

L'utilizzo di note informative per gli esami di laboratorio: uno strumento per l'appropriatezza e per il risparmio di risorse nella Medicina di Laboratorio

Alessandro Camerotto, Francesco Carmignoto

Dipartimento di Patologia Clinica, Servizio di Medicina di Laboratorio, Ospedale S. Luca di Trecenta, Azienda ULSS n. 18, Rovigo

IL PROBLEMA E LE SUE DIMENSIONI

Il tema dell'appropriatezza in medicina appare un problema di crescente interesse per il Servizio Sanitario Nazionale e s'inserisce a pieno titolo all'interno del dibattito aperto sul come migliorare le prestazioni nel difficile equilibrio tra le necessità di tutelare la salute e la scarsità delle risorse disponibili (1).

L'argomento ha travalicato l'ambito della gestione sanitaria e ha ripercussioni importanti sul mondo politico e sulla società civile.

Anche le strutture di medicina di laboratorio sono coinvolte nella ricerca di riduzione dei costi, pur consumando sicuramente meno del 5% del budget complessivo della spesa sanitaria (2-3), a fronte della forte influenza su almeno il 70% delle diagnosi mediche (4).

Numerose sono le formule proposte per ridurre i costi dei laboratori (5):

- riduzione del costo per test, agendo sul contenimento dei costi per reagenti, materiali ed apparecchiature,
- migliore rapporto test/addetto con l'automazione di tutte le fasi operative,
- riduzione del personale con blocco del turn over,
- azioni strutturali quali i processi di consolidamento, con la chiusura o il drastico ridimensionamento dei piccoli laboratori,
- l'implementazione di Point of care testing (POCT) nei piccoli ospedali e sul territorio,
- l'avvio delle cosiddette *aree vaste* e l'attivazione di grandi laboratori automatizzati,
- regressione tariffaria e revisione delle tariffe

L'attenzione alla Qualità in tutti i suoi aspetti, volontariamente e tenacemente perseguita dalle strutture di Medicina di Laboratorio con il presidio dei processi gestionali ed operativi, con la definizione delle linee e gli ambiti di responsabilità, con la misura degli errori, con il controllo sistematico dei costi e delle prestazioni, in altre parole con la *perfetta* definizione del servizio ha, per ironia della sorte, posto l'organizzazione dei laboratori sul tavolo operatorio dei manager aziendali in modo così trasparente da facilitare, rispetto ad altre organizzazioni sanitarie, le "razionalizzazioni", i processi d'accorpamento, i tagli.

Tuttavia gran parte di questi processi di riorganizzazione sono ancora in una fase di studio o in via d'implementazione tra mille difficoltà e non vi è affatto evidenza che tutto questo poi possa condurre ad effettiva riduzione dei costi.

L'effetto della concentrazione della sede di produzione dell'esame in grandi laboratori, lontani dal contesto clinico nel quale si genera la richiesta, e la convinzione che l'automazione consenta la produzione di risultati affidabili senza difficoltà, potrebbero condurre ad una tale minore appropriatezza da vanificare le economie di scala.

In uno dei pochi studi su questo tema (6) che negli anni '90 aveva confrontato i costi di strutture di laboratorio con differenti carichi di lavoro negli ospedali veneti, si era

dimostrato che il costo per test risultava più basso nei laboratori di medie dimensioni, più elevato nei piccoli laboratori, ma cresceva ben di più nei laboratori di grandi dimensioni come Padova e Verona.

Nell'altro versante è già noto che l'esecuzione in POCT comporta costi da 5 a 10 volte superiori a quelli del laboratorio tradizionale (7).

In effetti questa tecnologia, nata per rispondere ad obiettive necessità cliniche quali la riduzione del tempo di risposta (TAT) o, come nel self testing, per migliorare la qualità di vita dei paziente che necessitano di controlli periodici, trova spesso una spinta molto forte da parte delle Direzioni Generali, non come risposta a necessità cliniche oggettive, bensì come scelta obbligata alla riduzione degli operatori e al fine di garantire i servizi d'urgenza non più effettuabili per mezzo di organizzazioni in guardia attiva o con l'istituto della pronta disponibilità.

Nel complesso è sensazione diffusa che queste dinamiche siano oramai *inevitabili* e rappresentino le uniche strategie praticabili.

In realtà la soluzione più razionale per la riduzione dei costi potrebbe essere la ricerca di migliore appropriatezza. Tuttavia gli strumenti sinora adottati sono stati solo parzialmente efficaci.

Per ottenere risultati significativi è necessario implementare soluzioni innovative e percorre strade non ancora esplorate nella Medicina di Laboratorio.

L'appropriatezza di un test di laboratorio è definibile come "la prescrizione di un esame il cui risultato permette al clinico di assumere o modificare una decisione e intraprendere un'azione utile al paziente" (8).

Ma la valutazione di effettiva aderenza a questa definizione è sicuramente difficile, anche se è indubbio che in alcuni settori si è raggiunta una buona condivisione sulle prestazioni effettivamente centrate sui bisogni clinici dei pazienti.

Una stima complessiva dell'inappropriatezza nell'ambito degli esami di laboratorio è stata ottenuta negli Stati Uniti (9) esaminando 45 articoli scientifici di cui 34 con criteri espliciti di appropriatezza.

I dati presenti in questi articoli evidenziano valori medi di inappropriatezza intorno al 40% rispetto agli esami totali, con punte del 96% come nel caso dei marcatori di danno miocardico. Altre esperienze arrivano a risultati simili (10-11), così come gli studi su test specifici quali gli anticorpi anti citoplasma dei neutrofili (ANCA) (12), i test microbiologici di grande utilizzo quali le urinocolture (13), i test coagulativi per la prescrizione ed il monitoraggio della terapia estroprogestinica (14) o su test rari come i così detti test esoterici (15-16).

Uno studio recente dimostra inoltre che i reparti richiedenti consultano al video terminale solo il 45% delle analisi urgenti e come la quota maggiore sia consultata con grave ritardo rispetto al momento dell'effettiva disponibilità del risultato (17).

Meno esaminata è la sottoutilizzazione dei test.

In effetti, anche se generalmente per scarsa appropriatezza intendiamo la sovrautilizzazione, l'altra faccia del problema è la non prescrizione di esami utili.

In uno studio spagnolo si è evidenziato che il 45.7 % delle richieste è inappropriato e di queste circa il 50% era dovuto a sottoutilizzo (18). Tassi simili sono riportati da altri studi che utilizzavano come indicatore di inappropriatezza la mancata prescrizione di test rispetto a quanto previsto dalle linee guida (19).

ESEMPI BASATI SU DATI REALI

Scopo di questo lavoro è di:

- Presentare alcuni esempi di probabile inappropriatezza e trasferire l'ordine di misura a livello nazionale, ai fini di misura del fenomeno in termini di numero di prestazioni e di impatto economico.
- Presentare una modalità innovativa di prescrizione che, affiancando ed integrando i tradizionali strumenti finora adottati, permetta di raggiungere l'obiettivo di una migliore appropriatezza ed una significativa riduzione dei costi complessivi.
- Portare in discussione se un'efficace azione sull'inappropriatezza rappresenti una modalità razionale ed etica per liberare le risorse dagli sprechi e di renderle disponibili per nuovi e migliori servizi sanitari.

Come materiale di studio per valutare l'entità del "fenomeno inappropriato" nel nostro Paese in termini di numerosità di prestazioni e costi abbiamo considerato il numero di dosaggi annuali di fibrinogeno e di fT3 degli utenti ricoverati ed ambulatoriali, ed il numero di determinazioni di D Dimero effettuati ad utenti ambulatoriali presso la nostra Azienda Sanitaria.

Si tratta di esami che possono essere considerati un esempio di test che, sulla base di considerazioni fisiopatologiche ed epidemiologiche, dovrebbero avere una richiesta molto ridotta o addirittura assente a livello ambulatoriale.

Il fibrinogeno

Il dosaggio di questa proteina della coagulazione è un esempio di test la cui utilità per la valutazione del rischio cardiovascolare non è dimostrata, nel singolo individuo, al fine di assumere o modificare decisioni in ambito diagnostico, prognostico, di monitoraggio e farmacologico.

In linea generale, affinché la relazione tra un fattore di rischio e una malattia possa rappresentare un valore aggiunto nella prevenzione primaria, secondaria o a fini diagnostici o farmacologici è necessario tradurre i risultati degli studi ad alta significatività statistica all'interno di strategie cliniche, e poter trasferire al *singolo* soggetto i risultati ottenuti da studi su popolazioni (20). Dovrebbe cioè essere possibile l'attribuzione di un rischio relativo o probabilità di malattia ad una *specifico persona*.

La conseguenza è la possibilità di effettuare un'efficace azione di prevenzione, come cambiamenti dello stile di vita, delle abitudini alimentari, o l'assunzione di farmaci.

Non sempre purtroppo questi obiettivi sono raggiunti.

La storia del fibrinogeno come fattore di rischio cardiovascolare inizia negli anni '80, quando studi su larga scala lo indicarono come fattore di rischio indipendente per malattia coronarica.

Numerosi studi prospettici avevano dimostrato che l'aumento di questa proteina aveva un significato predittivo per la malattia coronarica ischemica ed era correlato con la prevalenza di infarto del miocardio (21-23).

Fu subito evidente la difficoltà nella valutazione dei risultati legata alla standardizzazione tra i diversi metodi analitici (immunologico, Clauss, tempo di protrombina derivato) e agli aumenti del fibrinogeno in corso di flogosi.

La valutazione del rischio fu effettuata ricorrendo ai quartili e ai quintili della concentrazione dell'analita che però, essendo metodo e popolazione dipendenti, non permettevano di estendere i risultati di questi studi alla popolazione generale e, soprattutto, obbligavano ogni laboratorio a calcolare i propri valori decisionali.

Il Comitato Italiano per la Standardizzazione dei metodi in ematologia (CISMeL) nel 1995 propose un valore di 300 mg/dL con metodo di Clauss, non tanto come cut off, ma come "valore che deve essere guardato con prudenza clinica" (24). A distanza di 20 anni dalle prime evidenze, una recente linea guida messa a punto dalla British Society for Hematology (25), oltre a segnalare che, relativamente all'utilizzo del fibrinogeno come fattore di rischio di patologia cardiovascolare, il dosaggio immunologico sarebbe da preferire al dosaggio con metodo di Clauss, conclude affermando che in un *singolo paziente* l'interpretazione dei valori è spesso difficile. Nessun cut off infine è proposto nella linea guida inglese in quanto si parla di valori "al di sopra del range normale".

Non sorprende quindi che, nei più diffusi trattati di Medicina Interna, in cui è possibile reperire le conoscenze consolidate, non è proposto alcun livello decisionale (26) o ci si limita all'espressione "elevati livelli" (27).

In ogni caso non è noto se valori elevati di fibrinogeno possano semplicemente riflettere un processo infiammatorio *anche* extravasale piuttosto che un ruolo eziologico diretto nella malattia coronarica (27).

Considerato l'esiguo numero di laboratori italiani che dosano il fibrinogeno con metodo immunologico, la presenza di metodi diversi e l'assenza di un cut off definito, risulta evidente che le possibilità di decisione sul *singolo paziente* a fronte di un valore di fibrinogeno è estremamente aleatoria.

L'esclusione del fibrinogeno dalle matrici, come quelle tratte dalle European Treat-

ment Guidelines, che permettono di valutare il rischio cardiovascolare globale è probabilmente dovuto anche a queste incertezze (28-30).

Il dosaggio non è inoltre incluso nei criteri per la diagnosi della sindrome metabolica, una condizione che predispone ad un marcato rischio per malattie cardiovascolari (31).

Infine, ma non ultimo, a differenza di altri fattori di rischio quali elevati valori di colesterolo, trigliceridi, omocisteina, glicemia, pressione arteriosa, per l'iperfibrinogenemia non esiste una terapia efficace.

Nonostante ciò è esperienza comune che il test è spesso incluso dai medici curanti come indicatore di rischio, anche se non è noto quale ricaduta abbia questa determinazione sull'outcome del paziente.

Il fibrinogeno rientra anche nella tipologia di test in cui è dimostrata ridondanza e/o minor efficacia in determinate condizioni cliniche rispetto ad altri esami. E' il caso della prescrizione dell'esame nella valutazione e nel monitoraggio della flogosi.

Il fibrinogeno è meno sensibile rispetto ad altri test ed aumenta al massimo di tre volte rispetto al valore basale in caso di infiammazione, mentre la Proteina C Reattiva (PCR) può raggiungere un livello di 1000 volte più elevato (32). Inoltre la PCR, avendo un'emivita più bassa, permette un più accurato monitoraggio dell'andamento della flogosi.

Lo scarso utilizzo della PCR come indicatore di flogosi è un buon esempio di inapproprietezza per sottoutilizzo di un test utile.

Anche sul lato delle trombofilie, definite comunemente come le anomalie familiari o acquisite del meccanismo emostatico in grado di provocare trombosi (33), l'utilità del dosaggio della proteina presenta delle perplessità, ed in effetti il fibrinogeno è stato incluso tra i test "che non influenzano la gestione clinica del paziente" (34)

Il dosaggio del fibrinogeno trova pertanto sicure indicazioni solo in patologie rare quali la coagulazione intravascolare disseminata acuta (CID), l'ipofibrinogenemia, l'afibrinogenemia e le disfibrinogenemie (35). Queste indicazioni trovano giustificazione pressoché esclusiva in ambito ospedaliero.

Il D Dimero

In letteratura è del tutto condivisa l'indicazione della prescrizione del dosaggio del D Dimero per l'esclusione di sospetto tromboembolismo venoso (trombosi venosa profonda ed embolia polmonare) (36-37).

Considerata la scarsa specificità del test, esso non trova nessun'altra indicazione e, soprattutto, nessuna modificazione del comportamento clinico può essere assunta a fronte di una concentrazione elevata, se non l'induzione di altri esami strumentali. Il significato clinico del test si esplica solamente come valore predittivo negativo.

Il dosaggio del D Dimero pertanto, per la tipologia delle patologie per le quali trova indicazione e per le decisioni cliniche conseguenti al risultato, può essere richiesto appropriatamente solo nei pazienti ricoverati e/o del Pronto Soccorso.

L'FT3

Nell'ambito dello screening delle tireopatie la maggior parte delle recenti linee guida indica quali test utili il solo TSH, o l'associazione TSH ed FT4 (38-39). Nonostante le indicazioni ormai consolidate (40) di effettuare il dosaggio del FT3 come test di II° livello o di approfondimento, l'esperienza ne evidenzia la scarsa applicazione.

La situazione logistica ed organizzativa dei laboratori della provincia di Rovigo ci ha permesso di valutare l'impatto economico dell'inappropriatezza.

Infatti, poiché nella nostra realtà meno del 5% dei test di laboratorio sono effettuati da strutture private, possiamo ragionevolmente ritenere che i test effettuati dal laboratorio rappresentino il numero totale di test eseguiti per i 170.348 residenti nella nostra Azienda Socio Sanitaria al 01.01.03.

Questo ci ha permesso una proiezione, se pur approssimativa, dei dati a livello nazionale (57 milioni di abitanti).

Il numero di dosaggi di fibrinogeno della nostra azienda nel 2002 è stato di n. 35.368. La proiezione a livello nazionale è di n. 11.834.456 test.

Il numero di dosaggi di D Dimero di utenti ambulatoriali è stato di n. 470 con una proiezione di n. 157.266 test.

Il numero di dosaggi per fT3 è stato di n. 14.400 con una proiezione di n. 4.818.371

Appare alquanto probabile quindi che il numero di test inappropriati sia nell'ordine dei milioni.

Volendo quantizzare a livello economico, se pur approssimativamente - è noto che i costi complessivi di laboratorio, inclusi i costi generali dell'istituzione, rappresentano l'80-85 % del valore tariffario (41) - utilizzando il Tariffario Regionale Veneto, si arriva a costi di euro 31.361.308 per il fibrinogeno, di euro 62.638.823 per fT3 e di euro 1.336.761 per D Dimero. E' evidente che a questi costi bisognerebbe sottrarre la percentuale di richieste in cui questi test erano effettivamente necessari, percentuale che in ogni caso, come abbiamo già sottolineato, dovrebbe essere poco significativa.

Le cifre indicate, di per sé rilevanti, in realtà non tengono conto dei costi per test ripetuti e prestazioni sanitarie aggiuntive conseguenti agli inevitabili risultati falsi positivi di queste prestazioni inappropriate: come è noto, la probabilità che un soggetto sano sia classificato al di fuori degli intervalli di riferimento cresce in maniera esponenziale con il numero di analisi richieste, ed innesca un meccanismo a cascata, la così detta sindrome di Ulisse che, oltre a comportare apprensione nel paziente (42), costringe alla ripetizione del test e/o all'effettuazione di esami di approfondimento che spesso risultano estremamente costosi (43).

In effetti, gli ambiti della diagnostica di laboratorio in cui è presente il fenomeno sono numerosi: esempi di test assimilabili al fibrinogeno in cui l'utilità clinica, nel singolo individuo, non è dimostrata, sono la PCR e gli antigeni associati al tumore. La storia della PCR come fattore di rischio cardiovascolare ricorda in molti aspetti quella del fibrinogeno e potrebbe dividerne anche il destino. In questi ultimi anni, l'aumento della sensibilità analitica nel dosaggio della proteina, passata da 3.0 mg/L a 0.15 mg/L (44), ha contribuito a portare evidenze sulla implicazione dell'infiammazione nella storia biologica della malattia coronarica. Studi condotti su soggetti di entrambi i sessi apparentemente sani hanno evidenziato che i soggetti collocati nei quantili superiori di più alta concentrazione di proteina hanno un aumento statisticamente significativo del rischio di malattia cardiovascolare rispetto ai soggetti che si collocano nei quantili inferiori (45-46). Purtroppo le difficoltà nella definizione di un cut off, le incertezze sul nesso fisiopatologico che lega elevati valori di PCR ad un aumentato rischio cardiovascolare (26) e, considerato l'alto coefficiente di variazione biologica, i dubbi sulle modalità di esclusione dei soggetti con infiammazione cronica, non permettono di dimostrare la concreta utilità del suo dosaggio nel singolo soggetto (47-49). Gli indicatori di flogosi e la PCR sono indubbiamente utili nel dimostrare l'implicazione dell'infiammazione nello sviluppo della placca aterosclerotica, ma il loro ruolo è principalmente quello di essere strumenti per la ricerca mentre esistono ancora perplessità sul reale valore clinico (50). I più frequenti antigeni associati al tumore, comunemente indicati come marker tumorali, trovano indicazione alla prescrizione, considerata la loro specificità, sensibilità e la prevalenza nella popolazione della patologia neoplastica, solo per la valutazione di estensione, la risposta al trattamento ed il riconoscimento precoce della progressione (ricidiva) e non, come invece accade, per la diagnosi iniziale (51-52). A questa indicazione generale fanno eccezione delle specifiche situazioni delle quali la più nota è il dosaggio dell'Antigene Prostatico Specifico (53). Utilizzando un approccio analogo al fibrinogeno, sono richieste non appropriate per flogosi i dosaggi delle proteine della fase acuta quali l' α_1 antitripsina (54), l'aptoglobina (55) e l' α_1 glicoproteina acida (56). Esempi di test, come descritto per il D Dimero, la cui inappropriata prescrizione è praticamente sempre dimostrabile qualora prescritti dal medico di famiglia ed eseguiti in ambito ambulatoriale sono i marker di danno cardiaco Troponina e Mioglobina (57). Casi di inappropriata prescrizione di test di II° livello, come per l'fT3, sono rappresentati dagli autoanticorpi anti-antigeni nucleari specifici (ENA) per i quali le linee guida consigliano la determinazione solo in caso di positività degli autoanticorpi anti-nucleo (ANA), o in caso di negatività degli stessi, in presenza di un consistente sospetto clinico di Malattia Autoimmune Sistemica (58-59). Un altro ambito di test in cui è constatabile inappropriata prescrizione è rappresentato da quegli esami la cui prescrizione è razionale solo per una determinata patologia. Ad esempio l'aptoglobina è una proteina che diminuisce caratteristicamente nelle anemie emolitiche (55). Pur essendo una proteina della fase acuta, per la diagnosi e monitoraggio della flogosi presenta tutte le limitazioni descritte per il fibrinogeno. Lo stesso ragionamento è applicabile per l' α_1 antitripsina. Per quest'ultima proteina l'indicazione alla prescrizione è solo il sospetto di carenza congenita che può provocare rare patologie, quali ad esempio patologie epatiche e l'enfisema polmonare giovanile (54).

E' evidente che i tre test sui quali si è fondata la ricerca sono solo degli indicatori che abbiamo ritenuto particolarmente rappresentativi di inappropriatezza e che abbiamo selezionato dai 353 test attualmente presenti nella Carta dei Servizi del Laboratorio.

Questa lista di esempi ovviamente potrebbe essere lunghissima e comprendere praticamente tutti gli ambiti della diagnostica.

D'altro canto la velocità di innovazione sempre più spinta in ambito diagnostico e l'offerta sempre più ampia non può che *favorire* l'inappropriatezza.

Se, come abbiamo evidenziato, è così diffusa nei confronti di test che potremo ormai definire storici, non possiamo che prefigurarci scenari peggiori per esami di recente introduzione e di elevata complessità quali i test per biologia molecolare, genomica e proteomica.

Per comprendere in concreto cosa rappresentino le cifre sopra riportate, è opportuno considerare che il Servizio di Medicina di Laboratorio della nostra Azienda, con volumi annui di prestazioni pari a 2.500.000 test, ha costi per reattivi, materiali e noleggio attrezzature di euro 2.380.000.

In pratica raggiungendo l'obiettivo di appropriatezza di prescrizione, a livello nazionale, per il solo fibrinogeno, è possibile risparmiare una spesa pari al costo dei materiali per 13 laboratori di medio/grandi dimensioni.

A fronte di queste evidenze diviene veramente importante la ricerca di soluzioni efficaci.

Gli strumenti finora utilizzati per raggiungere l'obiettivo dell'appropriatezza o, più ragionevolmente, per raggiungere un *accettabile* livello, sono fondamentalmente di due tipi:

1. normative cogenti che indirizzano il Medico verso comportamenti stabiliti dalle leggi.
2. aumento della cultura medica nell'ambito della Evidence Based Medicine (EBM), in modo che il professionista prescriva con appropriatezza seppure nel rispetto della libera decisione;

POSSIBILI INTERVENTI

Norme cogenti: la legislazione italiana

Nell'ambito delle normative cogenti, il tema dell'appropriatezza è presente nei D. Lgs. 502/92 e 229/99. Il DM 06.03.1995, pubblicato nella GU 87 del 13.04.1995 e successivi aggiornamenti

-Aggiornamento del DM 14.04.1984 recante "Protocollo di accesso agli esami di laboratorio e di diagnostica strumentale per le donne in stato di gravidanza e a tutela della maternità responsabile"- stabilisce quali test sono esonerati dalla partecipazione alla spesa in rapporto al periodo gestazionale.

Il D.Lgs n. 124 del 29.04.1998 e il DM n. 329 del 28.05.1999 e successivi aggiornamenti

individua le malattie croniche ed i test per i quali non sono previsti una partecipazione alla spesa. Con la definizione di queste prestazioni si è in effetti cercata una migliore appropriatezza in relazione alla gravidanza o nei casi di specifiche patologie.

Infine, l'art. 35 della legge n. 449 del 27.12.1997 ha cercato di limitare genericamente la domanda di esami di laboratorio ponendo un tetto per ricetta di massimo 8 prestazioni.

Quest'ultimo provvedimento amministrativo più che ad una razionalizzazione della richiesta potrebbe condurre ad un razionamento della stessa, con le possibili ricadute in ambito di inappropriatezza per sottoutilizzo di test utili.

Strumenti non cogenti

Le fonti di informazioni usate dai medici per l'aggiornamento scientifico e per un orientamento decisionale basato sull'evidenza scientifica sono numerose: trattati "Evidence Based", rassegne sistematiche, riassunti delle revisioni sistematiche tascabili, Internet, giornali medici, trattati, attività formativa come corsi e convegni, promozioni di aziende di diagnostici, personale di aziende diagnostiche, mass media, informazioni e rapporti con i colleghi.

Tuttavia anche il medico più coscienzioso, che dedica tempo ed energie all'aggiornamento e alla formazione continua, può trovarsi in difficoltà nella scelta degli esami di laboratorio più appropriati.

Le evidenze personali ed i valori di inappropriata sopra ricordati (9-19) e importanti studi sistematici sull'utilizzo delle linee guida (60-63), portano a concludere che gli approcci fin qui seguiti non hanno condotto ai risultati sperati e non hanno modificato sostanzialmente il modo di agire dei medici (64).

In particolare le linee guida hanno dimostrato solo una parziale efficacia.

I motivi potrebbero essere così riassunti:

1. le linee guida non sono conosciute da una parte della classe medica per difficoltà di disseminazione o inadeguatezza degli strumenti per promuoverle;

2. sono conosciute ma non applicate o applicate solo parzialmente. Ciò potrebbe essere dovuto:

a) al convincimento che esse rivestono un carattere generale non sempre applicabile al singolo paziente;

b) alla difficoltà di modificare i comportamenti dei medici anche a fronte di linee guida sufficientemente evidenti ed autorevoli (65)

c) ad una progressiva deriva nel tempo delle conoscenze scientifiche e dei contenuti pratici con il ritorno a consuetudini e comportamenti stereotipati (ad esempio l'abbinamento automatico di PT & aPTT, AST & ALT, o fT3&fT4&TSH etc.);

d) ad una forma di rivendicazione di autonomia o di vivacità intellettuale o al timore di perdere l'autonomia decisionale;

e) alla percezione che la spinta al cambiamento sia dettata quasi esclusivamente da ragioni economiche e non dalla qualità dell'assistenza.

3. Possono essere causa di aumento della richiesta se pedissequamente applicate.

4. Richiedono un'azione di formazione che deve continuare indefinitamente per il turnover fisiologico degli staff e per le revisioni continue delle stesse.

Indicatori indiretti di scarsa applicazione delle linee guida possono essere considerati i comportamenti riconducibili a quella che è stata chiamata la "Medicina Difensiva", la richiesta cioè di prestazioni sanitarie e di esami di laboratorio non necessari, al fine di evitare l'accusa di *non aver fatto tutto il possibile*.

In altri termini si tratta di esami eseguiti non nell'interesse del paziente, ma nell'interesse del medico (66). L'osservanza e utilizzo delle linee guida, potrebbe ridurre questi comportamenti poiché, pur non potendo assicurare la copertura medico legale o minore responsabilità, rappresentano di certo una garanzia di correttezza di un comportamento condiviso dalla scienza medica (67-68).

Altri approcci per una maggiore appropriatezza, adottati fin dagli anni '60, sono stati l'utilizzo di protocolli o profili di ingresso e, più recentemente, l'utilizzo di formati di moduli di richiesta orientato per problemi; il dibattito sulla reale utilità di queste strategie è ancora aperto (69-70) e, in ogni caso, sono utilizzabili prevalentemente in ambito ospedaliero.

Altri indirizzi più recenti: l'utilizzo di reflex testing (cioè un percorso diagnostico guidato da algoritmi precostituiti) o di reflective testing (percorsi diagnostici basati su un ragionamento complesso da parte di un medico di laboratorio), o meccanismi di filtro della richiesta da parte di operatori esperti a fronte di un quesito diagnostico, hanno il loro punto debole nella difficoltà di capillare disseminazione, e nella necessità di condivisione e collaborazione del medico richiedente che non sempre è disponibile a *delegare* nel processo diagnostico (71).

L'utilizzo di sistemi esperti al letto del paziente per mezzo di Personal Computer con possibilità di applicazione istantanea di aspetti complessi quali ad esempio il teorema di Bayes sono sicuramente auspicabili (72) e teoricamente inoppugnabili, ma ancora difficilmente applicabili nella pratica quotidiana.

Anche i "programmi educativi" per lo staff clinico, quali l'audit clinico, potrebbero condurre a risultati positivi (73). Ma se l'obiettivo è il raggiungimento di risultati rilevanti e costanti nel tempo esso rivela dei limiti intrinseci: l'audit infatti dovrebbe essere effettuato in modo sistematico nei reparti ospedalieri e con tempistiche pianificate, richiede nella conduzione un forte rigore metodologico da parte di operatori esperti e opportunamente formati, deve trovare un terreno di forte motivazione tra tutto il personale interessato e richiede infine un sostegno indefinito nel tempo da parte delle Direzioni. E'

in ogni caso difficilmente trasferibile al di fuori dell'ambito ospedaliero.

Legare infine il miglioramento dell'appropriatezza a meccanismi economici di budgeting appare una strategia dettata dall'economia piuttosto che dalla medicina e come tale difficilmente accettabile dai clinici (74).

Considerato che l'efficacia di tutte queste strategie è fortemente messa in discussione in letteratura, confortati anche dalla nostra esperienza, abbiamo pubblicato recentemente su *Mecosan*, una rivista di management ed economia sanitaria (GERGAS/Università Bocconi, Milano), una proposta con esempi di concreta applicazione (75). Essa si riferisce alla possibilità di introdurre una modalità di informazione sui test di laboratorio che risulti:

- omogenea per tutto il territorio nazionale,
- applicabile in ambito intra ed extra ospedaliero,
- utile nella pratica quotidiana,
- scientificamente validata,
- di immediata consultazione,
- idonea per assumere decisioni,
- utilizzabile nei confronti sia del sovrautilizzo, sia del sottoutilizzo di test.

Abbiamo in effetti posto in discussione se l'obiettivo di migliore appropriatezza non possa essere raggiunto con approcci legislativi e strumenti informativi differenti rispetto a quelli tradizionalmente utilizzati. L'idea, in generale, è quella di introdurre norme esplicite e trasparenti che permettano di disseminare efficacemente le informazioni e di circoscrivere la prescrivibilità anche ai fini della rimborsabilità.

Si tratta nel concreto di definire specifiche note che indirizzino sulla prescrizione dei test, come avviene nel caso delle note dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), ex note CUF, per la farmaceutica.

Nell'ambito della prescrizione farmaceutica in Italia, così come in altri paesi europei quali la Francia (Referances Medicales Opposables: RMO), accanto ad un'intensa opera di informazione e formazione medica -come ad esempio la pubblicazione di Clinical Evidence promossa dal Ministero della Salute (76) - sono state introdotte specifiche normative relative alla rimborsabilità del farmaco. Le note sono state introdotte dalla Commissione Unica del Farmaco (CUF) nel 1994 con la stesura del nuovo Prontuario e la riclassificazione del farmaco in fasce. In particolare, la gratuità di alcuni farmaci di classe A è stata vincolata all'adozione di una nota e alla sua sottoscrizione da parte del medico al momento della prescrizione. Se in un primo momento l'obiettivo è stato quello di contenere la spesa farmaceutica, con il tempo l'evoluzione nei contenuti e nelle finalità delle note ha configurato l'obiettivo principale nello sforzo di razionalizzare la prescrizione, introducendo il principio che ogni problema terapeutico va risolto con gli strumenti dimostratisi più efficaci. A 11 anni dalla loro introduzione il Ministero della Salute (77) conferma l'opportunità e l'efficacia di uno strumento come le note, pur ribadendo la necessità di non abbandonare l'implementazione di percorsi diagnostici e terapeutici accurati.

Esempi concreti di formulazione delle note nella prescrizione di test di laboratorio potrebbero essere:

Fibrinogeno: prescrivibile solo in ambito ospedaliero. Non prescrivibile per la valutazione del rischio cardiovascolare e per diagnosi e monitoraggio dell'infiammazione.

FT3: non prescrivibile per lo screening delle tireopatie.

D Dimero: prescrivibile solo in ambito ospedaliero. Utile solo per l'esclusione della trombosi venosa profonda e dell'embolia polmonare.

ENA: prescrivibile dopo la determinazione degli ANA (con risultato positivo) o in presenza di un consistente sospetto clinico di Malattia Autoimmune Sistemica (MAIS).

Troponina: non prescrivibile a livello ambulatoriale, prescrivibile solo in ambito ospedaliero.

Aptoglobina: Test specifico per anemia emolitica. Non prescrivibile per diagnosi e monitoraggio dell'infiammazione.

Proteina C Reattiva: Non prescrivibile per la valutazione del rischio cardiovascolare.

Sono solo alcuni esempi per una proposta di un modello metodologico, basato sull'EBM (78) e che naturalmente non hanno lo scopo di affrontare tutte le problematiche cliniche e fisiopatologiche dei test cui fanno riferimento, aspetti che sono lasciati alla

competenza delle Società Scientifiche e degli specialisti in materia.

VANTAGGI MEDICI E SOCIO-ECONOMICI

Gli strumenti per raggiungere la massima appropriatezza (la normativa in essere, le linee guida, i protocolli, i tradizionali percorsi formativi, ecc.) hanno dimostrato un'efficacia quanto meno parziale.

Le conseguenze di quest'insuccesso ricadono soprattutto sui pazienti.

A fronte di test inappropriati possono essere intraprese decisioni o *non decisioni* altrettanto inappropriate e, in presenza di risorse limitate, possono essere ridotte *anche* prestazioni e servizi utili.

Lo smantellamento progressivo dei laboratori di piccole/medie dimensioni, strutture spesso certificate e/o accreditate e con alti livelli di qualità ed efficienza, nasce anche come tentativo di recupero di risorse economiche.

Ecco che allora una migliore appropriatezza assume connotati diversi da quelli finora raffigurati e rappresenta una modalità razionale ed etica di recupero di risorse senza sottrarle a servizi utili ed efficaci.

La concentrazione della diagnostica in grandi laboratori con esecuzione di decine di migliaia di esami al giorno non è efficace per una migliore cura del paziente, ma nemmeno per un effettivo risparmio di risorse. La conseguente riduzione di laureati e tecnici avrebbe solo l'effetto di minare quella concezione della diagnostica che considera il laboratorio un servizio che trova nella produzione di un referto "clinico" la sua missione, evitando invece di fornire numeri di dubbia utilità.

La centralità del referto che emerge chiaramente dalle norme di accreditamento di eccellenza dei laboratori (ISO 15189 e CPA) impatta fortemente nei processi di miglioramento dell'appropriatezza e dell'efficacia.

Un referto interpretato con commenti diagnostici trasforma i risultati in informazioni: la presenza in esso di commenti, note informative e suggerimenti permette al clinico di ottenere quelle informazioni che gli consentono di interpretare i risultati al fine di assumere o modificare decisioni in ambito prognostico, diagnostico e terapeutico.

Non vi sono dubbi che la robotica, l'informatica e l'ottimizzazione dei processi portano ad una standardizzazione dei flussi operativi con risparmio di tempo e ad una riduzione delle risorse umane.

Ma per ottenere un referto commentato di *una specifica persona*, in cui un medico di Laboratorio può formulare una diagnosi, un commento interpretativo, un consiglio terapeutico o consigliare l'esecuzione di esami di approfondimento è necessario, pur utilizzando sistemi esperti di validazione, la presenza di personale competente con un adeguato tempo/referto da dedicare.

La delocalizzazione degli esami, con l'aumento del rapporto test/operatori e la difficoltà di un rapporto diretto di consulenza tra il clinico ed un professionista esperto del laboratorio renderà sempre più difficile la produzione di referti efficaci.

In ultima analisi si otterrebbe una lettura riduzionista della Medicina di Laboratorio, produttrice di numeri e non di informazioni cliniche.

Queste dinamiche non sono *inevitabili e necessarie*.

Il recupero di risorse dalle sacche enormi di inappropriatezza, di cui abbiamo fornito solo alcuni esempi, può essere il volano per una riorganizzazione complessiva dei Servizi di Laboratorio che raggiunga l'obiettivo di un'ottimizzazione delle gestioni e delle organizzazioni senza penalizzare l'efficacia clinica.

La proposta dell'adozione di informazioni sui test che ne limitino la prescrivibilità può concorrere al raggiungimento di questi risultati e offre indubbi vantaggi per tutti gli attori coinvolti: il medico curante che prescrive e valuta i risultati, i Servizi di Medicina di Laboratorio che effettuano i test, il SSN che mette a disposizione le risorse ed il paziente/utente per il quale questi attori prestano la loro opera.

Vantaggi per i medici curanti:

- La nota è un'informazione che orienta il clinico verso i test più efficaci, uno strumento di orientamento nell'enorme e incontrollabile offerta, talora fuorviante o frutto di tendenze scientifiche non ancora sufficientemente validate.

In effetti può risultare difficile e complesso discriminare tra un'informazione tratta *semplicemente* da studi primari per quanto ben condotti e le raccomandazioni provenienti dalle linee guida formalmente approvate, frutto di una sintesi di revisioni sistematiche della letteratura.

- Permette una applicazione rapida e omogenea delle conoscenze: è noto che passano molti anni prima che le nuove conoscenze portate da trial randomizzati controllati siano incorporate, peraltro con molta variabilità applicativa, nella pratica corrente (79).

-Consente un rapporto con il paziente svincolato da pressioni prescrittive.

-E' uno stimolo culturale per arricchire le proprie conoscenze.

-La nota può essere considerata a tutti gli effetti una linea guida con tutti i vantaggi conseguenti all'applicazione della stessa come, ad esempio, la riduzione di comportamenti riconducibili alla "Medicina Difensiva".

- La nota non limita la libertà di prescrizione, fatto salva la necessità, ai fini del rimborso da parte del SSN, di rientrare nei requisiti di appropriatezza.

Vantaggi per i pazienti/utenti:

- Garanzie di una prescrizione adeguata e appropriata alle loro necessità cliniche: il paziente/utente è spesso considerato un *cliente* del SSN. Questa definizione non è propriamente calzante in quanto il paziente/utente, possedendo scarse conoscenze in ambito medico, non è effettivamente libero nella scelta: se lo è in qualche modo nella scelta del medico o della struttura nella quale farsi curare, non lo è certamente nella prescrizione diagnostica. La presenza della nota, in questo contesto, offre maggiori garanzie di appropriatezza della richiesta e di utilizzazione clinica dei risultati.

- Minori costi sostenuti per ticket.

Vantaggi per i Laboratori:

- Migliore utilizzo delle risorse, orientandole verso assetti organizzativi e tecnologie di comprovata utilità in grado di fornire un servizio meglio orientato all'outcome clinico. E' questa probabilmente la vera sfida della Medicina di Laboratorio.

Vantaggi per il SSN:

- Minori costi complessivi dei Laboratori (reattivi, tecnologie e risorse umane) e pianificazione più razionale degli aspetti organizzativo/gestionali.
- Minori costi complessivi per prestazioni aggiuntive indotte dall'inappropriatezza della richiesta.

La proposta di specifiche *note*, che configurino per gli esami di laboratorio un'impostazione simile alle note AIFA per il farmaco, è il tentativo di fornire un ulteriore strumento da sperimentare - integrandolo con le tradizionali strategie sinora adottate - per il raggiungimento di una migliore appropriatezza.

Gli esempi forniti nel lavoro cercano di configurare una modalità di concreta realizzazione.

D'altra parte non dovrebbero esserci dubbi che il SSN debba assumere a proprio carico la spesa, *anche* per i test diagnostici, solo quando vi sia evidenza dell'utilità nella gestione clinica per il singolo paziente e la possibilità per il medico di assumere o modificare decisioni a fronte del risultato.

In caso di incertezze pertanto il SSN non dovrebbe assumersene il carico.

Forse non sarà possibile affrontare in tempi rapidi il problema per tutti i test a disposizione del medico curante, nei quali le *note* potrebbero essere utili ed efficaci. Appare comunque possibile trovare consenso e concreta applicabilità per un ridotto numero di test e prevedere ad un successivo ampliamento nel corso di tempi pianificati. Dovrà naturalmente essere prevista una revisione continua delle note in presenza di nuove e significative evidenze scientifiche.

E' questa una soluzione a nostro avviso praticabile e con costi relativamente modesti, ampiamente giustificati dai benefici per tutti i soggetti coinvolti, i pazienti, i medici ed il Servizio Sanitario Nazionale.

BIBLIOGRAFIA

1. Marini MG. Economia e salute: un equilibrio possibile. Riv Med Lab- JLM 2004; Vol. 5, N.2: 64-5.
2. Lock RJ. Rational requesting or rationing testing? J Clin Pathol 2004; 57: 21-2.
3. The role of the private sector in the NHS. Paragraph 141. <http://www.parliament.the-stationary-office>.
4. Laposata M. Patient-specific narrative interpretations of complex clinical laboratory evaluations: who is competent to provide them? Clin Chem 2004; 50:471-2.
5. Plebani M. La riorganizzazione dei laboratori clinici: accorpamenti ed aree vaste. Biochim Clin. 2004; Vol 28, N. 2: 280-85.
6. Carmignoto F, Biasio GF, Fiscon F. Costi degli esami di laboratorio ed economie di scala. Riv Med Lab- JLM 1997; Vol. 5, N.3: 237-242.
7. Lee-Lewandrowski E, Corboy D, Lewandrowski K, Sinclair J, McDermot S, benzer TI. Implementation of point-of-care satellite laboratory in the emergency department of an academic medical center. Arch Pathol Lab Med 2003; 127: 456-60.
8. Brice CP. Evidence-based Laboratory Medicine: supporting decision-making. Clin Chem 2000; 46:1041-50.
9. Van Walraven C, Naylor CD. Do we know what inappropriate laboratory utilization is? A systematic review of laboratory clinical audits. JAMA 1998; 280: 550-8.
10. Rogic D, Cvoricsec D, Stavljenic-Rukavina A. Rational utilization of laboratory diagnosis. Lijec Vjesn 2002;124: 161-4.
11. Hindmarsh JT, Lyon AW. Strategies to promote rational clinical chemistry test utilization Clin Biochem 1996; 29:291-9.
12. Sinclair D, Saas M, Stevens J. The effect of a symptom related "gating policy" on ANCA requests in routine clinical practice. J Clin Pathol 2004; 57: 131-4.
13. Currie ML, Mitz L, Raasch CS, Greenbaum LA. Follow-up urine cultures and fever in children with urinary tract infection. Arch Pediatr Adolesc Med 2003;157:1237-40.
14. Camerotto A, Fabbri F, Giroto MA, De Toffoli A. Contraccezione estro-progestinica., Federazione Medica 1994; settembre:16-18.
15. Weiss RL. Effectively managing your reference laboratory relationship. Clin Leadersh Manag Rev 2003;17: 325-7.
16. Pradella M. Appropriata diagnostica: una competenza medica. Riv Med Lab- JLM 2004, Vol. 5, N.2: 86-91.
17. Kilpatrick ES, Holding S. Use of computer terminals on wards to access emergency test results: a retrospective study. BMJ 2001; 322: 1101-3.
18. Castellvi-Boada JM, Castells-Oliveres X. Appropriateness of physicians' requests of laboratory examinations in Primary Health Care: an over- and under- utilization study. Clin Chem Lab Med 1999;37:65-9.
19. McAlister FA, Koon KT, Lewanczuk RZ, Wells G, Montagne TJ. Contemporary practice patterns in the management of newly diagnosed hypertension. Can Med Assoc J 1997; 157:23-30.
20. Sebastiàn-Gàmbaro ME, Liròn-Hernandez FJ, Fuentes-Ardieux X. Intra- and inter-individual biological variability data bank. Eur J Clin Chem Clin Biochem 1997; 35: 845-52.
21. Stone MC, Thorpe JM. Plasma fibrinogen-a major coronary risk factor. J R Coll Gen Pract 1985; 35: 565-9.
22. Handa K, Kono S, Saku K, Sasaki J, Kawano T, Sasaki Y, et al. Plasma fibrinogen levels as an independent indicator of severity of coronary atherosclerosis. Atherosclerosis 1989;77:209-13.
23. Wilhelmens L, Svardsudd K, Korsan H, Larsoon B, Welin L, Tibblin G. Fibrinogen as risk for stroke and myocardial infarction. N Engl J Med 1984; 311: .501-5.
24. Sprovieri G, Lippi U, Graziani MS, Catapano A, Gaddia A, Manzato E. Documenti CISMEL. Linee guida per la diagnosi di laboratorio delle dislipidemie. Riv Med Lab - JLM 1995, 2: pag.173-8.
25. www.bcshguidelines.com
26. Arteriosclerosi. In Beers MH, Berkow R, Bogin R, Fletcher A. Merck Manual IV° ed. Italiana . Medicom Italia Editore, Milano 2000; Sezione 16:1775-79.
27. Peter Libby. Prevenzione e trattamento dell'aterosclerosi. in Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL Longo DL, Jameson JL. Harrison Principi di Medicina Interna XV° ed McGraw-Hill Editore. Milano 2002; Cap. 242: 1610-161.
28. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J et al. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Eur Heart J 2003;24: 1610-10.
29. <http://www.chd-taskforce.com>
30. <http://www.cuore.iss.it/val-rischio/carte-rischio.htm>

31. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285 (19):2486-97.
32. Hart W. C-reactive protein: the best laboratory indicator for monitoring disease activity. *Clev Clin J Med* 1989; 56: 126-30.
33. van den Belt AGM. Familiar thrombophilia. A review analysis. *Cin Appl Thromb Hemost* 1996; 2: 227-36
34. Lippi G. Dalle trombosi idiopatiche allo screening per trombofilia: un enigma ancora irrisolto. *Riv Med Lab - JLM* 2000; Vol. 1 N. 3: 5-9.
35. Harvey R, Gralnick R. Alterazioni congenite del fibrinogeno in William WJ, Beutler E, Erslev AJ, Lichtamn MA. *Ematologia Milano* 1991, McGraw-Hill Libri Italia srl, cap.154:520-36.
36. van der Graaf F, van den Borne H, van der Kolk M, de Wild PJ, Janssen GWT, van Uum SHM. Exclusion of deep venous thrombosis with D-Dimer testing - Comparison of 13 D-Dimer methods in 99 outpatients suspected of deep venous thrombosis using veno graphy as reference standard. *Thromb Haemost* 2000; 83: 91-8.
37. Legnani C, Palareti G, Prisco D. Proposta di linee guida per l'uso del D Dimero. *Riv Med Lab- JLM* 2003; 4: 77-80.
38. Orunesu E., Morbelli S, Pesce G, Bagnasco M. Linee guida per la diagnosi ed il monitoraggio delle tireopatie. *Riv Med Lab* 2001- JLM ,2: pag. 36-41.
39. National Academy of Clinical Biochemistry: "Laboratory Support for the Diagnosis and Monitoring of Thyroid Disease" (2000) www.nacb.org.
40. Dorizzi RM, Plebani M, Caputo M, Castello R, Furlani L et al. Documenti CISMEL. Linee guida per la diagnostica della patologia tiroidea. *Riv Med Lab - JLM* 1996; 3: 260-5.
41. Marzioli G, Mazzoni C. Come ti ottimizzo i costi di un laboratorio di analisi. *Sole 24 Ore Sanità* 2004; 10 (16-22 marzo):26-7
42. Koivumaa-Honkanen H, Honkanen R, Viinamaki H, Heikkila K, Kaprio J, Koskenvuo M. Self-reported life satisfaction and 20-year mortality in healthy Finish adults. *Am J Epidemiol* 2000;152: 983-91.
43. Rang M. The Ulysses syndrome. *Can Med Assoc J* 1972;160: 122-3.
44. Rifai N, Tracy RP, Ridker PM. Clinical Efficacy of an Automated High-Sensitivity C-Reactive Protein Assay. *Clin Chem* 1999;45: 2136-41.
45. Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN, for the MRFIT Research Group. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. *Am J Epidemiol* 1996;114: 537-47.
46. Ridker PM, Cushman C, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, Aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336: 973-9.
47. Koenig W. C-reactive protein and cardiovascular risk: has the time come for screening the general population? *Clin Chem* 2001; 47: 9-10.
48. Mosca L. C-Reactive Protein- To screen or not to screen? *N Engl J Med* 2002; 347: 1615-7.
49. Camerotto A, De Toni S, Furin MT, Carmignoto F. Proteina C reattiva e rischio cardiovascolare: quali strategie sul singolo paziente? *Biochim Clin* 2003; 27: 195-9.
50. van der Meer IM, de Maat MP, Kiliaan AJ. The value of C-reactive protein in cardiovascular risk prediction: the Rotterdam Study. *Arch Intern Med* 2003; 163 (11): 1323-8.
51. Caputo M, Dorizzi RM, Carmignoto F. Linea guida per il monitoraggio biochimico delle neoplasie. *Riv Med Lab- JLM* 2001; 2: 51-59.
52. Advisor Committee on Cancer Prevention. Position paper. Recommendations on cancer screening in the European Union. *Eur J Cancer* 2000; 36: 1473-8.
53. Gion M.. Quando utilizzare i biomarcatori nella pratica clinica. In Guida all'uso clinico dei biomarcatori in oncologia. Biomedica s.r.l. editore Milano 2002:30-6.
54. Lee-Lewandrowski E, Lewandrowski K. Le plasmaproteine. In: McClatchey KD. *Clinica e Medicina di laboratorio*. Roma: Verduci Editore 1996; 239-58.
55. Dobryszczyka W. Biological Functions of Haptoglobin - New Pieces to an Old Puzzle. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1997; 34: 647-54.
56. Fan C, Standahl U, Stjernberg N, Beckman L. Association between Orosomuroid Types an Cancer, *Oncology* 1995;52: 498-500.
57. Panteghini M, Dolci A, Galvani M, Ottani F, et al. Marcatori biochimici di danno miocardico nelle sindromi coronariche acute. Premesse e suggerimenti per l'ottimizzazione del loro impiego nella pratica clinica. *G Ital Cardiol* 1999; 29: 810-15.
58. Tozzoli R, Bizzarro N, Tonutti E, Villalta D, Bassetti D, Manoni F. et al. Linee guida per l'impiego di test per autoanticorpi nucleo-citoplasmatici nelle malattie autoimmuni sistemiche. Revisione 2001. *Riv Med Lab- JLM* 2001; 2: 77-83.
59. Bizzarro N. Flow charts nella diagnosi delle malattie autoimmuni. *Riv Med Lab- JLM* 2004; Vol. 5, N.2: 10-4.
60. Grimshaw J, Russell I. Effect of clinical guidelines on medical practice: a systematic review of rigorous evaluation. *Lancet* 1993;342:1317-22

61. Oxman AD, Thomson MA, Davis DA. No magic bullets: a systematic review of 102 trials of interventions to improve professional practice. *Can Med Assoc J* 1995; 153: 1423-31.
62. Solomon DH, Hashimoto D, Daltroy L. Technique to improve physicians' use of diagnostic test. A new conceptual framework, *Jama* 1998; 280: 2020-7
63. Cabana MD, Rand CS, Powe NR. Why don't physicians' follow clinical practice guidelines? *Jama* 1999; 282: 458-65
64. Smith R. What clinical information do doctor need? *BMJ* 1996; 313: 1062-8
65. Horvath A.R. Quale evidenza abbiamo degli esami di laboratorio? *Riv Med Lab - JLM* 2004; Vol 5, N.4: 274-82.
66. Introna F. Relazione al Congresso di Ostetricia e Ginecologia. S. M. di Leuca, 2001; 28-30 settembre 2001.
67. Norelli GA, Mazzeo E, Pinchi V. Le linee guida offrono al professionista una copertura medico legale? *Professione-Sanità Pubblica e Medicina Pratica* 1998;11: 31-3.
68. Camerotto A, De Toni S, Pierotti S, Carmignoto F. Sistema Qualità, Linee guida e Responsabilità professionale. *Riv Med Lab - JLM* 2003; Vol 4: 191-4.
69. Cappelletti P. Lo screening d'ingresso a Pordenone: 30 anni di esperienza e il progetto "appropriatezza" dell'Azienda Ospedaliera. *Riv Med Lab-JLM*, 2000; Vol 1, N. 2: 73-85.
70. Cepul RD, Beck JR. Biochemical profiles. Application in ambulatori screening and preadmission testing of adults. *Ann Intern Med* 1987; 106: 403-13.
71. Pradella M. Appropriatezza diagnostica: una competenza medica. *Riv Med Lab-JLM* 2004; Vol 5, N. 2: 86-91
72. Dorizzi RM. Appropriatezza diagnostica: gli strumenti per misurare. *Riv Med Lab- JLM* 2004; Vol 5, N. 2: 74-85
73. Giavarina D. L'appropriatezza EBM. *Riv Med Lab - JLM*, 2004; Vol 5, Suppl. al n. 3: 2004: 64
74. Cappelletti P. La modernizzazione dei laboratori orientata all'appropriatezza diagnostica e all'efficacia dei trattamenti. *Riv Med Lab - JML* 2004; Vol. 5, N 2:147-63.
75. Camerotto A, De Toni S, Carmignoto F, Marcolongo A. L'adozione di note di prescrivibilità per i test di laboratorio può essere uno strumento di migliore appropriatezza? *Mecosan* 2004; N. 51: 71-76.
76. Ministero della Salute- Direzione generale della valutazione dei medicinali e della farmacovigilanza- *Clinical Evidence* 2003 Milano Zadig Editore.
77. www.ministerosalute.it/medicinali/notecuf/cuf.jsp
78. Bollero E. Il programma nazionale per le linee-guida. *Riv Med Lab- JLM* 2001; 2(S1): pag. 31.
79. Balas EA, Boren SA. Managing clinical knowledge for health care improvements. *Yearbook of medical informatics*. 2000, National Library of Medicine, Bethesda.