualità totale dell'informazione di laboratorio, ma senza certezze sulla qualità analitica, tutto il resto non conta (24). E la qualità analitica diviene essenziale proprio nel momento in cui la clinica, nelle linee-guida e nelle raccomandazioni sulla diagnosi e sul trattamento di molte patologie, stabilisce e fa riferimento a criteri e valori decisionali "assoluti", che non debbono risentire, o debbono risentire in maniera minimale, dell'incertezza analitica in termini di inaccuratezza (bias) ed imprecisione (coefficiente di variazione). Nella tabella 3 viene descritto l'effetto del bias analitico nella classificazione di 1000 soggetti testati per la semplice glicemia (25).

Come si può osservare il numero di pazienti misclassificati per effetto di un bias positivo o negativo è assolutamente rilevante e può comportare, come ricaduta, un aumento significativo dei costi per il Sistema Sanitario e un'ovvia insoddisfazione del paziente. Se, infatti, il bias è negativo determina un'insufficiente capacità di diagnosticare la malattia in fase iniziale e quindi può determinare una carenza di cure che possono portare alla comparsa precoce di complicanze gravi ed invalidanti. Se il bias è positivo, determina un'aumento ingiustificato di pazienti che dovranno sottoporsi ad ulteriori e costosi esami, terapie e controlli, con aumento dei costi per il sistema e pressioni psicologiche sul paziente.

Il primo compito dello specialista di laboratorio è, rimane e sarà, assicurare la qualità

Tabella 3
Effetto del bias analitico sul numero di pazienti classificati come diabetici su 1000 pazienti esaminati Da Klee et al. (25), modificata

Bias %	6.4 nmol/L		7.0 nmol/L		7.8 nmol/L	
	n	%	n	%	n	%
-10	112	(55.7)	28	(88.3)	-	-
-5	182	(28)	98	(41.6)	42	(62)
-2	225	(11)	140	(16.7)	84	(25)
0	253	-	168	-	112	-
+2	281	(11)	196	(16.7)	140	(25)
+5	323	(28)	239	(42.3)	181	(62)
+10	397	(84.5)	309	(83.9)	253	(126)

del risultato stabilendo e controllando il rispetto delle specifiche di qualità. Le specifiche di qualità, che descrivono le caratteristiche delle procedure di laboratorio ed in particolare la loro affidabilità (precisione, accuratezza, limiti di rilevanza ed intervallo di misura) e praticabilità (tempo di risposta, competenza, volume e tipo di campione) sono il cuore di ogni progetto di assicurazione e miglioramento della qualità nel laboratorio medico (Figura II) (26). Ancora una volta, niente di nuovo, tranne il fatto che recentemente si sono fatti significativi progressi in questo settore. Primo, esiste una ben precisa gerarchia dei modelli che debbono essere utilizzati per stabilire le specifiche della qualità analitica. Il consenso raggiunto nella Conferenza di Stoccolma, patrocinata dall'International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) e dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) su questa gerarchia di modelli è talmente clamoroso che è stato occultato dalle Società Scientifiche della Medicina di Laboratorio italiana che non hanno legami internazionali (27). Secondo, dal momento che le specifiche di qualità sono ora oggettivamente disponibili, è altrettanto semplice definire l'errore totale tollerabile che ogni laboratorio clinico dovrebbe conoscere e comunicare ai suoi utenti.

Nel passaggio dalle specifiche di qualità alla definizione di errore tollerabile, si inserisce la necessità di definire e ridurre l'errore non-analitico ed in particolare quello pre-analitico, e questo comporta una chiara assunzione di responsabilità sulla standardizzazione delle variabili del prelievo, ottenimento e trattamento del campione come pure sulla possibile raccomandazione dell'uso di un unico prelievo o sulla necessità di dosaggi seriati. Terzo, ed ultimo punto, le specifiche di qualità devono "entrare in azione" nella pratica quotidiana attraverso sistemi di definizione, controllo e monitoraggio della qualità delle serie analitiche, il controllo interno e la valutazione esterna di qualità.

In definitiva, oggi più che mai, il clinico ha la necessità assoluta di utilizzare lo specialista di laboratorio come consulente e garante della qualità del risultato analitico, e della trasferibilità nella pratica quotidiana dei valori diagnostici e dei traguardi terapeutici che vengono raccomandati nelle linee-guida promosse da Organismi scientifici e autorevoli. Ossia, quando il clinico legge che "un valore di glicemia a digiuno >7.0 mmol/l (126 mg/dl), se confermato su due prelievi a distanza di tempo, è diagnostico per diabete mellito" dev'essere certo che le caratteristiche di prestazione del laboratorio che ha eseguito il dosaggio sono all'altezza dello stato dell'arte e permettono di ridurre al minimo l'area grigia dell'incertezza analitica. E così pure è evidente che, se la determinazione della troponina cardiaca, in caso di dolore toracico suggestivo, diviene l'elemento dirimente per la diagnosi e per la definizione del rischio, il cardiologo deve avere assoluta confidenza nella affidabilità del laboratorio e dei dati analitici. Cardiologo e medico di laboratorio devono, pertanto, condividere - ognuno per le specifiche competenze - il rischio nella gestione del paziente e quest'aspetto aprirà una nuova pagina dell'etica e della deontologia professionale dello specialista di laboratorio.

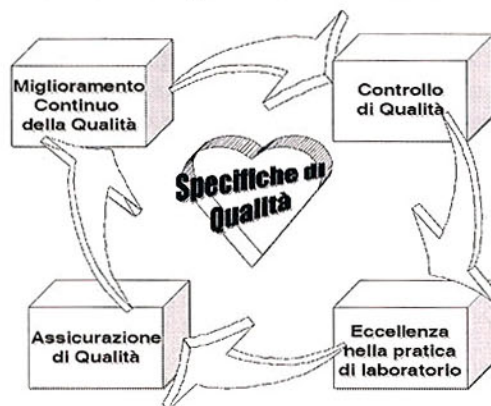


Figura II

CONTRIBUTO DEL LABORATORIO AL MIGLIORAMENTO DEGLI ESITI CLINICI

Dal momento in cui sono risultati evidenti i profondi mutamenti dello scenario politico-economico in cui si trova ad operare il laboratorio clinico, ed in particolare il

passaggio da sistemi di pagamento a prestazione a quelli basati sui DRG e sulla copertura globale, si sono cercati indicatori capaci di legare l'attività di laboratorio agli esiti clinici. La frontiera dell'outcome del contributo del laboratorio al miglioramento degli esiti clinici è divenuta come il Santo Gral, una ricerca inebriante ma troppo avanzata, un sogno più che un progetto concreto. Per stimolare i laboratori clinici ad introdurre indicatori di efficacia e marcatori surrogati di contributo al miglioramento degli esiti, assieme ad un collega inglese, Ahmed Waise (28), abbiamo proposto una lista di dieci possibili indicatori, quale risulta dalla tabella. 4.

Sono indicatori volti ad esaminare se ed in quale modo uno specifico laboratorio clinico ha sviluppato una politica volta alla valutazione del servizio fornito ed al miglioramento. Questi indicatori, in parte di semplice rilevazione ed attuazione, intendono sottolineare una serie di momenti che possono divenire occasione di dialogo ed interazione con il clinico, ad esempio la numerosità e qualità dei commenti interpretativi, e la presenza nel referto di livelli decisionali e l'espressione della variabilità analitica e biologica per singoli parametri.

In altri casi, gli indicatori sono interni alla pratica del laboratorio ma valutano elementi quali la percentuale dei campioni di controllo rispetto a quelli dei pazienti, la presenza di procedure pre-analitiche volte ad esaminare e migliorare la qualità dei campioni da esaminare e la documentazione di eventuali incidenti ed errori di laboratorio. Questi indicatori, pur se interni alle procedure di laboratorio, valutano aspetti che, alla fine, vanno a determinare in modo significativo la qualità ultima dell'informazione clinica.

CONCLUSIONI

In conclusione, in un momento di grande cambiamento nella medicina e nella pratica assistenziale, è evidente che anche il laboratorio clinico vive un momento di crisi e di cambiamento. L'uscita dalla crisi non può, a mio giudizio, avvenire solo ed unicamente attraverso una reingegnerizzazione e razionalizzazione efficientistica dei processi produttivi, ma attraverso la reale dimostrazione dell'indispensabile ruolo che la medicina di laboratorio gioca nell'assicurare qualità in qualsiasi moderno sistema sanitario. La qualità del laboratorio clinico rimane solidamente impernata sulla qualità del risultato e del referto: senza una solida qualità analitica, altre forme di consulenza risultano velleitarie e fuorvianti. Tuttavia, è ormai del tutto dimostrata l'assoluta necessità che lo specialista di laboratorio assuma precise responsabilità e divenga reale consulente del clinico nella scelta degli esami più appropriati, nella corretta interpretazione dei risultati e nell'uso ottimale dei dati di laboratorio nella pratica clinica. In particolare, negli ultimi tempi la consulenza interpretativa è passata da proposta sperimentale a realtà consolidata e remunerata, come insegnano le esperienze di Michael Laposata e del suo gruppo (29-31). Bisogna, peraltro, sottolineare che quest'attività di consulenza deve basarsi non solo sulle conoscenze teoriche del significato e del valore clinico degli esami di laboratorio, ma sulla continua conoscenza pratica della qualità che il laboratorio assicura. Non è possibile, pertanto, spezzare in due l'aspetto di produzione dei risultati e di loro interpretazione perché una corretta interpretazione nasce e vive nella conoscenza delle specifiche di prestazione.

Volendo schematizzare, quindi, i compiti essenziali dello specialista di laboratorio

1. Documentazione degli errori di laboratorio
2. Validità dei commenti interpretativi
3. Percentuale di referti con commento sul totale dei referti
4. Parametri del referto che riportano la variabilità analitica e biologica
5. Utilizzo di reflex testing o esami a cascata per rivelare condizioni patologiche sconosciute
6. Condizioni cliniche diagnosticate attraverso un comportamento proattivo del laboratorio
7. Indicazione di livelli decisionali e delle eventuali azioni che dovrebbero essere intraprese
8. Livelli tollerabili di imprecisione ed inaccuratezza nei risultati analitici
9. Presenza di procedure pre-analitiche per valutare e migliorare la qualità e l'accettabilità dei campioni
10. Percentuale dei campioni di controllo sul numero di campioni di pazienti

Tabella 4

Lista di dieci marcatori surrogati che il laboratorio medico può adottare come indicatori di efficacia e contributo al miglioramento degli esiti clinici

possono essere ricondotti a quattro grandi aree rappresentate nella figura III.

La prima area è l'assicurazione della qualità degli esami, ovunque essi vengano eseguiti, e quindi con riappropriazione della responsabilità nella gestione delle analisi decentrate (POCT), eseguite al letto del paziente ed eventualmente con assunzione di responsabilità nella problematica dell'automonitoraggio domestico (self-testing).

La seconda area si identifica nella gestione totale della qualità, ossia in tutti i processi volti a garantire efficienza, efficacia e valore aggiunto ai servizi di laboratorio. Fra questi, vanno certamente inserite le procedure gestionali volte a garantire il rispetto del budget e assicurare la presenza di margine operativo.

La terza area prende più compiutamente in esame le iniziative volte ad assicurare e migliorare il contributo dell'informazione di laboratorio alla qualità del sistema di cura, ed intende valorizzare soprattutto sistemi e procedure volte ad ottimizzare l'interpretazione dei dati di laboratorio ed il loro corretto utilizzo nella pratica clinica.

Infine, l'ultima grande area è rappresentata dall'assoluta necessità di attivare una pratica continua di ricerca applicata, in stretta collaborazione con i clinici, per rendere possibile il trasferimento nella pratica assistenziale delle sempre nuove acquisizioni che la ricerca di base rende disponibili.

Tutti questi compiti richiedono competenza, aggiornamento continuo e dedizione, ma sono certamente alla portata della comunità scientifica del laboratorio clinico italiano. L'unico problema è di trasformare i progetti e le intenzioni in fatti concreti.

Figura III



BIBLIOGRAFIA

- Burke M. Laboratory medicine in the 21st century. *Am J Clin Pathol* 2000;114:841-6.
- Plebani M. The changing face of clinical laboratories. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37: 711-7.
- Plebani M. The clinical importance of laboratory reasoning. *Clin Chim Acta* 1999; 280: 34-45.
- Kisabeth RM. Laboratory adaptations-changing expectations. *Clin Chem* 2001; 47: 1509-15.
- Young DS, Sachais BS, Jefferies LC. Laboratory costs in the context of disease. *Clin Chem* 2000; 46: 967-75.
- Kendall JM The emergency department. In *Point-of-care testing*, Eds CP Price and JM Hicks, AACC Press, Washington DC, 1999.
- Kost GJ. Point-of-care testing: The hybrid laboratory and knowledge optimization. In *Clinical automation, robotics, and optimization*. Ed. Kost GJ, John Willy & Sons, Inc. New York, 1996.
- The Joint European Society of Cardiology /American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined-a consensus document of the joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for a redefinition of Myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 959-69.
- Dieterich W, Ehnis T, Bauer M. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med* 1997; 3: 797-801.
- Trier JS. Diagnosis of celiac sprue. *Gastroenterology* 1998; 115: 211-6.
- Sblattero D, Berti I, Trevisiol C, Marzari R, Tommasini A, Bradbury A, Fasano A, Ventura A, Not T. Human recombinant tissue transglutaminase ELISA: an innovative diagnostic assay for celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1253-7.

12. Orfao A, Almeida J, Sanchez ML, Sanchez-Guijo F, Vallejo C, Lopez-Berges MC, et al. Incidence of aberrant phenotypes in a large series of B-cell chronic lymphoproliferative disorders. Implications for minimal residual disease. *Cytometry* 1998;(Suppl 9):53.
13. Drach J, Drach D, Glassl H, Gatringer C, Huber H. Flow cytometric determination of atypical antigen expression in acute leukemia for the study of minimal residual disease. *Cytometry* 1992;13:893-901.
14. Campana D, Coutsan-Smith E, Janossay G. The immunologic detection of minimal residual disease in acute leukemia. *Blood* 1990;76:163-71.
15. San Miguel JF, Gonzalez M, Orfao A. Minimal residual disease in acute myeloid malignancies. In: Degos L, Herman F, Linch D, Lowenberg B, eds. *Textbook of malignant hematology*. London: Martin Dunitz, 1998:871-91.
16. Orfao A, Schmitz G, Brando B, Ruiz-Arguelles A, Basso G, Braylan R, et al. Clinically useful information provided by the flow cytometric immunophenotyping of hematological malignancies: current status and future directions. *Clin Chem* 1999;45,10:1708-17.
17. Kaul KL. Molecular detection of Mycobacterium tuberculosis: impact on patient care. *Clin Chem* 2001; 47: 1553-8.
18. Bacon BR, Powell LW, Adams PC, Kresina TF, Hoofnagle JH: Molecular medicine and hemochromatosis: at the crossroads. *Gastroenterol* 1999;116:193-207.
19. Dearnaley DP, Huddart RA, Hrwich A. Managing testicular cancer. *BMJ* 2001;322:1583-8.
20. Pantel K, Cote RJ, Fodstad O. detection and clinical importance of micrometastatic disease. *J Natl Cancer Inst* 1999;91,13:1113-24.
21. Piva MG, Navaglia F, Basso D, Fogar P, Roveroni G, Gallo N, Zambon CF, Pedrazzoli S, Plebani M. CEA mRNA identification in peripheral blood is feasible for colorectal, but not for gastric or pancreatic cancer staging. *Oncology* 2000;59:323-8.
22. Basso D, Fogar P, Piva MG, Navaglia F, Mazza S, Prayer-Galetti T, Castellucci E, Pagano F, Plebani M. Total PSA, free PSA/total PSA ratio, and molecular PSA detection in prostate cancer: which is clinically effective and when? *Urology* 2000;55:710-83.
23. Miyashiro I, Kuo C, Huynh K, Iida A, Morton D, Bilchik A, Giuliano A, Hoon DSB. Molecular strategy for detecting metastatic cancers with use of multiple tumor-specific MAGE-A genes. *Clin Chem* 2001;47,3:505-12.
24. Westgard JO. *Six Sigma Quality Design & Control*. Westgard QC, Inc. Madison, WI 2001.
25. Klee GG, Schryver PG, Kisabeth RM. Analytical bias specifications based on the analysis of effects on performance of medical guidelines. *Scand J Clin Lab Invest* 1999;59:509-12.
26. Fraser CG. *Biological variation: from principles to practice*. AACCC Press, Washington DC, 2001.
27. Petersen HP, Fraser CG, Kallner A, Kenny D, eds. *Strategies to set global analytical quality specifications in laboratory medicine*. *Scand J Clin Lab invest* 1999;57:475-585.
28. Waise A, Plebani M. Which surrogate marker can be used to assess the effectiveness of the laboratory and its contribution to clinical outcome? *Ann Clin Biochem* 2001;38:589-95.
29. Dighe AS, Soderberg BL, Laposata M. Narrative interpretations for clinical laboratory evaluations. *Am J Clin Pathol* 2001;116(Suppl 1):S123-S128.
30. MacMillan DH, Soderberg BL, Laposata M. Regulations regarding reflexive testing and narrative interpretations in laboratory medicine. An overview. *Am J Clin Pathol* 2001;116(Suppl 1):S129-S132.
31. Kratz A, Soderberg BL, Szczepiorkowski ZM, Dighe AS, Versalovic J, Laposata M. The generation of narrative interpretations in laboratory medicine. A description of service-specific sign-out rounds. *Am J Clin Pathol* 2001;116(Suppl 1):S133-S140.