

## La Medicina di Laboratorio basata sull'evidenza: gli strumenti utili per una valutazione razionale degli esami di laboratorio

Claudia Canali, Tommaso Trenti

Dipartimento di Patologia Clinica, Nuovo Ospedale S. Agostino Estense, Modena

### ABSTRACT

**Evidence-based Laboratory Medicine-A guide for critical evaluation of laboratory tests.** Evidence-based Laboratory Medicine (EBLM) is an essential part of the modern Laboratory Medicine practice. The EBLM process begins with the development of a clinically relevant question. Tools for assisting in question formulation include the Patient Intervention Comparator and Outcome (PICO) and Case Assay Predicate and Outcome (CAPO) strategies. Systematic reviews that have objectively collated evidence addressing the question are useful. The evidence collected must be critically evaluated using checklists developed for this purpose. Diagnostic performance of tests is frequently expressed in term of sensitivity, specificity, negative and positive predictive values, and diagnostic odds ratio. Tools such as receiver operator characteristic (ROC) curves and Fagan's diagram are important aids. Laboratorians must give thoughtful attention to convey information to clinicians in a useful format. Evidence-based guidelines and collaboration with clinicians are important for development of local care maps. Auditing the effectiveness of implemented care paths is an important part of quality management.

### INTRODUZIONE

Robert H. Christenson ha recentemente pubblicato, a nome del Committee on Evidence-Based Laboratory Medicine (C-EBLM) della IFCC, una interessante rassegna sui principali aspetti che riguardano la Medicina di Laboratorio basata sulle prove di evidenza (Evidence-Based Laboratory Medicine o EBLM) (1). Se il tradizionale approccio al processo decisionale diagnostico si basa su un riconosciuto valore affidato all'intuizione, all'osservazione clinica non sistematica, al razionale fisiopatologico e all'opinione proposta da figure considerate autorevoli, la Medicina basata sulle prove di efficacia (EBM) tende a poggiare sul valore delle evidenze o prove di efficacia che derivano dalle ricerche cliniche, definendo gli strumenti che permettono ai professionisti di identificare gli studi rilevanti, di operare una valutazione critica della letteratura e di applicare le informazioni al contesto clinico. Inoltre, l'EBM evidenzia come la prassi medica debba tenere conto dei valori e delle preferenze dei pazienti nel divenire del processo decisionale. In questo processo, definito di "critical appraisal" o "esame valutativo", si portano a sintesi i principi propri della EBM con l'esperienza acquisita dai professionisti relativamente agli esami ed alle procedure diagnostiche utilizzate in specifici contesti, pazienti e scenari clinici.

Tuttavia, se questo è l'assunto teorico, nella pratica quotidiana di frequente le decisioni prese non sono supportate da evidenze scientifiche, quali quelle richieste con rigore metodologico dalla EBM, ma sono basate sulle migliori conoscenze disponibili anche quando incomplete e non completamente soddisfacenti. A questo riguardo è di particolare interesse l'analisi condotta da McGlynn et al. (2) studiando un campione di 6712

soggetti adulti provenienti da 12 aree metropolitane degli Stati Uniti e valutando i risultati ottenuti da 439 indicatori relativi alla qualità delle cure somministrate. La ricerca ha dimostrato che solo circa il 55% dei soggetti avevano ricevuto lo standard di cure raccomandato. Per quanto riguarda gli esami di laboratorio e di radiologia, questa percentuale era più soddisfacente della media, attestandosi al 61,7%; il risultato, tuttavia, era da considerarsi comunque inadeguato. Gli autori concludevano la ricerca affermando che debbono essere adottate delle strategie che consentano di migliorare la qualità delle cure e, indubbiamente, i processi EBLM rappresentano un mezzo utile a farlo.

Le caratteristiche tecniche proprie di una procedura diagnostica sono alla base di una informazione adeguata in Medicina di Laboratorio (3); queste includono l'accuratezza, l'intervallo di misura, le interferenze ed altri fattori quali la variabilità biologica e la stabilità dei campioni (4). Se la conoscenza di questi aspetti è sicuramente parte delle competenze culturali tradizionali dei professionisti di laboratorio, il processo più efficace per la valutazione delle caratteristiche e del potenziale impatto clinico delle procedure diagnostiche lo è in misura minore.

### PENSARE COME CLINICI

Parafrasando S. Ambrogio che affermò "Quando sei a Roma devi comportarti da romano", alla moderna Medicina di Laboratorio si potrebbe raccomandare che "Quando comunichi con i clinici, devi pensare come un clinico" (1). I laboratoristi devono imparare a capire la prospettiva dei clinici, i quali solitamente operano sul singolo paziente; essi richiedono l'esame di laboratorio all'inizio del percorso diagnostico al fine di definire la speci-

fica malattia presente (non necessariamente un processo patologico associato con diverse presentazioni cliniche) al fine di formulare la terapia più idonea. In questo sono, o dovrebbero essere, rigorosamente guidati nella scelta dell'esame dalla storia od anamnesi clinica, dall'attento esame dello stato fisico, dai segni vitali del paziente e dall'evolversi degli stessi sviluppando una "lista" di ipotesi diagnostiche, ed assegnando una probabilità a ciascuna di esse. Queste probabilità, chiamate "probabilità pre-test", per ogni possibile diagnosi, sono legate alla prevalenza della malattia in pazienti con le stesse caratteristiche, segni, storia e quadro clinico. Solo dopo la stima della probabilità pre-test, il clinico dovrebbe richiedere l'appropriata procedura diagnostica da effettuare, come ad esempio un esame radiologico e/o un esame di laboratorio. Successivamente, può essere stimata la "probabilità post-test" utilizzando la probabilità pre-test associata al risultato degli esami richiesti.

La Medicina di Laboratorio deve aiutare a selezionare gli esami adeguati e le conseguenti strategie per aumentare (includere) o diminuire (escludere) la probabilità di diagnosi relativamente alla presenza/assenza di patologia (sospettata) in rapporto alla probabilità pre-test. La probabilità post-test ottenuta deve aiutare il clinico a decidere i trattamenti da adottare nello specifico contesto e storia clinica del paziente, nonchè le eventuali ulteriori procedure diagnostiche da eseguire. Infatti, se gli esami di laboratorio richiesti ed eseguiti non determinano un impatto decisionale nella diagnosi e nel trattamento sul paziente, questi sono completamente inutili e scarsamente giustificati.

## ELEMENTI DELLA MEDICINA DI LABORATORIO BASATA SULL'EVIDENZA

La Figura 1 descrive il processo della EBLM. Come illustrato, il primo passo consiste nella formulazione di una corretta domanda, attinente e rilevante dal punto di vista clinico. Inoltre, è essenziale una chiara comprensione dello specifico contesto clinico, della probabilità pre-test e di quali siano le informazioni necessarie.



**Figura 1**  
Schema del processo su cui si basa la Medicina di Laboratorio basata sull'evidenza.

## La definizione dell'ipotesi diagnostica

Storicamente, l'esame di laboratorio è considerato una "procedura diagnostica" e ciò riflette il fatto che la maggior parte degli studi sono stati condotti per valutare il valore diagnostico degli esami piuttosto che il loro impatto sulla prognosi o il loro valore come guida per uno specifico intervento sanitario. A sottolineare il più ampio significato ora assunto dall'esame di laboratorio, più recentemente si è posto in evidenza come la Medicina di Laboratorio abbia un ruolo centrale non solo nel diagnosticare, ma anche nel monitorare e gestire la malattia.

Una strategia utile per facilitare la formulazione delle domande clinicamente rilevanti è riassunta dall'acronimo PICO, che sta per "Patient" (situazione clinica), "Intervention" (o procedura diagnostica in valutazione, chiamato "index test"), "Comparator" (riferimento o popolazione di controllo) e "Outcome" (conclusione, esito). Se l'approccio PICO è facilmente applicabile per la valutazione di molte terapie o opzioni di intervento farmacologico, esso non può essere facilmente trasferito in Medicina di Laboratorio quando lo si usi per l'EBLM. In laboratorio si utilizza più utilmente il processo sintetizzato dal termine CAPO, che significa "Case" (o situazione clinica), "Assay" ("index test" o procedura di laboratorio), "Predicate" (standard di riferimento o comparatore) e "Outcome" (conclusione, esito) (1). Infatti, i problemi più rilevanti in Medicina di Laboratorio riguardano la stima dell'accuratezza diagnostica o il confronto dell'accuratezza dell'esame con quella di altri esami o tra diversi gruppi di pazienti. Il processo si compone essenzialmente di 4 momenti:

1. l'esame o la procedura diagnostica, una volta applicato ai pazienti, fornisce risultati differenti rispetto ai soggetti di controllo? (sensibilità diagnostica);
2. i pazienti con un determinato risultato hanno una maggiore probabilità di presentare la patologia quando confrontati con pazienti che presentano risultati diversi? (specificità);
3. nei pazienti che presentano la stessa probabilità pre-test, l'esame in questione è in grado di distinguere chi presenta una determinata patologia da chi non la presenta? (valore predittivo positivo o negativo);
4. i pazienti che hanno effettuato l'esame hanno un migliore esito rispetto a chi non lo ha effettuato?

## La ricerca delle "evidenze"

Una risorsa fondamentale per implementare l'EBLM è l'utilizzo della letteratura scientifica che tratta e descrive casi eguali, anche se può essere difficile riuscire a selezionare la letteratura o la bibliografia effettivamente rilevante. La formulazione di domande ben strutturate durante la ricerca è particolarmente utile sia per selezionare le pubblicazioni sperimentali o cliniche rilevanti sia per cercare le prove di efficacia migliori e più robuste.

La fonte più utilizzata ed accessibile per ricercare evidenze è "PubMed", un servizio fornito gratuitamente dal governo degli Stati Uniti. L'indirizzo internet di PubMed è

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>. In una buona strategia di ricerca, le parole chiave possono essere utilizzate per cercare e selezionare direttamente la letteratura nel contesto dello specifico problema clinico. Per questo, i termini booleani AND, OR e NOT sono usati per combinare le parole chiave, gli autori, per restringere o allargare i termini della ricerca e per formulare una corretta strategia.

Un altro database scientifico utilizzato frequentemente, forse più specifico di PubMed, è "EMBASE". Prodotto commerciale di Elsevier, esso è interessante per la letteratura non inglese e comprende vie d'accesso che non sono disponibili in PubMed. Vi sono poi altri database specifici per la consultazione di articoli; tra di essi il "Database of Abstracts of Reviews of Effects" (DARE), che fa parte della "Cochrane Library" (<http://www.Cochrane.org>) e "Meta-analyses van Diagnostisch Onderzoek" (MEDION) (meta-analisi di studi diagnostici). Inoltre, possono essere citati i siti web delle organizzazioni professionali, come ad esempio IFCC C-EBLM (<http://www.ifcc.org/divisions/emd/c-ebml>) e AACC ([www.aacc.org](http://www.aacc.org)). È importante ricordare che internet è uno strumento dinamico, le informazioni possono diventare velocemente obsolete e possono nascere nuovi database; interessante per ricercare aggiornamenti è il sito <http://www.cmwr.org/ebm>.

### Il processo di valutazione della letteratura negli studi diagnostici

Una valutazione dell'accuratezza degli studi pubblicati in quattro fra le più importanti riviste mediche tra il '78 e il '93 ha rivelato che la qualità metodologica degli studi è sostanzialmente modesta (5). Il problema riscontrato con maggiore frequenza era la mancanza di informazioni essenziali sulla metodologia dello studio e sull'analisi dei dati, che si traduceva in risultati talvolta pilotati cui conseguivano stime troppo ottimistiche rispetto alla forza diagnostica dell'esame oggetto di studio (6).

Da questa osservazione è nato il progetto denominato "STARD" (STAndards for Reporting of Diagnostic Accuracy), il cui primo obiettivo è stato quello di aumentare la qualità e l'accuratezza degli studi diagnostici (7). Per raggiungere questo obiettivo è stata sviluppata una lista di controllo ed altri strumenti per guidare i ricercatori a fornire migliori informazioni per valutare la qualità degli studi, nonché la completezza e l'accuratezza dei dati riportati (8). Molte riviste hanno accolto l'iniziativa STARD e si è potuto successivamente constatare una migliorata qualità nel riportare gli studi di accuratezza diagnostica (9).

La lista di controllo STARD, l'associato diagramma di flusso, i dettagli su questa iniziativa e i relativi strumenti sono disponibili all'indirizzo <http://www.consort-statement.org/stardstatement.htm>. La traduzione della lista di controllo in italiano è consultabile all'indirizzo [http://www.eblm.biomedica.net/pdf/02\\_stard\\_ita.pdf](http://www.eblm.biomedica.net/pdf/02_stard_ita.pdf)

### Le rassegne

Esistono essenzialmente due tipi di rassegne nella

letteratura scientifica: la narrativa o la sistematica. Entrambe rappresentano uno sforzo intellettuale, osservazionale e retrospettivo, che può essere suscettibile di errori sistematici e casuali (10,11). L'utilizzo rigoroso di metodi scientifici è però l'elemento fondamentale che contraddistingue le rassegne sistematiche dalle rassegne narrative (10).

Le rassegne narrative sono di solito scritte da esperti del settore che hanno conoscenza dell'argomento trattato; tuttavia, questa conoscenza è frequentemente accompagnata da preconcetti sviluppatasi durante gli anni di ricerca e di studi. Infatti, se da un lato le rassegne narrative forniscono informazioni sicuramente interessanti espresse da esperti ed autorevoli ricercatori, dall'altro vengono sviluppate utilizzando metodi di analisi idiosincratici, che riportano un punto di vista soggettivo, e spesso in modo aprioristico sono esclusi o frequentemente ignorati dati conflittuali.

Le rassegne sistematiche sono viceversa uno strumento di grande valore per l'EBLM. Si differenziano dalle rassegne narrative in quanto utilizzano metodi e strategie specifiche per localizzare e valutare le evidenze scientifiche. L'uso di un approccio sistematico e di una metodologia oggettiva e controllabile aiuta a minimizzare sia gli errori sistematici che quelli casuali. I metodi specifici utilizzati sono documentati e quindi la ricerca può essere valutata e replicata. Le rassegne sistematiche possono sfociare in meta-analisi, che rappresentano una sintesi statistica di una molteplicità di studi con lo scopo di produrre una stima più robusta dell'incertezza complessiva riguardante uno specifico problema in una specifica popolazione di pazienti. L'obiettivo delle rassegne sistematiche è quello di presentare le migliori evidenze in modo chiaro e sintetico al fine di evidenziare i risultati salienti della ricerca. Nel campo della Medicina di Laboratorio, questo tipo di approccio è nella sua fase iniziale e sono attesi ulteriori sviluppi (12).

### Il disegno degli studi

Gli studi clinici primari contengono dati sperimentali che permettono di individuare il miglior processo decisionale per il paziente e, più in generale, per definire prassi ripetibili e confrontabili riguardo alle decisioni cliniche. La prima valutazione che deve essere fatta in relazione al disegno dello studio è se questo è adeguato per il tipo di informazione clinica fornita e se è conseguente al quesito proposto. Inoltre, è importante verificare la validità dello studio stesso, vale a dire il disegno metodologico e sperimentale, la rilevanza clinica e l'applicabilità dei risultati ottenuti. Deve quindi essere reso pienamente esplicito il tipo di disegno sperimentale che sottintende alla ricerca ed ai risultati prodotti, poiché i disegni di studio utilizzabili sono diversi e diversa è la "forza" alle evidenze che possono produrre (13).

Lo *studio osservazionale o di coorte* è un tipo di studio che viene realizzato su un gruppo di soggetti che hanno in comune una o più caratteristiche. I soggetti appartenenti allo studio di coorte possono essere monitorati sia in via retrospettiva che prospettica, ma devono

sempre avere una caratteristica comune e venire seguiti nel tempo. Questi studi possono essere suscettibili di errore per una selezione non ottimale dei pazienti e possono portare a conclusioni non accurate. Questo può essere in parte dovuto al fatto che si stanno osservando gruppi di pazienti con prognosi diverse a causa dell'andamento temporale delle caratteristiche della malattia, dei metodi di diagnosi o del trattamento.

Lo *studio controllato randomizzato (RCT)* è uno studio prospettico nel quale i partecipanti sono assegnati in modo casuale a due gruppi: uno sperimentale che riceve l'intervento di cui si vuole valutare l'efficacia (per es. terapeutica o prognostica) e uno di controllo, che non riceve alcun intervento oppure ne riceve uno diverso. Lo studio RCT è il modo migliore per comparare diversi trattamenti farmacologici, in quanto è scevro da bias e utilizza gruppi di confronto concomitanti (i controlli) che compensano per qualsiasi variabile. I dati provenienti dagli studi RCT possono essere materiale per meta-analisi al fine di generare stime accurate degli effetti di un trattamento, di un intervento o di un esame di laboratorio; infatti, si tratta del disegno che riesce meglio ad eliminare il bias di selezione e a garantire la confrontabilità dei gruppi.

Lo *studio caso-controllo* è lo studio sperimentale nel quale si confrontano un gruppo di soggetti che hanno manifestato un evento o malattia con un gruppo di soggetti che non hanno manifestato lo stesso evento o malattia rispetto alla presenza o assenza di esposizione a fattori sospettati di poter determinare quella malattia. Sono per definizione retrospettivi e l'esame in valutazione viene valutato nel rapporto caso:controllo 1:1, 1:2 o 1:3 a seconda della ricerca condotta e della prevalenza dell'esito proposto. I due gruppi sono confrontati per età, sesso, anamnesi e altri importanti parametri demografici (14). I vantaggi di uno studio caso-controllo sono la relativa rapidità di esecuzione ed il costo non elevato.

## L'INTERPRETAZIONE DEI DATI DIAGNOSTICI

### Gli indicatori delle prestazioni diagnostiche

E' noto come l'accuratezza diagnostica sia espressa dall'accordo ottenuto tra lo standard di riferimento o "golden standard" e l'esame o la procedura in valutazione. Gli esami di laboratorio vengono usualmente utilizzati per identificare i soggetti con una determinata patologia rispetto ad altri che non la presentano. I risultati sono solitamente soggetti a variabilità, l'ampiezza della quale riflette la probabilità della diagnosi. Le caratteristiche diagnostiche possono essere espresse in svariati modi: sensibilità, specificità e le espressioni associate relative al valore predittivo positivo (PPV) e negativo (NPV). Per l'interpretazione, è essenziale riportare la variabilità di queste stime come intervallo di confidenza al 95% (95%CI). PPV e NPV sono fondamentali in quanto indirizzano il clinico a rispondere alla domanda "che probabilità ha il mio paziente di avere la malattia quando l'esame è positivo (PPV)" e "che probabilità ha il mio paziente di non avere la malattia quando l'esame è negativo (NPV)?"

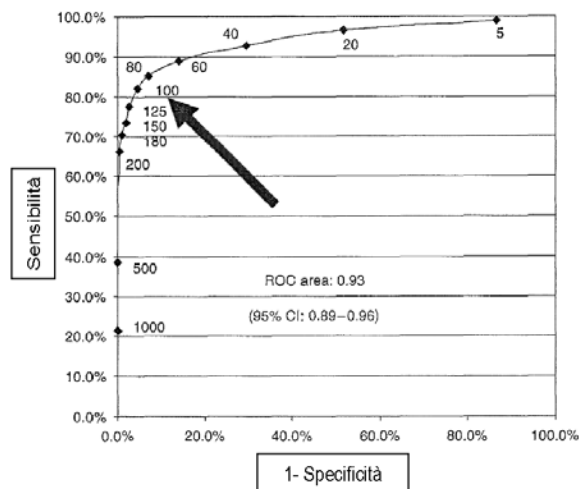
La sensibilità e la specificità non sono proprietà costanti dell'esame in ogni popolazione di pazienti, ma dipendono dalle specifiche caratteristiche dei pazienti nei quali l'esame è utilizzato. Infatti, PPV ed NPV sono fortemente dipendenti dalla prevalenza della malattia nella popolazione esaminata.

Utilizzando il teorema di Bayes, è anche possibile calcolare la probabilità post-test conoscendo la probabilità pre-test e il "likelihood ratio" (1). Per questa applicazione la probabilità pre-test (o prevalenza) deve essere convertita in "pre-test odds" utilizzando la formula: pre-test odds = prevalenza/(1-prevalenza). Si calcola poi la "post-test odds" come pre-test odds x likelihood ratio. Una volta calcolata la "post-test odds", la conversione in probabilità post-test è possibile attraverso la formula: probabilità post-test = post-test odds/(1 + post-test odds).

### Le curve ROC (Receiver Operator Characteristic)

Come illustrato nella Figura 2, le curve ROC sono grafici dove sull'asse delle ordinate è riportata la sensibilità e sull'asse delle ascisse 1-specificità. Nelle curve ROC sono riportati i risultati dell'esame eseguito che possono descrivere un valore binario, ad esempio una diagnosi di malattia/non malattia in uno studio trasversale, prognosi (mortalità ad un anno) in studi longitudinali, presenza o assenza di "endpoint" combinato o esito definito, come ad esempio una riospedalizzazione dopo un determinato periodo.

La Figura 2 mostra i dati relativi all'analisi del peptide natriuretico di tipo B (BNP) in una coorte di pazienti studiati per la diagnosi di scompenso cardiaco (HF) (15). La curva ROC associata a questo studio è costruita calcolando sensibilità e 1-specificità dell'esito diagnostico per ogni risultato di BNP, riportando i valori della variabile



**Figura 2**

Esempio di curva ROC. La freccia corrisponde al risultato dell'esame che si associa al migliore compromesso tra risultati falsi positivi e falsi negativi.

Figura riprodotta da rif. 15 con il permesso dell'Editore.

continua che vanno da 0 ad infinito nella coorte di pazienti studiati. La freccia indica il punto ottimale nella curva ROC corrispondente al livello di concentrazione che meglio separa il gruppo dei pazienti con HF dal gruppo non HF. Da notare che in generale tanto più la curva si appoggia all'angolo superiore di sinistra tanto più l'esame è efficace. La prestazione complessiva dell'esame può essere determinata dall'area sottesa dalla curva ROC, chiamata anche "C-index" (16). Esami dotati di scarsa efficacia hanno una curva ROC con un'area tendente a 0,5, mentre un ipotetico esame perfetto ha un'area di 1, dove sia la sensibilità che la specificità sono del 100%. La variabilità dell'area può essere calcolata come 95%CI e può fornire indicazioni relative all'attendibilità dei risultati (17).

Un'altra ragione per la quale è conveniente utilizzare questa modalità di rappresentazione della distribuzione dei dati è che le curve ROC possono essere usate per confrontare due procedure o strategie diagnostiche di laboratorio. Per questa applicazione è necessario che entrambi gli esami siano effettuati sull'identica coorte di pazienti per lo stesso fine diagnostico. Gli esami o le strategie diagnostiche con le aree maggiori sottese alla curva ROC possiedono caratteristiche migliori.

Le curve ROC sono anche utilizzate per confrontare il valore dell'esame di laboratorio o dell'informazione diagnostica quando utilizzato in momenti diversi del percorso clinico, ad esempio la misura tardiva di una troponina cardiaca nel siero rispetto alla stessa misura effettuata all'inizio della sintomatologia.

Infine, le curve ROC possono essere utilizzate per la rilevazione della eterogeneità di dati provenienti da meta-analisi ("summary ROC curves"), permettendo una rappresentazione di tutti i lavori scientifici esaminati in modo sintetico (18).

### Gli studi clinici ed il loro trasferimento alla pratica clinica

I bias contenuti negli studi clinici possono portare a sovrastime delle caratteristiche diagnostiche degli esami (7). È frequente che studi clinici mostrino risultati ottimistici. Questo può essere in parte attribuibile al disegno di studio, non ben progettato, e al fatto che, frequentemente, alcune condizioni potenzialmente influenzanti l'esame in valutazione vengono escluse in modo implicito dallo studio, ad esempio l'insufficienza renale, il danno epatico e altre patologie concomitanti. Per questa ragione la popolazione utilizzata per le prove cliniche può non essere rappresentativa della vita reale e dell'effettivo contesto clinico nel quale si opera ed i risultati della valutazione dell'esame diagnostico non direttamente applicabili nella pratica quotidiana.

### LA RAPPRESENTAZIONE DEI DATI

I dati ottenuti dagli studi primari, meta-analisi o revisioni sistematiche devono essere elaborati ed interpretati. Se i dati non sono espressi in modo chiaramente comprensibile a chi legge, l'importanza dei risultati può esse-

re fraintesa o anche andare perduta. Un modo sintetico ma corretto per mostrare i dati emersi nelle meta-analisi e nelle revisioni sistematiche è il "Forest plot" (Figura 3). Il "Forest plot" può mostrare, come nell'esempio riportato, la sensibilità, la specificità e l'"odds ratio". Per convenzione si rappresenta la mediana con un punto nero e il 95%CI con una linea. La somma dei valori elaborati è indicata con rombi la cui larghezza indica la variabilità derivante dall'insieme degli studi.

Come detto in precedenza, il calcolo della probabilità post-test, una volta noto il "likelihood ratio", richiede la conversione dalla probabilità pre-test alla "pre-test odds" e successivamente in "post-test odds". Quest'ultima può essere convertita in probabilità post-test per semplificare l'interpretazione. Un eccellente strumento che facilita la trasformazione della probabilità pre-test e del "likelihood ratio" in probabilità post-test è il nomogramma di Fagan (Figura 4). Esso permette la conversione semplicemente congiungendo con una linea la probabilità pre-test e il "likelihood ratio" (che può essere negativo o positivo a seconda dei casi) per stimare la probabilità post-test (20). Strumenti come il nomogramma di Fagan saranno in futuro maggiormente usati per presentare ai clinici le informazioni utili alla interpretazione degli esami di laboratorio.

La Figura 5 mostra una versione modificata del nomogramma di Fagan che permette una conversione diretta dei dati in un intervallo continuo di valori in probabilità post-test.

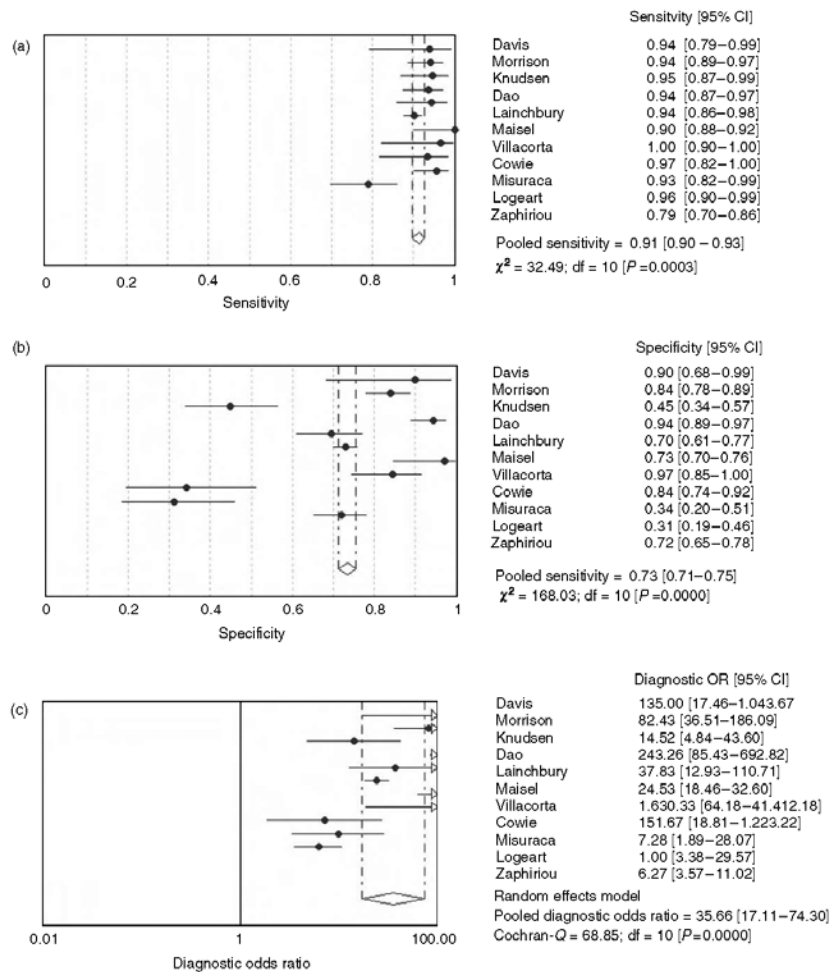
Se la curva ROC aiuta nell'interpretazione dell'esame di laboratorio, questa non è di particolare utilità per valutare l'impatto dei risultati sulla salute dei pazienti in ragione del tempo. Un modo migliore per illustrare la percentuale di pazienti che sopravvivono (o che sono esenti dall'evento) in funzione dei risultati dell'esame è la curva di sopravvivenza ("Kaplan-Meier curve"). La curva di Kaplan-Meier permette di visualizzare l'evoluzione degli esiti in ogni istante durante il "follow-up".

### LE LINEE GUIDA

Elaborare e costruire linee guida è un elemento fondamentale per migliorare la qualità nella cura dei pazienti (21). Le linee guida sono ausili metodologicamente corretti e sistematici per lo sviluppo di percorsi clinici e permettono, una volta focalizzate le questioni cliniche rilevanti, di stabilire strategie "basate sull'evidenza" per favorire una pratica professionale ottimale.

### Dove trovare le linee guida

La "National Guidelines Clearinghouse" (NGC) (<http://www.guideline.gov/Index.asp>) è una ricca fonte di informazioni sulle linee guida. Altre risorse sulle linee guida si possono trovare nei siti della "Finnish Medical Society" (<http://www.update-software.com/publications/EBMG/default.html>) e della "National Academy of Clinical Biochemistry" (<http://www.nacb.org/>) o sul sito del "National Institute for Health and Clinical Excellence" (<http://nice.org.uk/>). In Italia è da menzionare il sito della



**Figura 3**  
 Grafici di Forest di sensibilità (a), specificità (b) e "odds ratio" (c) nel caso della misura del peptide natriuretico di tipo B utilizzato nella diagnosi di scompenso cardiaco cronico. Figura adattata da rif. 19.

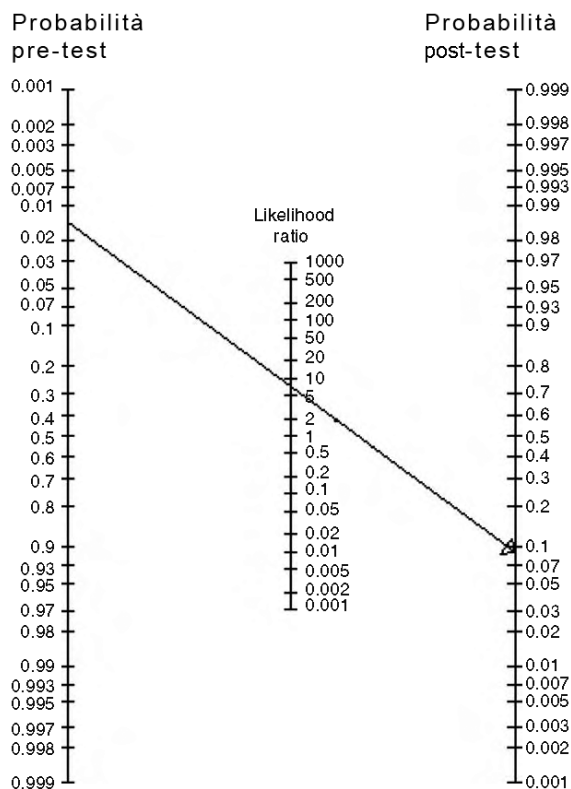
Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (<http://assr.it/>).

**Percorso nello sviluppo delle linee guida**

Lo sviluppo di una linea guida è un processo complesso e difficile che richiede un forte impegno per i professionisti che ne sono coinvolti. In modo molto sintetico possono essere posti in evidenza i momenti più importanti di questo processo:

- a) scelta e definizione dell'ambito di applicazione della linea guida: la linee guida può riguardare malattie o condizioni cliniche, sintomi o procedure (diagnostiche o terapeutiche), inclusi gli esami per lo screening e il monitoraggio. Dopo aver identificato l'ambito di applicazione, lo scopo è quello di approfondire l'argomento ed i contenuti. Le domande fondamentali di questo percorso sono: quali sono le finalità più importanti da considerare e viceversa quelle da omettere? In che ambito sono necessarie raccomandazioni per i laboratoristi?

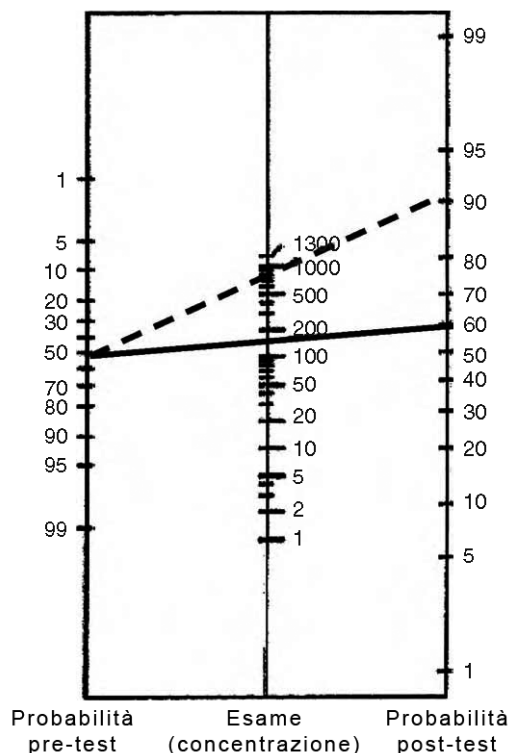
- b) ruolo del gruppo di lavoro nel percorso di sviluppo delle linee guida: il gruppo di lavoro per lo sviluppo delle linee guida deve includere esperti nell'area all'interno della quale si vuole operare, sia in termini di Medicina di Laboratorio che di pratica clinica. Possono essere inclusi altri esperti in diverse discipline quali la statistica e l'epidemiologia clinica, che possono aiutare nello sviluppo metodologico e nell'implementazione delle linee guida. Il gruppo deve essere disponibile a valutare e condividere le evidenze, organizzare incontri e coordinare le pubblicazioni del gruppo stesso.
- c) identificare le evidenze: idealmente le linee guida dovrebbero raccogliere tutte le pubblicazioni scientifiche di rilievo, in particolare una o più rassegne sistematiche sull'argomento di studio. Se tale analisi sistematica di revisione non esiste già, il gruppo dovrebbe produrne una. Quando una rassegna viene pubblicata è fondamentale l'esplicita valutazione delle evidenze utilizzate a supportare ogni conclusione, in quanto esse daranno forza metodologica alle



**Figura 4**  
 Nomogramma di Fagan: permette di derivare la probabilità post-test dalla probabilità pre-test e dal "likelihood ratio".

- raccomandazioni fornite dalle linee guida.
- d) trasferire le evidenze nelle linee guida: dopo aver analizzato le evidenze, il gruppo che elabora la linea guida deve fornire raccomandazioni basate sulle evidenze. Le raccomandazioni possono derivare direttamente dagli studi clinici o essere estrapolate da risultati degli studi.
  - e) supervisione esterna ed aggiornamento delle linee guida: si raccomanda che le linee guida siano supervisionate da un esperto della materia nella quale si opera, da un esperto metodologo nella formulazione di linee guida e da un potenziale utilizzatore delle stesse. Nuove evidenze possono essere pubblicate in breve tempo, è quindi importante determinare la data entro la quale la linea guida verrà rivista ed aggiornata.

Stabilire delle linee guida è un forte incentivo ad una rivalutazione critica della forza diagnostica di un esame o di un intervento sanitario. La natura olistica delle linee guida, inoltre, aiuta il processo di implementazione di un nuovo esame o intervento, fornisce una misura della qualità delle evidenze e di quanto queste possano essere efficaci o applicabili nelle differenti condizioni di uso clinico della procedura diagnostica (22). Le linee guida sono un'importante strumento per l'educazione sanitaria degli utenti in quanto forniscono un riferimento qualificato a raggiungere il fine di un servizio sanitario efficiente



**Figura 5**  
 Nomogramma di Fagan modificato che evidenzia la possibilità di definire la probabilità post-test dalla probabilità pre-test associata ai risultati della concentrazione dell'esame in valutazione.

e, sotto questo aspetto, costituiscono un mezzo per il mantenimento di un buon governo clinico (23). Studiando il percorso di implementazione delle linee guida e il loro miglior utilizzo, emerge come vi siano importanti barriere alla loro piena applicazione: la prima è la difficoltà nell'avere studi specifici e di buona qualità, mentre la seconda sfida è spesso la mancanza di comparazione dei risultati dopo l'intervento (24). Un modo per studiare l'impatto dell'intervento è utilizzare come confronto i risultati di un centro che non ha adottato i comportamenti suggeriti dalla linea guida proposta, anche se trovare una istituzione sanitaria con le stesse caratteristiche e quindi comparabile, è spesso difficile. Infine, si deve stabilire quanto sia il tempo necessario per potere valutare l'impatto dell'introduzione di una nuova pratica (24).

**Verifica (audit)**

Lo scopo della verifica ("clinical audit") è raccogliere informazioni su come le procedure o le strategie diagnostiche proposte e riconosciute come ottimali siano effettivamente utilizzate nella gestione del paziente. Un altro utilizzo della verifica è quello di validare l'impatto sugli esiti dei pazienti degli interventi sanitari proposti, una volta adottate le linee guida. In una tipica strategia finalizzata al miglioramento della qualità, la pratica della

verifica clinica è utile una volta definiti i percorsi ritenuti ottimali per valutare i risultati attesi.

La verifica clinica può essere utilizzata per validare l'effetto dei singoli interventi sul complessivo processo di cura, definito come "clinical care"; in questo diviene una componente essenziale per assicurare la qualità del servizio al di là delle modalità di controllo proprie delle istituzioni sanitarie governative.

Il ciclo completo della verifica comprende la definizione dell'obiettivo, una soglia o valore utilizzabile per confrontarsi con l'obiettivo definito e l'osservazione, valutazione, registrazione e implementazione degli eventuali miglioramenti basati sulle informazioni più importanti raccolte.

La pratica della verifica clinica, quando condivisa e collaborativa, può anche offrire strumenti utili per gli "stakeholder" sanitari per aiutarli nelle loro politiche finalizzate ad aumentare la qualità delle prestazioni e la soddisfazione dei professionisti.

## CONCLUSIONI

L'utilizzo di strumenti e tecniche finalizzate alla valutazione delle prove di efficacia o "evidenze" deve essere ormai considerato come parte fondante della "modernizzazione" della pratica della Medicina di Laboratorio. Alla precisa definizione di una domanda clinicamente rilevante segue una corretta prassi per la ricerca della letteratura in grado di offrire le migliori informazioni disponibili. I risultati ottenuti possono essere pesati e compresi in termini di sensibilità, specificità, e "likelihood ratio". Strumenti come il "Forest plot", le curve ROC e i nomogrammi di Fagan possono aiutare per una corretta e rapida comprensione delle informazioni scientifiche presenti in letteratura. Fatto questo, è importante che le informazioni o le conoscenze proprie dalla Medicina di Laboratorio vengano utilizzate dai clinici. Le linee guida "basate sull'evidenza" possono essere considerate un aiuto per lo sviluppo di corretti ed ottimali percorsi clinici. Infine, la valutazione dell'impatto nell'implementazione di un esame o di una strategia diagnostica può essere effettuata con la pratica della verifica clinica.

## BIBLIOGRAFIA

- Christenson RH. Evidence-based laboratory medicine: a guide for critical evaluation of in vitro laboratory testing. *Ann Clin Biochem* 2007;44:111-30.
- McGlynn EA, Asch SM, Adams J, et al. The quality of health care delivered to adults in the United States. *N Engl J Med* 2003;348:2635-45.
- Price CP. Evidence-based laboratory medicine: supporting decision-making. *Clin Chem* 2000;46:1041-50.
- Guder WG. Preanalytical factors and their influence on analytical quality specifications. *Scand J Clin Lab Invest* 1999;59:545-9.
- Reid MC, Lachs MS, Feinstein AR. Use of methodological standards in diagnostic test research. Getting better but still not good. *JAMA* 1995;274:645-51.
- Lijmer JG, Mol BW, Heisterkamp S, et al. Empirical evidence of design-related bias in studies of diagnostic tests. *JAMA* 1999;282:1061-6.
- Moher D, Jones A, Lepage L. Use of the CONSORT statement and quality of reports of randomized trials. A comparative before-and-after evaluation. *JAMA* 2001;285:1992-5.
- Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. *Ann Clin Biochem* 2003;40:357-63.
- Lumbreras-Lacarra B, Ramos-Rincon JM, Hernandez-Aguado I. Methodology in diagnostic laboratory test research in clinical chemistry and clinical chemistry and laboratory medicine. *Clin Chem* 2004;50:530-6.
- Horvath AR, Pewsner D, Egger M. Systematic reviews in laboratory medicine: potentials, principles and pitfalls. In: Price CP, Christenson RH, eds. *Evidence Based Laboratory Medicine: from principles to outcomes*. Washington DC: AACC Press, 2003;59:93-114.
- Hunt DL, McKibbin KA. Locating and appraising systematic reviews. *Ann Intern Med* 1997;126:532-8.
- Moja LP, Telaro E, D'Amico R, et al. Assessment of methodological quality of primary studies by systematic reviews: results of the metaquality cross sectional study. *Br Med J* 2005;330:1053-5.
- Guyatt G, Rennie D, eds. *Users guides: Essentials of evidence-based clinical practice*. Chicago, IL: American Medical Association, 2002.
- Boyd JC, Deeks JJ. Analysis and presentation of data. In: Price CP, Christenson RH, eds. *Evidence Based Laboratory Medicine: from principles to outcomes*. Washington DC: AACC Press, 2003;115-36.
- Wieczorek SJ, Wu AH, Christenson R, et al. A rapid B-type natriuretic peptide assay accurately diagnoses left ventricular dysfunction and heart failure: a multicenter evaluation. *Am Heart J* 2002;144:834-9.
- Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology* 1982;143:29-36.
- DeLong BR, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating curves: a nonparametric approach. *Biometrics* 1988;44:837-45.
- Moses LM, Shapiro D, Littenberg B. Combining independent studies of a diagnostic test into a summary ROC curve: data analytic considerations and some additional considerations. *Stat Med* 1993;12:1293-316.
- Bradbury CJ, Cummins E, Downie S, et al. National Health Service Quality Improvement Scotland. Health Technology. Report 6. The use of B-type natriuretic peptides (BNP and NT-proBNP) in the investigation of patients with suspected heart failure. 2005;1-142.
- Fagan TJ. Letter: Nomogram for Bayes theorem. *N Engl J Med* 1975;293-57.
- Woolf SH, Grol R, Hutchinson A, et al. Clinical guidelines: potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. *Br Med J* 1999;318:527-30.
- Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, et al. Clinical guidelines: developing guidelines. *Br Med J* 1999;318:593-6
- Lugon M, Secker-Walker J, eds. *Clinical governance: Making it happen*. London: Royal Society of Medicine Press, 1999;1-222.
- Krumholz HM, Herrin J. Quality improvement studies: the need is there but so are the challenges. *Am J Med* 2000;109:501-3.