Quale evidenza abbiamo degli esami di laboratorio?

A.R. Horvath

Department of Clinical Chemistry, University of Szeged,
POB 482, H-6701 Szeged, Hungary

L'articolo è basato sulla KoneLab Award Lecture tenuta all'ACB National Congress, Focus 2003, 13-15 May 2003, Manchester, UK

Articolo tradotto con autorizzazione della International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. What evidence is there for biochemical testing?
http://www.ifcc.org/ejifcc/vol14no3/140310200306n.htm
da Romolo M Dorizzi ed Elisa Esposito per conto del Gruppo di Studio SIMeL
Evidence Based Laboratory Medicine
(R. Baricchi, P. Chiarugi, G. Clesi, D. Giavarina, M. Maconi, A. Mottola, M.L. Tommasoni)

Introduzione

L'Evidence Based Medicine è diventata una pratica accettata in sanità. Tuttavia l'approccio ha avuto un impatto limitato sulla Medicina di laboratorio rispetto ad altre discipline cliniche. L'uso appropriato di strumenti diagnostici nel processo decisionale clinico ha una importanza cruciale, poiché la gestione successiva del paziente dipende da esso. Molte indagini diagnostiche non sono mai state sottoposte ad una valutazione sistematica usando gli standard moderni dell'epidemiologia clinica, soprattutto se li confrontiamo al rigoroso processo di approvazione dei farmaci. Inoltre, nonostante gli eccezionali progressi delle prestazioni analitiche degli esami, meno attenzione è stata rivolta alla ricerca sugli outcome per valutare l'impatto diagnostico e l'utilità clinica degli esami di laboratorio[1]. La mancanza di ricerca di buona qualità in questo campo contribuisce non solo all'uso inappropriato dei servizi di laboratorio, che potrebbe recare danno ai pazienti, ma anche allo spreco di risorse significative. I laboratori clinici possono quindi essere visti da qualche amministratore come centri di costo, piuttosto che – come dovrebbero essere – centri di risorse.
Pazienti e società si aspettano che i medici basino il loro approccio a qualunque tipo di problema clinico su un ragionamento diagnostico informato. Per diagnostica informata si intende che i clinici comprendano e applichino rapidamente i principi del processo decisionale diagnostico, che comprende una stima delle probabilità pre-test/prevalenza delle malattie e la conoscenza delle caratteristiche del potere discriminante dell'esame. L'interpretazione dei risultati si occupa anche di sostenere le informazioni cliniche informate attraverso la sintesi e la conversione della informazione fornita dall'esame in conoscenza che, insieme all'esperienza clinica e alle preferenze dei pazienti, può essere trasformata nella saggezza necessaria nel prendere le singole decisioni per i pazienti[2].
Se i professionisti della Medicina di laboratorio desiderano offrire servizi di alta qualità, efficaci ed efficienti, è importante che le fasi pre-analitiche, analitiche e post- analitiche del processo diagnostico siano basate, per quanto possibile, sulle migliori evidenze scientifiche disponibili.
In questo articolo, discuteremo:

- la definizione e gli scopi dell'Evidence Based Laboratory Medicine (EBLM)
- di quale tipo di evidenza abbiamo bisogno
- di quale tipo di evidenza abbiamo in Medicina di laboratorio
- di come possiamo migliorare la situazione attuale

Definizione e scopi dell'Evidence Based Laboratory Medicine (EBLM)

L'Evidence Based Medicine (EBM) deve essere promossa continuamene perché la medicina basata sulla tradizione, false convinzioni, superstizione e autorità non autorevole, non è ancora scomparsa e continuerà forse tanto quanto la medicina stessa rimarrà quello che è: una combinazione di materie scientifiche ed umane[3].

Corrispondenza a: Dott. Romolo M. Dorizzi, Laboratorio Analisi Chimico Cliniche ed Ematologiche, Azienda Ospedaliera di Verona, Piazzale A. Stefani, 1 - 37126 Verona. Tel. 045 8072155; Fax 045 8072970 - E-mail: romolo.dorizzi@azosp.vr.it

Ma cos'è l'EBLM e come può essere usata per le sfide che i servizi diagnostici devono affrontare oggi per dare salute? Secondo Sackett et al l'EBM si occupa di migliorare le decisioni relative alla diagnosi ed alla terapia in singoli pazienti, aggiungendo la maggiore quantità possibile di ragionamento scientifico all'arte della pratica medica[4]. In altre parole, analogamente al ponte della Catena di Budapest che collega la vecchia città storica di Buda alla nuova città di Pest, l'EBM forma un ponte tra la vecchia conoscenza e l'esperienza e la nuova conoscenza che proviene dalla ricerca sistematica. Esprimendo questa definizione con parole diverse: *L'Evidence Based Laboratory Medicine integra nel processo decisionale clinico la migliore evidenza della ricerca per l'uso degli esami di laboratorio con l'esperienza clinica del medico e le necessità, le attese e le preoccupazioni del paziente.*

Gli scopi dell'EBLM nella fase pre-analitica sono:
- eliminare esami cattivi o inutili prima che si diffondano (STOP STARTING)
- eliminare dal repertorio del laboratorio vecchi esami che non diano benefici (START STOPPING)[5] e
- introdurre nuovi esami, se le evidenze dimostrano la loro efficienza (START STARTING OR STOP STOPPING).

Nella fase post-analitica sono:
- migliorare la qualità e l'impatto clinico dell'informazione dell'esame diagnostico-accuratezza diagnostica
- migliorare l'outcome del paziente -efficienza clinica
- ridurre i costi sanitari-efficienza economica

Ma sono anche quello che i clinici vogliono da noi. Quando il direttore di Bandolier ha chiesto a David Sackett, una autorità nel campo dell'EBM, cosa desiderava di più dai professionisti del laboratorio, espresse tre desideri tutti correlati alle attività pre- e post-analitiche del laboratorio:
1. "riuscire a discutere la patologia del paziente con un collega"
2. "cessare di usare gli intervalli di riferimento e sostituirli con i limiti decisionali"
3. "disporre di evidenze per sostenere la validità, l'importanza e l'utilità clinica degli esami biochimici[6].

A mio avviso, il terzo di questi "tre desideri" è forse il più importante nell'EBLM.

Di quale tipo di evidenza abbiamo bisogno in medicina di laboratorio?

Di quale tipo di evidenza abbiamo bisogno per raggiungere gli obiettivi dei clinici e dei laboratoristi? Abbiamo bisogno di:
- evidenze affidabili e di elevata qualità
- evidenze che supportino le attività pre-analitiche, analitiche e post-analitiche dei laboratori
- evidenze che possono essere interpretate, ottenute ed utilizzate dove il servizio è erogato e dove sono prese decisioni

Ma cosa chiamiamo evidenze? Sackett et al hanno definito le migliori evidenze esterne in medicina come la ricerca clinicamente rilevante, spesso proveniente dalle scienze di medicina di base, ma soprattutto dalla ricerca clinica rivolta sul paziente, dedicata alla accuratezza ed alla precisione degli esami diagnostici, la potenza dei marcatori prognostici e l'efficacia e la sicurezza di trattamenti terapeutici e riabilitativi[4]. Secondo la definizione del Committe on Evidence-Based Laboratory Medicine (C-EBLM) dell'International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC), la definizione di evidenza in medicina di laboratorio è: Informazioni raccolte in modo sistematico e valutate in modo critico, provenienti di preferenza da studi di ricerca primaria ben progettati, per rispondere a quesiti specifici su diagnosi, diagnosi differenziale, screening, monitoraggio e prognosi, che forniscono un contesto esplicito per prendere decisioni mediche informate.

Quale tipo di evidenza abbiamo in medicina di laboratorio?

Sono stati definiti i criteri del tipo di evidenza necessaria. Vediamo se abbiamo raccolto in modo sistematico e valutato in modo critico informazioni affidabili e di alta qualità provenienti da studi di ricerca di base ben progettati in medicina di laboratorio.

Posso fare una domanda al lettore? Se vi dicessi che è stato dimostrato che i risultati dei trial clinici su una nuova terapia per la sclerosi multipla presentano dei bias pesanti, prescrivereste quel farmaco? Personalmente, ritengo che la maggior parte di voi avrebbe l'opinione seguente: "Esiterei a basare una decisione importante su trial che hanno prodotto risultati con bias pesanti: Nonostante questo" – citando il direttore di Bandolier[2] – "tale situazione è quella che si verifica di solito con gli esami diagnostici". "La base di evidenza per una diagnosi efficace è piuttosto debole….. e se si pensa per un attimo che una terapia efficace dipende da una diagnosi efficace, c'è da preoccuparsi un po' circa l'efficienza dei servizi sanitari".

Perché non disponiamo di evidenza di qualità elevata in medicina di laboratorio?

La mancanza di evidenze di alta qualità ed affidabili in medicina di laboratorio ha molte cause.

Il problema del gold standard (standard di riferimento)

Uno dei problemi principali è la mancanza o l'uso inappropriato del gold standard[7-8]. L'accuratezza di un esame diagnostico o di screening deve essere valutata confrontando i suoi risultati con un criterio di riferimento. L'esame di riferimento può essere un esame singolo, una combinazione di esami diversi o il follow-up dei pazienti. Idealmente, lo stesso esame di riferimento deve essere eseguito in tutti i partecipanti allo studio e i suoi risultati devono essere interpretati senza conoscere i risultati dell'esame in valutazione e viceversa, allo scopo di evitare forme diverse di bias di verifica. Il problema è che spesso non disponiamo di

gold standard, o, anche se ne disponiamo, non è un "vero" gold standard, e presenta una certa incertezza di stima (per esempio, un reperto istologico di appendicite è clinicamente insignificante, se il paziente non presenta sintomi clinici e la condizione è silente). Spesso il nuovo esame è più avanzato dell'esame di riferimento (per esempio per i progressi tecnologici), o l'esame di riferimento è troppo costoso o invasivo tanto da limitarne l'uso, o perché non può essere valutato in modo indipendente o in cieco, o perché è pericoloso tanto da renderne non etico l'uso.

Problemi correlati al progetto inappropriato degli studi primari

Oltre al problema del gold standard, il disegno dello studio presenta numerose trappole, che devono essere evitate se chi si occupa di ricerca primaria desidera produrre evidenze di alta qualità ed affidabili. L'accuratezza diagnostica di molti esami di laboratorio è gravemente sovrastimata, a causa di numerosi bias correlati alla inadeguata progettazione delle studio e questo influenza la validità interna ed esterna dei risultati[9]. Per esempio, il disegno ottimale per valutare l'accuratezza diagnostica di un esame è considerato un confronto prospettico in cieco dell'esame in valutazione e di quello di riferimento in una serie consecutiva di pazienti selezionati in modo casuale, da una popolazione clinicamente rilevante. Se il PSA viene eseguito in un gruppo di pazienti con un sospetto clinico di cancro della prostata, sia il gruppo di pazienti con risultato negativo, che quello con risultato positivo, sono sottoposti all'esame di riferimento, che è rappresentato dall'esame istologico delle biopsie e dal follow-up clinico per verificare le percentuali di risultati positivi e negativi veri e falsi.

Il bias di spettro, che minaccia la validità interna ed esterna degli studi diagnostici, risulta dalla scelta inappropriata dei pazienti studiati e costituisce un altro problema comune[7]. Negli studi di valutazione dell'esame, lo spettro delle caratteristiche patologiche e cliniche deve riflettere lo spettro del contesto in cui sarà usato l'esame. L'accuratezza diagnostica, in termini di sensibilità e specificità, può essere sovrastimata, se l'esame è valutato in un gruppo di pazienti che è noto essere affetti da una malattia piuttosto avanzata (CASO) rispetto ad un gruppo di soggetti perfettamente sani (CONTROLLO), piuttosto che in una popolazione clinicamente più rilevante. Questo tipico disegno caso-controllo produce un bias di spettro e sovrastima le prestazioni diagnostiche dell'esame[9].

Lo spettro dei pazienti influenza non solo la validità interna ma anche quella esterna, vale a dire la trasferibilità dei risultati dell'esame. Per esempio, un esame sembra più sensibile ma meno specifico (vale a dire diminuisce la percentuale dei risultati veri negativi ed aumenta quella dei falsi positivi) se valutato in una istituzione di cura terziaria con casi di malattia più avanzati e presenza di comorbosità. La stima di accuratezza diagnostica varia moltissimo a seconda del tipo di istituzione in cui l'esame è eseguito ed i risultati di studi piccoli sono applicabili solo al tipo di istituzione in cui lo studio è stato eseguito. È quindi essenziale fornire informazioni accurate e dettagliate circa il tipo di istituzione in cui lo studio è stato eseguito, lo spettro di malattia considerato e le caratteristiche del paziente; anche in questo caso si deve segnalare che questo tipo di informazione spesso non è descritta adeguatamente nella letteratura medica odierna. Sono inoltre necessari studi molto più ampi con popolazioni di pazienti che coprono l'intero spettro della malattia per assicurare la trasferibilità dell'accuratezza dell'esame[10].

Un altro problema comune è il bias di verifica. Si rischia il bias di verifica quando la decisione di eseguire l'esame di riferimento è basata sul risultato dell'esame in valutazione. In molti studi diagnostici in cui l'esame di riferimento è invasivo, sono sottoposti all'esame di riferimento soprattutto i pazienti che risultano positivi all'esame in valutazione; i pazienti con un risultato negativo o non sono sottoposti affatto all'esame di riferimento (verifica parziale o bias di scelta della elaborazione) o sono sottoposti ad esami di riferimento meno approfonditi, come il follow up rispetto a quelli con risultati positivi (bias di verifica diversa o di rilevazione della elaborazione). Quest'ultimo caso porterà a misclassificazione dei falsi negativi come veri negativi ed aumenterà la sensibilità e la specificità[11].

Il bias di revisione si può verificare quando l'esame di riferimento è interpretato conoscendo i risultati dell'esame sperimentato e viceversa. Questo può portare ad una sovrastima sia della sensibilità che della specificità, soprattutto se l'interpretazione dei risultati dell'esame è soggettiva.

Ljmer et al hanno fornito una evidenza empirica ed hanno quantificato gli effetti di tutti questi bias correlati al disegno dello studio come DOR relativi[9]. In questo importante studio hanno dimostrato che:

- l'uso di un disegno caso controllo tende a sovrastimare il DOR di tre volte rispetto agli studi di coorte
- il bias di verifica diversa porta ad una sovrastima di due volte dell'accuratezza rispetto agli studi che usano un solo esame di riferimento
- non usare il cieco nel confronto porta ad una sovrastima di circa il 30% dei risultati rispetto agli studi in cui si usa il cieco
- negli studi in cui l'esame considerato e la popolazione studiata non stati descritti sufficientemente, l'accuratezza è stata sovrastimata rispettivamente del 70% e del 40%
- studi che non riportano i valori di cut-off dell'esame di riferimento sottostimano l'accuratezza dell'esame in valutazione del 30%.

Anche se è stato dimostrato che la qualità degli studi diagnostici sta migliorando, molti sono ancora "piagati" da limiti metodologici, come una cattiva descrizione dello spettro e dei sottogruppi dei pazienti studiati, la presenza del bias di revisione e la cattiva riproducibilità degli studi[12].

Mancanza di studi di outcome in medicina di laboratorio

Lo scopo ultimo della medicina di laboratorio è quello di migliorare gli outcome clinici e la prognosi. In questo caso, l'efficacia degli interventi diagnostici ed il monitoraggio di laboratorio dovrebbero essere idealmente valutati in trial clinici. Sfortunatamente si riesce raramente a valutare gli effetti degli esami diagnostici in trial randomizzati[13]; una ricerca recente su Medline nell'aprile 2003 ha portato a solo 28 citazioni. Lo studio degli outcome correlati al laboratorio è difficile a causa dei problemi metodologici nel definire e misurare misure effettive e surrogate di outcome[14]. La tecnologia spesso si muove troppo in fretta ed i pazienti sono sottoposti ad interventi diagnostici e terapeuticici alternativi che rendono piuttosto difficile la valutazione della correlazione tra esame ed outcome.

Problemi della revisione sistematica in medicina di laboratorio

Le revisioni sistematiche e le meta-analisi sono considerate il livello più alto di evidenza; tuttavia, a causa dei numerosi problemi metodologici e dei limiti della letteratura primaria non abbiamo evidenze di tale qualità in medicina di laboratorio. Oosterhuis et al hanno mostrato che nessuna delle 23 rassegne sistematiche in medicina di laboratorio ha soddisfatto i sei criteri base di qualità, e solo il 48% ne ha soddisfatto la metà[15]. Manchiamo, analogamente, di buone valutazioni tecnologiche e di dati raccolti in modo sistematico di prevalenza/probabilità pre-test o buone evidenze di soglie diagnostiche. Tutti questi problemi sono correlati alla eterogeneità della ricerca primaria, dovuta soprattutto alla mancanza di standard metodologici condivisi a livello internazionale per progettare, condurre e pubblicare gli studi primari e le ricerche sistematiche in diagnostica.
In medicina di laboratorio, come nelle altre discipline, è diventato semplicemente impossibile per un professionista leggere, valutare in modo critico e sintetizzare la letteratura medica di oggi. Ci si è concentrati sempre di più sulla messa punto di metodi formali per preparare rassegne sistematiche di studi per produrre sintesi formulate in modo esplicito, riproducibili ed aggiornate sugli effetti degli interventi sanitari. Tuttavia, questi sforzi sono stati fino ad oggi in gran parte confinati alla valutazione dell'efficacia e dell'efficienza dal punto di vista economica degli interventi terapeutici e preventivi. Questo è illustrato nella Figura 1, che mostra il numero di rassegne sistematiche e metaanalisi di trial controllati e studi di valutazione di esami diagnostici pubblicati ogni anno dal 1986 al 2001[16].
Sono state allestite numerose banche dati di rassegne sistemiche per la diagnostica, come la MEDION (http://www.hag.unimaas.nl/Internationalisering/onderzoek/Cochrane/2002/medion/medionSearch1.as) e la banca dati del nostro Comitato (http://www.ckchl-mb.nl/ifcc). Anche la banca dati DARE contiene numerose valutazioni diagnostiche elaborate criticamente (http://agatha.york.ac.uk/darehp.htm). Una nuova iniziativa, denominata Bayes Library, sarà discussa tra breve[11]. Tuttavia, bandolier Extra ha espresso recentemente una opinione molto pessimistica sulle rassegne sistematiche di esami diagnostici e le ha definite "un completo spreco di tempo"[2]. Questo punto di vista non è generalmente condiviso, poiché lo scopo di fare rassegne sistematiche non è solo quello di produrre evidenze di elevata qualità su un determinato argomento, ma anche di identificare argomenti poco conosciuti e di promuovere quindi ricerche ben progettate in quell'ambito. Fare ricerche sistematiche in medicina di laboratorio ha anche un aspetto educazionale nello sviluppare abilità di valutazione critica e rappresenta quindi una curva di apprendimento verso un processo decisionale informato e la pratica dell'EBLM.
È comunque riconosciuto che le rassegne sistematiche e quindi la produzione di evidenza di qualità elevata in medicina di laboratorio non è limitata solo dalla bassa qualità degli studi primari, ma anche dai diversi tipi di bias di pubblicazione dei risultati e correlati[17]. È ben noto che solo una parte di tutti gli studi condotti è pubblicata e compresa nelle rassegne (Figura 2).

Figura 1. Numero delle rassegna sistematiche e delle metaanalisi

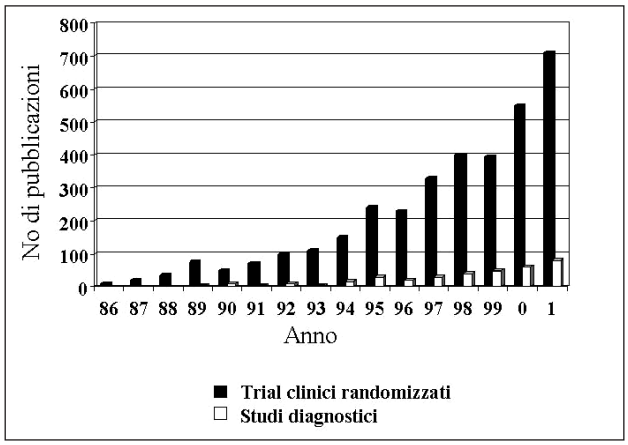
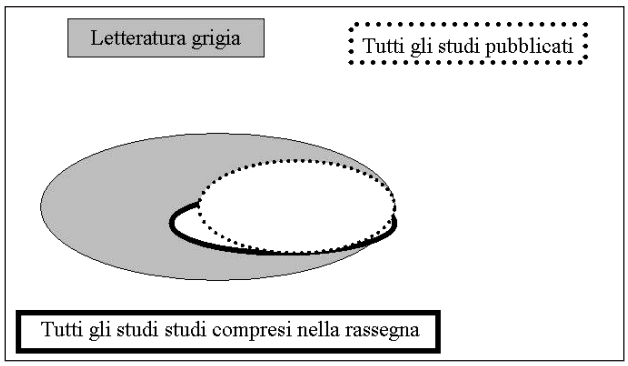


Figura 2. Bias dei pubblicazione ed altri bias di comunicazione[17]
I tipi di bias dei pubblicazione sono numerosi[16]



Vi sono numerose forme di bias di pubblicazione[17]:
- bias dei risultati positivi: si verifica quando è più probabile che sia pubblicata la ricerca con risultati positivi di quella con risultati negativi;
- bias della letteratura grigia: si verifica quando molti studi con risultati significativi, ma negativi non sono pubblicati;
- bias del ritardo: si verifica quando la pubblicazione è ritardata di molti mesi o anni;
- bias della lingua e paese: si verifica quando risultati significativi sono pubblicati più probabilmente in inglese che in altre lingue;
- bias della indicizzazione delle banche dati (e l'analoga citazione selettiva) significa che i risultati positivi sono indicizzati nelle banche dati più spesso di quelli negativi.
- La pubblicazione duplicata o multipla si verifica quando ricerche originali o parti dei loro risultati sono pubblicate più di una volta; questo potrebbe causare una distorsione nei risultati di una rassegna sistematica.
- Una comunicazione selettiva degli outcome misurati si verifica quando vengono pubblicati solo i risultati più favorevoli degli studi che hanno investigato numerosi outcome.

Che dimensioni assume il problema? Se gli studi pubblicati rappresentano un campione con un bias di tutti gli studi che sono stati condotti, i risultati della rassegna della letteratura, saranno, per definizione, fuorvianti. Nel campo della diagnostica la percentuale del bias di pubblicazione non è conosciuta, ma riteniamo che rappresenti un problema ancora più grande di quello che si verifica nella ricerca farmacologica, a causa della mancanza di registri degli studi diagnostici non pubblicati in corso o completati e delle difficoltà di accedere alla "letteratura grigia". Editori, ricercatori, pressioni dalle istituzioni accademiche e dall'industria sono tutti responsabili di questa situazione difficilmente controllabile.

Un altro problema delle rassegne sistematiche è quello di verificare se i dati provenienti da studi primari diversi possono essere sintetizzati e raccolti in una stima riassuntiva dell'accuratezza diagnostica[18]. Raggruppare il quoziente di verosimiglianza in meta-analisi usando tecniche statistiche, deve essere eseguito con grande attenzione e solo se le popolazioni dei pazienti e gli esami usati nei diversi studi sono omogenei[19]. Tali grafici che riassumono quozienti di verosimiglianza diversi, se eseguiti correttamente, consentono una valutazione rapida della capacità di un esame di confermare o di escludere la diagnosi di malattia.

Come possiamo migliorare la situazione attuale?

Esaminate le difficoltà legate alla produzione di evidenza, vediamo come possiamo fornire una evidenza di migliore qualità ed affidabile e che cosa dobbiamo fare per evitare i numerosi problemi menzionati:
- Per prima cosa, la più importante, abbiamo bisogno di standard metodologici per progettare e comunicare i risultati di studi primari di accuratezza diagnostica[20] e per migliorare in futuro, sulla base di questi, la qualità della ricerca primaria.
- Analogamente, abbiamo bisogno di standard metodologici per la revisione sistematica in medicina di laboratorio e, di conseguenza, di migliori revisioni sistematiche/ metanalisi dei dati relativi all'accuratezza diagnostica.
- Occorre, inoltre, una ricerca di elevata qualità sugli outcome in medicina di laboratorio.

Abbiamo inoltre bisogno di studi sulla evidenza facilmente comprensibili ed accessibili da chi prende decisioni cliniche.

L'iniziativa STARD (Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy)

In riferimento al primo punto sopra menzionato, il gruppo STARD ha pubblicato recentemente le procedure raccomandate per progettare studi di accuratezza diagnostica[21]. La loro lista di controllo (checklist) definisce degli obiettivi elevati per descrivere sia la metodologia dello studio che i risultati[22].

Si prevede che la checklist STARD sarà ampiamente adottata dai direttori dei giornali medici e dai ricercatori e contribuirà, in futuro, a migliorare la qualità degli studi primari.

Nuove iniziative per migliorare le revisioni sistematiche in medicina di laboratorio

I principi della revisione sistematica in ambito diagnostico sono stati descritti da numerosi autori ed anche dai membri del C-EBLM, e forniscono strumenti utili per risolvere molti problemi metodologici che è necessario affrontare, se si inizia il difficile lavoro di valutazione critica e di revisione sistematica della letteratura[1,16,18,23]. Un nuovo approccio è quello indicato come Bayes Library, un progetto collaborativo internazionale promosso da un gruppo svizzero di medici di base e di epidemiologi, in associazione con il C-EBLM e la Cochrane Collaboration. Questa iniziativa ha portato alla elaborazione del "Bayes Handbook" ,attualmente in corso di valutazione, che comprende una lista di controllo per la valutazione critica per la revisione sistematica di studi diagnostici di letteratura primaria[11].

La Bayes Library si propone l'obiettivo di fornire un database, compilato in maniera sistematica, di informazioni standardizzate e valutate criticamente relative alle caratteristiche ed alla capacità discriminante [sensibilità, specificità, quoziente di verosimiglianza (likelihood ratio) ecc.] degli esami utilizzati in sanità. Inoltre, il database conterrà informazioni sulla prevalenza delle patologie e delle condizioni in ambiti e popolazioni diverse, fornendo una interfaccia ed un motore di ricerca di facile utilizzo. Una iniziativa simile sta per essere avviata dal Screening and

Diagnosis Methods Group della Cochrane Collaboration e si prevede che, in futuro, la Cochrane Library pubblicherà delle revisioni in ambito diagnostico[24].

L'evidenza dovrebbe supportare l'intero processo del laboratorio per migliorare gli outcome correlati al laboratorio

Una volta acquisito il sistema per produrre evidenza di elevata qualità, quale dovrebbe essere l'evidenza nella pratica di laboratorio? In ultima istanza ogni singola fase dell'intero processo del laboratorio ha lo scopo di migliorare gli outcome correlati al laboratorio ed al paziente. Così l'evidenza prodotta dovrebbe supportare l'intero processo del laboratorio, comprese le attività pre-analitica, analitica e post-analitica. Ma vediamo come si raggiungono e quali sono gli obiettivi fondamentali nell'EBLM.

Il ruolo dell'EBLM nella fase pre-analitica

Uno degli aspetti più importanti della fase pre-analitica è la scelta dell'/degli esame/i giusti per il paziente giusto al momento giusto. Molti fattori influenzano la nostra decisione riguardo l'opportunità di richiedere o no un esame. Uno dei più importanti è il tipo di quesito clinico posto e la prevalenza della condizione nel diverso scenario sanitario, in relazione a quel quesito. In caso della diagnosi, la regola generale è che, se prevalenza/probabilità pre-test sono troppo basse o troppo alte, è inutile richiedere una batteria di esami di laboratorio, dal momento che essi non aggiungeranno molto alla probabilità post-test, cioè alla diagnosi della malattia. Altri fattori che influenzano la scelta di un esame sono correlati ad eventi sia della fase analitica che di quella post-analitica, come la performance tecnica, l'accuratezza diagnostica delle indagini di laboratorio, l'outcome clinico e l'impatto dell'esame dal punto di vista organizzativo, i costi generali e l'onere per il paziente[25]. Una evidenza insufficiente nel supportare il ruolo di un certo esame può portare alla prematura diffusione di una tecnologia da parte degli entusiasti. Anche se la ricerca successiva dimostra che l'utilità dell'esame è minore, una volta che questo è stato introdotto nella pratica routinaria, sarà eliminato dal repertorio del laboratorio con difficoltà.
Da quanto detto precedentemente si deduce che la EBLM può supportare la fase pre-analitica fornendo evidenza per una scelta ed una richiesta razionale di un esame. A tal fine si dovrebbero raccogliere dati sul rapporto prevalenza/probabilità pre-test delle malattie (ad esempio, la Bayes Library si propone di offrire una tale informazione). Possono essere strumenti altrettanto utili da usare, a tal riguardo, la valutazione tecnologica degli interventi diagnostici insieme alla stima economica dell'impatto dell'esame, e linee guida/raccomandazioni diagnostiche "evidence-based" sulla scelta degli esami. L'attività della C-EBLM nel campo delle linee guida sarà discussa in seguito.

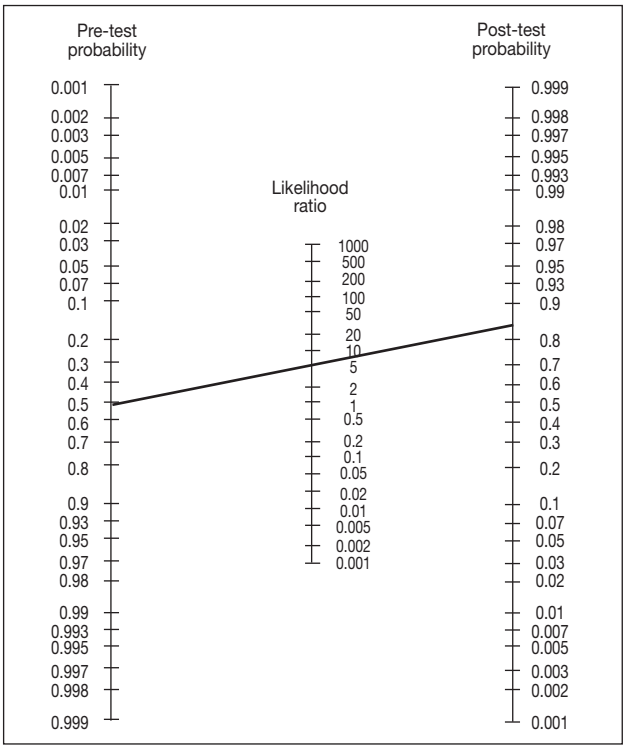
Il ruolo della EBLM nella fase analitica

A prima vista la qualità analitica di per sé non sembra avere molto a che fare con la EBLM, perché si suppone che la performance analitica degli esami si basi sulle scienze di base che, in teoria, sono basate per definizione sull'evidenza o sulla ricerca. Comunque gli obiettivi di performance metodologica vengono stabiliti o sulla base della variabilità biologica o sui limiti decisionali clinici, ed i dati raccolti per raggiungere questi obiettivi possono non essere sempre "evidence-based"[26]. Questo è il motivo per cui la EBLM nella fase analitica può contribuire a fissare in maniera scientifica le specifiche di performance metodologica e ad ottenere una migliore valutazione dell'accuratezza diagnostica degli esami di laboratorio.

Il ruolo della EBLM nella fase post-analitica

L'obiettivo della EBLM nella fase post-analitica è il miglioramento della qualità della informazione diagnostica di un esame. L'EBLM può assistere i clinici sia nell'interpretazione che nell'utilizzo clinico dei risultati di laboratorio. Molti fattori possono influenzare l'uso di evidenza nella fase post-analitica; innanzitutto vi è la natura stessa dell'evidenza sulla utilità diagnostica degli esami di laboratorio, i limiti della quale abbiamo precedentemente discusso. In secondo luogo, come possiamo fornire ai clinici questa informazione in modo che risulti significativa? Questa attività post-analitica dovrebbe riguardare chiaramente il processo di addestramento, sia dello staff clinico che di quello del laboratorio, su come utilizzare l'evidenza nell'interpretazione dei dati e nel prendere delle decisioni sulla base delle informazioni diagnostiche.
Supponiamo di avere a che fare con un paziente di 70 anni, con una probabilità pre-test del 50% di essere affetto da anemia sideropenica. Una revisione sistematica ci indica la probabilità di anemia espressa come likelihood ratio (LR) a diverse concentrazioni di ferritina. Il nostro paziente, con una ferritina considerata "normale" di 30 ug/L, ha un LR positivo di 4,8, cioè una probabilità intermedia/elevata di essere affetto da anemia sideropenica[27]. Utilizzando il nomogramma di Fagan (fig. 3) ed il valore di LR pari a 4,8 come strumento per modificare la probabilità, si può facilmente calcolare la probabilità post-test di anemia, che diventa quasi dell'85%, in un paziente con un valore di ferritina "normale". Questo esempio ci spiega forse meglio perché David Sackett ha chiesto di abbandonare gli intervalli di riferimento!
Per costruire un database di dati di accuratezza diagnostica di questo tipo, abbiamo bisogno non solo che venga effettuata una ricerca più estesa e migliore, ma anche che i professionisti raccolgano e sintetizzino i risultati e l'esperienza accumulati nel corso di decenni, presentandoli in forma utilizzabile di LR o curve ROC. Un data base di tal genere, nel nostro caso, potrebbe non solo mostrare che la ferritina è un esame

Figura 3. Uso del nomogramma di Fagan nell'interpretazione dei risultati



utile nella diagnosi di anemia, ma anche che, ad esempio, è un esame di gran lunga superiore al test di saturazione della trasferrina nella diagnosi di anemia sideropenica.

È compito del laboratorio interpretare l'evidenza e renderla accessibile a chi prende decisioni cliniche.

Mentre noi laboratoristi siamo "eccitati" da dati come sensibilità, specificità, LR e curve ROC, per i nostri colleghi clinici si verifica la stessa cosa…?

Sono in grado di interpretare facilmente ed utilizzare praticamente queste informazioni? In uno studio interessante del 1998 è stato chiesto ad un gruppo di circa 50, fra medici e chirurghi, come utilizzavano gli esami diagnostici; i risultati hanno mostrato che pochissimi(1-3 %) conoscevano o utilizzavano i metodi bayesiani, le curve ROC o gli LR[29]. Molti medici interpellati hanno risposto che ciò che desiderano non riguarda gli LR o i valori di sensibilità e specificità o i valori predittivi, ma risposte semplici, preferibilmente al letto del malato, al quesito se il paziente, con un determinato risultato di un esame, è affetto o meno dalla condizione clinica indagata.

Come interpretare l'evidenza

Un recente esempio citato nel British Medical Journal ha appunto confermato questa necessità in maniera molto convincente[30]. Ad alcuni medici di medicina generale in un corso di educazione medica continua è stato sottoposto il seguente caso: "La prevalenza di cancro all'utero in tutte le donne con sanguinamento anomalo è del 10%; qual è la probabilità di cancro all'utero in una donna di 65 anni, con un sanguinamento uterino anomalo, sulla base dei seguenti risultati di ecografia transvaginale?"

- Il primo set di risultati forniti è stato il seguente: L'ecografia transvaginale ha mostrato un risultato patologico compatibile con un cancro. Sulla base di questa informazione, quanto ritiene sia elevata la probabilità di cancro?
- Nel secondo set è stata fornita una stima di sensibilità e specificità dell'esame, pari, rispettivamente, all'80% e al 60%; in funzione di questa informazione, quanto ritiene sia elevata la probabilità di cancro?
- Nel terzo set si spiegava con linguaggio comune che un risultato positivo si ottiene 2 volte più frequentemente nelle donne con cancro rispetto a quelle senza malattia, il che significa, in altre parole, che il LR positivo è 2. Quanto è la probabilità? Cambiereste la vostra precedente valutazione?

Quando le risposte sono state convertite in verosimiglianza (likelihood) di malattia, il gruppo cui non era stata fornita alcuna informazione sull'accuratezza diagnostica della ecografia transvaginale aveva dato una elevata probabilità di cancro, con un LR di 9. Per quelli a cui erano stati comunicati i valori di sensibilità e specificità dell'esame, la probabilità di cancro diminuiva a 6, e quando l'accuratezza diagnostica dell'esame veniva comunicata in termini semplici e non tecnici, questa probabilità diminuiva in maniera significativa fino a 3, un valore molto vicino alla vera stima ed alle raccomandazioni fornite dalle linee guida[30]. Quindi medici esperti, di fronte a solo un risultato positivo, sovrastimano in modo grossolano il potere diagnostico dell'esame.

Quindi, è responsabilità dei professionisti di laboratorio esprimere ed interpretare l'accuratezza diagnostica dei risultati di un esame in maniera significativa dal punto di vista clinico. Questo richiede, comunque, che lo staff di laboratorio abbia accesso ai dati rilevanti del paziente e che conosca l'esatta motivazione per cui è stato richiesto l'esame. Sfortunatamente, è difficile incontrare questi requisiti nella maggior parte degli esami eseguiti in routine in un dipartimento di biochimica clinica, con molte migliaia di esami richiesti al giorno. Supporti informatici per la scelta decisionale direttamente collegati ai dati clinici ed informazioni evidence-based potrebbero essere di aiuto in questo compito.

Raccomandazioni espresse da linee guida evidence-based nella medicina di laboratorio

Ulteriore responsabilità del laboratorio, assieme ai clinici ed ai pazienti, è quella di trasformare una informazione basata sulle evidenze in conoscenza, realizzando delle raccomandazioni di facile comprensione[2]. Per poter affrontare la mole di informazioni mediche in continua espansione, è sorto un esteso movimento inteso allo sviluppo di linee guida pratiche, considerate sempre più un mezzo di divulgazione della cono-

scenza fra i professionisti. Comunque, gli approcci utilizzati per le linee guida terapeutiche sono diversi e né i metodi né i sistemi di classificazione delle raccomandazioni possono essere pienamente adattati alla medicina di laboratorio.
Di conseguenza si avverte la necessità di standard metodologici e di strumenti per sviluppare raccomandazioni evidence-based, per l'uso di indagini laboratorio nello screening, nella diagnosi ed nel monitoraggio. La C-EBLM ha preparato di recente un documento che traccia i contorni dei principi generali, dei metodi e delle procedure relativi allo sviluppo ed alla valutazione critica di linee guida diagnostiche basate sulla evidenza, che saranno di supporto a gruppi di lavoro per lo sviluppo di linee guida e si spera possano contribuire a migliorare, in avvenire, la qualità delle linee guida nella medicina di laboratorio[31].

Come trasferire l'evidenza della ricerca nella pratica

Lo sviluppo di raccomandazioni/linee guida basate sull'evidenza è un compito difficile, soprattutto per la mancanza di revisioni sistematiche di elevata qualità in medicina di laboratorio. Comunque il ruolo della EBLM nella fase post-analitica non termina qui. È stato dimostrato che, anche quando sono disponibili linee guida sufficientemente evidenti ed autorevoli, è difficile modificare il comportamento dei medici. L'evidenza empirica suggerisce che una distribuzione passiva di linee guida non è sufficiente; è necessario che esse siano associate ad una divulgazione per molte vie ed individualizzata, con una strategia di implementazione[32]. È stato dimostrato che l'addestramento, contatti con altre realtà, corsi accademici personalizzati, sistemi di reminder elettronici, feedback relativi alla attività, la partecipazione dei laureati alla valutazione della qualità post-analitica o a programmi di interpretazione di casi e gli schemi di audit clinico sono molto più efficienti nel trasferire l'evidenza della indagine nella pratica.
Come è già stato affermato da Wilson: "È molto più difficile far funzionare una costitituzione che farla". Ovvero come è stato detto, in maniera più brutale da Schumpeter: "Non è sufficiente produrre un buon sapone, è anche necessario convincere la gente a lavarsi". Quindi, come possiamo fare in modo che questo avvenga? Se vogliamo che la gente faccia qualcosa, deve essere reso semplice, facile, e gli utilizzatori devono vederne il vantaggio. Per aiutare i medici ad utilizzare i servizi di laboratorio in modo efficiente, le evidenze di supporto o le linee guida dovrebbero essere facilmente accessibili dove vengono prese le decisioni cliniche e dovrebbero essere preferibilmente collegate direttamente ai dati del paziente. La tecnologia legata all'automazione/informazione può fornire mezzi per integrare un supporto decisionale alla cura del paziente. I dati del paziente possono essere collegati direttamente alle linee guida evidence-based, che possono fornire delle raccomandazioni differenziate sulla prevalenza, eziologia, sintomatologia, e sulla gestione di una patologia, ad esempio la iperkalemia. Tali sistemi sono stati sviluppati, ad es.da Jonathan Kay ad Oxford, in stretta collaborazione con il progetto Oxford Clinical Intranet, in Ungheria
(http://oxmedinfo.jr2.ox.ac.uk/; http://tudor.szote.u-szeged.hu)[33].
Ma soltanto i clinici dovrebbero imparare come utilizzare "il sapone"? Sono molti, non solo i medici e le loro opinioni, i fattori che spingono all'utilizzo dei servizi di laboratorio. Spingono dall'esterno i ricercatori entusiasti delle nuove tecnologie, l'industria desiderosa di vendere e le assicurazioni desiderose di acquistare servizi e persino i media che raccolgono le nuove e sensazionali scoperte. Considerata l'ampiezza delle prospettive, la diversità e la complessità dei problemi metodologici, tecnici, organizzativi ed economici ed a causa dei numerosi compiti associati all'EBLM, i miglioramenti in questo campo si possono ottenere solo con una collaborazione multidisciplinare ed universale. Per ottenere una EBLM ed una maggiore efficienza dei servizi di laboratorio, sono necessari una più efficace collaborazione fra i professionisti di laboratorio, i clinici, gli epidemiologi, i biostatistici, l'industria,l e agenzie che si occupano di Qualità, quelle che si occupano della valutazione e della gestione delle tecnologie oltre ad una armonizzazione internazionale di questi approcci.

Ringraziamenti

Vorrei ringraziare molti colleghi della Gran Bretagna,che hanno accresciuto il mio interesse per la EBLM, come Jonathan Kay, che mi ha accompagnato per la prima volta al meeting di Aspley Guise, dove si formarono gruppi di lavoro, guidati da Danielle Freedman e Chris Price; quest'ultimo ha dedicato un intero volume nuovo a questo argomento[16].Un particolare ringraziamento a Muir Gray, Alison Hill di Oxford,William Rosenberg del Southampton e ad Amanda Burls di Birmingham, consulenti esterni in un progetto EBM, denominato TUDOR, che io stessa ho coordinato in Ungheria per 4 anni con il generoso supporto del Dipartimento Governativo Britannico per lo Sviluppo Internazionale (Grant Nos: CNTR 997674,001222A,101300). Ringrazio particolarmente la Divisione di Educazione e Management della IFCC e, soprattutto, Gerard Sanders per il continuo incoraggiamento e per aver offerto l'opportunità di diffondere l'EBLM in tutto il mondo. Infine,vorrei ringraziare i vecchi colleghi di C-EBLM, cioè Sverre Sandberg (ex presidente),Wytze Oosterhuis e Tadashi Kawai (membri), per aver intrapreso questo lungo cammino e per essersi adoperati nel corso degli anni in questo campo piuttosto difficile della disciplina di laboratorio con grande perizia.
Si ringrazia anche David Williams per la collaborazione tecnica nella preparazione del manoscritto.

Bibliografia

1. Sandberg S, Oosterhuis W, Freedman D, Kawai T. Systematic Reviewing in Laboratory Medicine. Position Paper from the IFCC Committee on Systematic Reviewing in Laboratory Medicine. JIFCC 1997; 9(4): 154-155.
2. Anonymous. Evidence and Diagnostics. Bandolier Extra, 2002; February, 1-9. http://www.ebandolier.com
3. Watine J, Borgstein J. Evidence-based illiteracy or illiterate evidence. Lancet 2000; 356(9230): 684 (downloadable at: http:/www.thelancet.com).
4. Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. Evidence-based Medicine. How to Practice and Teach EBM. Churchill Livingston, London. 1997. pp250.
5. Gray, MJA. In: Evidence-based Healthcare. How to Make Health Policy and Management Decisions. Churchill Livingstone, London, 1997. pp23.
6. Moore RA. Evidence-based clinical biochemistry. Ann Clin Biochem 1997; 34: 3-7.
7. Haynes RB. Keeping up to date with the best evidence concerning diagnostic tests. In: Black ER, Bordley DR, Tape TG, Panzer RJ, eds. Diagnostic Strategies for common medical problems. 2nd ed. Philadelphia: American College of Physicians, 1999; pp37-45.
8. Knottnerus JA, vanWeel C. General Introduction: evaluation of diagnostic procedures. In: Knottnerus JA, ed. The Evidence Base of Clinical Diagnosis, London:BMJ Books, 2002; pp1-17.
9. Lijmer, J.G., Mol, B.W., Heisterkamp, S., et al. Empirical evidence of design-related bias in studies of diagnostic tests. JAMA 1999; 282(11): 1061-1066.
10. Irwig L, Bossuyt P, Glasziou P, et al. Designing studies to ensure that estimates of test accuracy are transferable. BMJ 2002; 324: 669-71.
11. Battaglia M, Bucher H, Egger M, et al. (writing committee). The Bayes Library of Diagnostic Studies and Reviews. 2nd Edition Basel: Division of Clinical Epidemiology and Biostatistics, Insitute of Social and Preventive Medicine, University of Berne and Basel Insitute for Clinical Epidemiology, University of Basel, Switzerland; 2002; pp1-60. (available at daniel.pewsner@bluewin.ch)
12. Reid, M.C. et al. Use of methodological standards in diagnostic test research: getting better but still not good. JAMA 1995; 274(8): 645-651.
13. Bossuyt PM, Lijmer JG, Mol BW. Randomised comparisons of medical tests: sometimes invalid, not always efficient. Lancet 2000; 356: 1844-7.
14. Bruns DE. Laboratory-related outcomes in healthcare. Clin Chem 2001; 47: 1547-52.
15. Oosterhuis WP, Niessen RWLM, Bossuyt PMM. The science of systematic reviewing studies of diagnostic tests. Clin Chem Lab Med 2000; 38: 577-88.
16. Horvath AR, Pewsner D, Egger M. Systematic reviews in laboratory medicine: Potentials, principles and pitfalls. In: Evidence-based Laboratory Medicine: From Principles to Practice. Price CP, Christenson RH (eds) AACC Press, Washington. 2003; pp137-158.
17. Song F, Eastwood A, Gilbody S, et al. Publication and related biases. Health Technol Assess 2000; 4: 1-105.
18. Deeks JJ. Systematic reviews of evaluations of diagnostic and screening tests. In: Egger M, Smith GD, Altman DG, eds. Systematic Reviews in Health Care. Meta-analysis in context. 2nd ed. London: BMJ Books, 2001; pp248-82.
19. Irwig L, Macaskill P, Glasziou P, et al. Meta-analytic methods for diagnostic tests accuracy. J Clin Epidemiol 1995; 48: 119-30.
20. Bruns DE, Huth EJ, Magid E, Young DS. Toward a checklist for reporting of studies of diagnostic accuracy of medical tests. Clin Chem 2000; 46: 893-895 (full text available free of charge, together with ensuing responses, on the web on: http://www.clinchem.org)
21. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: The STARD initiative. Clin. Chem. 2003a; 49(1): 1-6.
22. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, et al. The STARD statement for reporting studies of diagnostic accuracy: Explanation and Elaboration. Clin. Chem. 2003b; 49(1): 7-18.
23. Cochrane Methods Group on Screening and Diagnostic Tests. 1996. (http://www.hiru.mcmaster.ca/COCHRANE/DEFAULT htm; accessed August 2003)
24. Deeks J, Gatsonis C, Clarke M, Neilson J. Cochrane systematic reviews of diagnostic test accuracy. The Cochrane Collaboration Methods Groups Newsletter 2003; 7: 8-9.
25. Price CP. Evidence-based Laboratory Medicine: Supporting Decision-Making. Clin. Chem. 2000; 46 (8):1041-1050.
26. Westgard JO. Why not evidence-based method specifications? 2002. (http://www.westgard.com/essay44.htm; accessed August 2003)
27. Guyatt GH, Oxman AD, Ali M, et al. Laboratory diagnosis of iron deficiency anaemia: an overview. J. Gen. Intern. Med. 1992; 7: 145-53.
28. Sackett DL, Straus S. On some clinically useful measures of the accuracy of diagnostic tests. Evidence-Based Medicine 1998; 3: 68-70.
29. Reid MC, Lane DA, Feinstein AR. Academic calculations versus clinical judgements: practicing physicians' use of quantitative measures of test accuracy. Am J Med 1998; 104: 374-380.
30. Steurer J, Fischer JE, Bachmann LM, Koller M, ter Riet G. Communicating accuracy of tests to general practitioners: a controlled study. BMJ 2002; 324: 824-826
31. Oosterhuis WP, Bruns DE, Watine J, Sandberg S, Horvath AR. Recommendations for evidence-based guidelines in laboratory medicine. (submitted for publication)
32. Anonymous. Getting Evidence into Practice. Effective Health Care Bulletin, 1999; 5(1): 1-16.
33. Kay JD. Communicating with clinicians Ann.Clin. Biochem. 2001; 38(2): 103-110.