

La risposta della medicina di laboratorio al quesito clinico

Cappelletti P.

Laboratorio di Patologia Clinica, Dipartimento di Medicina di Laboratorio, Azienda Ospedaliera "S. Maria degli Angeli" di Pordenone

Ripensando Modena

Nel Congresso Nazionale di Modena (25-27 novembre 2004), la SIMeL ha completato un percorso di studio sulle trasformazioni organizzative che travagliano la medicina di laboratorio in tutto il mondo occidentale. La riflessione si è svolta su due piani, organizzativo e concettuale, le cui interrelazioni sono molto più intense di quanto appare persino molti archimandriti delle re-ingegnerizzazioni.

Da un punto di vista riorganizzativo, la scelta tra i due modelli di trasformazione, quello del consolidamento americano e della rete anglosassone, è stata verso la "*pathology modernisation*" sia per i principi etici ispiratori che per le caratteristiche della rete, della popolazione "naturale" servita, del principale elemento di conduzione individuato nell'appropriatezza fondata sulle "evidenze", ma anche per gli esiti di contenimento del volume dei test e dei costi, intrinsecamente irraggiungibile dalla razionalizzazione americana, condotta dal principio dell'aumento del profitto. Tra i modelli di laboratorio proposti anche in Italia, "*hub and spokes*" e "*core lab*", la scelta si è indirizzata con netta prevalenza per il secondo, individuato come quello in grado di rispondere adeguatamente alla popolazione "naturale", per le dimensioni comprese tra il minimo della massa critica economica e di casistica ed il massimo della efficacia clinica e della gestione organizzativa. L'esame della realtà italiana, infine, ha mostrato, da un lato, la necessità di una razionalizzazione dell'elevato e disperso numero di laboratori e di addetti, ma, dall'altro, la eterogeneità geografica ed ideologica degli approcci e l'incoerenza tra dichiarazioni di principio, metodi applicativi e risultati economici.

Da un punto di vista concettuale, l'attenzione è stata puntata all'essenza della Medicina di Laboratorio, al suo compito di dare risposta al quesito clinico, esplicito od implicito. L'attività essenziale del laboratorio si attua mediante lo scambio di materiali ed informazioni all'interfaccia quasi sinciziale tra laboratorio e clinica. Ciò si traduce nella validazione di ogni passaggio del processo diagnostico, secondo lo schema di Lundberg, a cura dell'attività coordinata e collaborativa di un'equipe complessa ed articolata nelle sue responsabilità ed autonomie, tenuta insieme dalla "*mission*" e dalla responsabilità clinico-organizzativa. Il "comune sentire" di questa posizione con le dichia-

razioni statutarie (Copenhagen, 1993) e certificative (ISO 15189:2003E) è stato un viatico molto forte. La centralità del concetto di appropriatezza, nella sua evoluzione e concezione moderna esaminata nel Convegno di Vicenza (25-27 maggio 2004), è stato il perno della riflessione disciplinare, organizzativa e sociale.

Infatti, nel documento finale di Modena - la proposta di "Un Patto per la modernizzazione e la umanizzazione della Medicina di Laboratorio in Italia" inviata alle Autorità sanitarie del Paese¹ - si è cercato di fondere i due aspetti, organizzativo e concettuale, in un approccio globale, dove il servizio della Medicina di Laboratorio e il suo impatto sulla cura dei pazienti vengono declinati nella rete dei rapporti che ne costituiscono la popolazione "naturale", secondo modalità congrue al concetto di centralità del paziente e di appropriatezza dell'intervento.

Per rispondere adeguatamente alla sua natura, "fornire informazioni cliniche", la Medicina di Laboratorio deve organizzarsi in una "rete" ("micro" nei rapporti interprofessionali ed interdisciplinari dell'equipe e "macro" nei rapporti tra organizzazioni che servono la popolazione "naturale") gestita (non si tratta di una rete da pescatore ma di una tela di ragno) di servizi (non semplicemente prestazioni o test), per governare l'intero processo che la origina, attiva ed utilizza. Il punto chiave diventa l'interfaccia clinica-laboratorio, amplificata a dismisura dalla struttura a rete, rivolta al clinico ed al paziente, coinvolgente tutta l'equipe, caratterizzata dalla qualità della comunicazione e dalla sua coerenza con l'obiettivo clinico.

Il Congresso Nazionale di Trieste (10-12 novembre 2005) ha l'ambizione di esemplificare questa visione della Medicina di Laboratorio, sottolineando i problemi e i risultati della sua applicazione.

Dal quesito clinico alla risposta di laboratorio

Un elemento caratterizzante le tesi di SIMeL è la obbligatorietà per la Medicina di Laboratorio di impegnarsi in tutto il percorso di richiesta diagnostica dalla formulazione del quesito clinico all'applicazione delle azioni conseguenti alle informazioni fornite. Seppur previsto esplicitamente dai più recenti standard certificativi, il concetto non è pacifico nell'accettazione, né facile nell'applicazione.

Il background culturale della proposta sta nell'evoluzione

concettuale dello schema di Lundberg, nei concetti di lavoro all'interfaccia laboratorio-clinica e di validità della risposta di Büttner, nello scambio cliente-fornitore di Truchaud e nella Nexus vision di Goldschmidt. La Nexus vision² esplicitamente si riferisce e collaziona le elaborazioni di Lundberg (brain-to-brain loop), di Truchaud (quality loop), di Weggeman (knowledge feedback) e l'approccio GUM (Guidelines for Uncertainty of Measurements) in un modello coerente e comprensivo, basato sulle possibilità tecnologiche che consentono di digitalizzare l'ambiente diagnostico di un paziente, completamente controllato a tempi specifici dall'uomo ma continuamente interfacciato con i database contenenti le informazioni rilevanti e ben definite, finalizzato a supportare le future responsabilità del laboratorio: una risposta al quesito clinico nel contesto della necessità del paziente, dove "contesto" significa che la qualità deve andare oltre "la risposta corretta al paziente giusto" per "assicurarsi che il paziente sia trattato correttamente". La classica tripartizione dell'iter diagnostico di laboratorio (fase pre-analitica, analitica, post-analitica), viene estesa a 5 fasi, dove la iniziale pre-pre-analitica, richiede, per essere qualitativamente adeguata, la descrizione del contesto del paziente, la valutazione della diagnostica di laboratorio comparata con altri strumenti diagnostici, un doppio controllo sulla richiesta per interazione umana o da automatismi elettronici, mentre quella post-post-analitica, dovrebbe contenere la descrizione del nuovo contesto del paziente, basato sull'integrazione delle nuove informazioni comunque ottenute, una visione delle diverse interpretazioni e possibili conseguenze, il ricordo dei possibili protocolli applicabili, un doppio controllo umano o da software. Lungo queste cinque fasi si sviluppa più compiutamente lo schema di Lundberg, originariamente descritto in 9 passaggi (richiesta, raccolta, identificazione, trasporto, preparazione, analisi, risposta, interpretazione, azione), dei quali il laboratorio tradizionalmente controlla, quando efficiente e ben relazionato, le tappe da 2 a 8. Nelle tappe 1 e 9, di solito il Laboratorio non è (adeguatamente) coinvolto. Il "contesto" nel linguaggio di Goldschmidt è la situazione clinica del paziente, rispetto alla quale è sufficiente sapere se la richiesta di esame è motivata da screening, per diagnosi o dal monitoraggio della malattia e della terapia. In relazione a questi 3 diversi contesti è possibile una interpretazione adeguata (*context-fitted*) basata, rispettivamente, sui criteri bayesiani e sulla valutazione temporale dei risultati rispetto agli screening precedenti, sui criteri bayesiani e il quadro clinico (segni e sintomi) del paziente, sulla valutazione temporale dei risultati rispetto ai precedenti. Le specifiche di qualità nella fase preanalitica e postanalitica prevedono strumenti routinari di supporto alla corretta richiesta di esami e alla corretta interpretazione dei risultati degli esami nello specifico paziente.

Il modo con cui l'informazione di laboratorio sviluppa la conoscenza del medico curante e le caratteristiche della competenza (*Competence*, C), come prodotto dell'informazione (*Information*, I) per attitudini (*Attitudes*, A), abilità (*Skills*, S) ed esperienza (*Experience*, E) secondo la formula ($C = I * ESA$), sono mutate dal modello della conoscenza di Weggeman^{2,3}. Nell'applicazione del modello allo scambio di informazioni tra Laboratorio e Clinico, operata da Goldschmidt, vanno aggiunte la caratterizzazione della tra-

sformazione in informazioni dei dati di laboratorio, secondo il processo di significazione a più stadi di Büttner, e il ciclo di aumento della competenza del medico di laboratorio (o di ogni altro componente l'equipe in rapporto alle specifiche competenze) prodotto con lo stesso meccanismo ($I * ESA$), ma solo parzialmente simile a quello del medico curante: nel medico clinico aumentano la base di conoscenza utile in generale e per lo specifico paziente, mentre per il medico di laboratorio aumentano la base di conoscenza generale applicabile a tutti i pazienti ed utile alla definizione delle performance del test, degli iter diagnostici appropriati, degli outcome ottenibili.

Truchaud⁴ ha costruito uno schema della qualità che riassume molte delle questioni affrontate e cerca di sintetizzare elementi diversi, come per esempio la negoziazione intercorrente tra fornitore e cliente, tra chi ha le competenze per un prodotto e chi ha delle esigenze da soddisfare, la negoziazione cioè tra una richiesta ed una risposta centrata. Truchaud esemplifica il tipo di negoziazione a livello pre-analitico tra il fornitore (chi fa il prelievo o la raccolta) e che possiede il know-how sul paziente e sulla tecnica di prelievo e il cliente (il laboratorio) che richiede integrità e qualità del campione e corretta identificazione. Il dialogo definisce le condizioni del campione, la trasmissione di informazioni ed il trasporto. Gli elementi caratterizzanti l'inesco della transazione sono l'appropriatezza e l'informazione, a cui seguono, nella fase preanalitica interna al laboratorio, la accettabilità del campione e la preparazione dell'analisi. Sul fronte post-analitico, Truchaud esemplifica la negoziazione tra il fornitore che possiede strumenti analitici e controllo di qualità (laboratorio) ed il cliente che conosce il contesto e chiede risposte diagnostiche rilevanti (medico curante). Essa interviene intorno alla validazione dei risultati, all'interpretazione clinica e il reporting al fine di definire criteri oggettivi di validazione, tempi accettabili e modi di trasmissione. TAT, check di pertinenza e outcome caratterizzano la fase post-analitica e post-postanalitica. Il dialogo e la negoziazione sono ubiquamente diffusi nel mondo moderno e coinvolgono anche il rapporto medico-paziente, sia nella fase terapeutica del bilanciamento tra terapia e prevenzione e della scelta dell'intervento farmacologico, sia nella fase diagnostica come definizione degli screening, consapevolezza del quesito clinico, scelta dello strumento diagnostico, probabilità di soluzione del quesito clinico in base all'iter diagnostico prescelto.

L'applicazione di una Medicina di Laboratorio così concepita deve fronteggiare numerosi problemi, quali la pluralità dell'utente finale, medico curante e cittadino, l'intersecarsi dei piani di azione generali o rivolti al singolo paziente, la molteplicità delle competenze richieste e, soprattutto, la consapevolezza che l'affidabilità della fase analitica non è più un sicuro rifugio per una disciplina costretta ad aprirsi al mondo clinico ed alla società.

The consumer, the physician, and the laboratory

In un capitoletto così intitolato, George D Lundberg⁵ si chiedeva, non molti anni fa, "*Who is the consumer of diagnostic tests?*" per risponderci che "*I would argue that no matter who pays the bill, it is the patient who is the consumer of diagnostic tests and it is the patients interest that must come first.*" A distanza di

un lustro l'accesso diretto dei cittadini alla diagnostica di laboratorio è diventato un'importante realtà commerciale in America e comincia a diffondersi anche in Europa, frenata un poco dalla struttura prevalentemente statale della organizzazione sanitaria, ma sospinta dal diffondersi delle fonti di conoscenza sempre disponibili su Internet e dalla crescente volontà di contare anche nella gestione della salute (come negoziazione) e dalla mobilità nel rapporto medico-paziente tramutato molto spesso in un arido rapporto cliente-fornitore. Recriminazioni riguardo queste mutazioni non sono fruttuose; piuttosto è essenziale avere qualche punto fermo.

L'esperienza da tempo ci ha mostrato la rete di rapporti tecnici e sociali che stabilisce il medico di laboratorio, qualunque sia il campo d'azione specifico, e la diversità di approccio necessario con lo specialista universitario e ospedaliero, il non-specialista ospedaliero, il medico di medicina generale, il paziente, nelle diverse realtà sanitarie (mondo accademico, grandi strutture ospedaliere, rete ospedaliera periferica). Anche il concetto di "*managed network*" inglese⁶ descrive una miriade di rapporti tra il Laboratorio e utenti e *stakeholder*, clinici, pazienti, volontari, organizzazioni sanitarie, autorità locali, industria dei diagnostici, provider di formazione... e il disegno della riorganizzazione canadese è una costruzione concentrica di attività di laboratorio intorno al paziente. Il primo principio della modernizzazione inglese è "*patient-centered*" e le linee di sviluppo locale cominciano con il comandamento "*build diagnostic services around the needs of patients and their clinicians*", vedendo i servizi dalla prospettiva dei pazienti e mettendo il personale in grado di lavorare attraversando i confini organizzativi per fornire il più alto grado di qualità a tutti, assicurandosi che i pazienti abbiano l'appropriato trattamento al momento giusto e nel posto giusto, e che il laboratorio non sia isolato, particolarmente rispetto alle esigenze dell'emergenza e delle cure di base. E' dunque difficile se non controproducente puntare sulla cooptazione dei cittadini alla gestione della propria salute e poi non assicurare loro adeguata possibilità di scelta. Inoltre, in molti casi le notizie cliniche sono indispensabili al corretto iter diagnostico del Laboratorio, in alcuni vengono raccolte dal paziente durante un esame obiettivo, talora la conclusione dell'intervento è un esplicito trattamento diagnostico, e, con frequenza crescente anche per diagnostiche che non prevedono attività ambulatoriali, viene richiesta un'interpretazione dei risultati.

Ciò pone il problema del rapporto con i medici curanti: va detto chiaramente che rimangono il nostro interlocutore privilegiato. La complessità del quadro clinico, fisico e psichico, dei pazienti come emerge dalla anamnesi e dall'esame obiettivo, la valutazione delle malattie senza sintomi e dei sintomi senza malattie, il ruolo dell'effetto placebo prodotto da buona parte della diagnostica di laboratorio, l'incertezza delle ipotesi diagnostiche e dei trattamenti conseguenti trovano naturalmente nel medico curante il protagonista, con il quale collaborare per un migliore uso del Laboratorio. La letteratura scientifica inglese⁷ presenta interessantissimi esempi di collaborazione tra Laboratorio e GPs (General Practitioner) nell'utilizzo appropriato della diagnostica e quella americana⁸ sul rapporto positivo tra Laboratorio e clinici nell'apprezzamento dei referti inter-

pretativi e narrativi. Tuttavia, proprio dai medici di medicina generale⁹ vengono, da un lato, la segnalazione di una ipocondria collettiva, di una diffusa paura di malattia e morte che difficilmente si trasformano in comportamenti più sani della gente ma piuttosto in una richiesta eccessiva di test e, dall'altro, la preoccupazione per l'assenza di adeguate informazioni su vantaggi e svantaggi dei test, sui limiti delle interpretazioni statistiche e del significato relativo di intervalli di riferimento e limiti decisionali, sulla equivocità di molti test nell'identificazione di malattie o nella definizione di prognosi, sulla fallibilità dei check-up, al punto di sostenere che l'uso del laboratorio sembra il sostituto moderno dell'antica pratica di leggere il futuro nelle viscere degli animali. E d'altra parte è convinzione comune, suffragata da studi scientifici¹⁰ e da inchieste sociologiche¹¹, che l'errore preanalitico e pre-preanalitico è prevalente nella difettosità del sistema e che esso dipende largamente dall'insufficiente informazione e preparazione del paziente e del campione.

Il compito dell'equipe di laboratorio verso i cittadini, dunque, è quello di fornire adeguate informazioni alla popolazione sull'uso e le modalità di accesso alla diagnostica, di formare attraverso interventi generali e specifici l'opinione pubblica rispetto al significato interpretativo e non assoluto dei risultati degli esami di laboratorio, di indirizzare correttamente ad un appropriato iter terapeutico chi si rivolga direttamente al Laboratorio. Questo compito sociale enfatizza la nuova frontiera del Laboratorio, fuori dalle mura, ed è una risposta, anche se parziale, al problema così sentito della scarsa visibilità¹².

Vecchie e nuove frontiere

I compiti della Medicina di Laboratorio, nella visione della rete aperta al mondo e dalla superficie geometricamente amplificata, evolvono dalla ricerca della qualità analitica, considerata il punto di eccellenza dagli operatori¹², alla ricerca della qualità degli esiti finali cioè della cura stessa. Essi si svolgono sempre più all'interfaccia laboratorio-clinica, punto di scambio di informazioni e materiali, nei riguardi del singolo paziente ed in termini generali verso la salute e la società.

Rispetto al singolo paziente, la risposta del laboratorio si compone di diversi elementi che rispondono ai principi di equità, efficienza ed efficacia e che vanno dalla standardizzazione delle procedure di accettabilità e di domanda-risposta e loro trasparenza, dalla estensione dei processi di informazione tecnica e meta-tecnica e dalle misure per garantire la sicurezza del paziente e della coordinazione paziente-campione-richiesta-analisi-risposta, agli interventi per l'appropriatezza della richiesta, attraverso protocolli, notizie cliniche, test riflessi (automaticamente determinati sulla base del test che inizia la possibile cascata diagnostica) e riflessivi (eseguiti autonomamente dal medico di laboratorio per rispondere adeguatamente al quesito clinico), e ai referti standardizzati o interpretativi che "guidano ed insegnano" e alla consulenza.

I punti più dibattuti sono la selezione dei test e il referto. Il concetto di appropriatezza evolve dalla definizione di Robert H. Brook¹³, ("il beneficio atteso di salute supera le conseguenze negative attese di un margine sufficientemente ampio che la procedura valga la pena di essere praticata,

escluso il costo”) che si concretizza in “assenza di errori medici e di spreco di risorse” ed è un prerequisito, focalizzato alla selezione dei test, che non garantisce di per sé l’efficacia clinica, alla definizione di Christopher P. Price¹⁴, per la quale un test appropriato è “quello in cui il risultato fornisce una risposta alla questione che mette in grado di prendere una decisione ed intraprendere un’azione”, concezione che modifica radicalmente la visione dell’appropriatezza come “decisione clinica e di risorse”. Oggi per appropriatezza va intesa “la componente della qualità dell’assistenza che fa riferimento a qualità tecnico-scientifica, accettabilità e pertinenza (rispetto a persone, circostanza e luogo, stato corrente delle conoscenze) delle prestazioni sanitarie, raggiungibile attraverso il corretto impiego di strumenti analitici ed in cui confluiscono e si fondono efficienza, efficacia e convenienza”. Durante gli anni 90, i medici di laboratorio ed in particolare quelli nord-americani hanno messo a punto metodologie di studio dell’inappropriatezza di cui conoscono potenzialità e limiti e le usano per misurare il sotto- e il sovra-utilizzo della diagnostica di laboratorio; studiano le strategie di intervento e ne pesano l’effetto in termini di volume di attività, di costi e di efficacia clinica e si danno, con George Lundberg, un decalogo per la prassi; comprendono la centralità del concetto di outcome e approntano una metodologia di studio, basata su un coerente background culturale e teoretico che collega indissolubilmente appropriatezza ed “evidence-based medicine”¹⁵. Tuttavia i problemi difficili nell’applicazione dell’appropriatezza stanno nella identificazione del quesito clinico, nella consapevolezza del valore degli studi di appropriatezza come dato statistico e popolazionistico difficilmente applicabile al singolo individuo, nella tormentata costruzione di percorsi diagnostici interni concordati per raggiungerla. Scrive Stuart Smellie⁷ che l’appropriatezza di un esame di laboratorio dipende dal contesto clinico del singolo paziente, dalla gravità della malattia, da necessità amministrative e da altri molteplici fattori e che quindi l’interpretazione dell’appropriatezza è qualcosa di soggettivo. Solo il dialogo tra laboratorio ed utilizzatori, in un clima di mutuo aiuto e non di critica o di pratica prescrittiva, può indirizzare al miglior uso degli esami di laboratorio, superando il limitato concetto di appropriatezza come linee guida, protocolli e standard per disegnare un sistema idoneo alla sua applicazione individuale. Il progredire delle tecnologie e della complessità delle conoscenze mediche renderanno sempre più necessarie al medico curante l’esperienza specifica e le conoscenze evidence-based del medico di laboratorio, nella selezione dei test e per la loro interpretazione nel singolo contesto clinico, cioè per una cura appropriata ed efficace, sotto il profilo clinico e gestionale, dei pazienti. Ma, dato il composito insieme di elementi e persone che spinge l’utilizzo dei servizi di laboratorio, solo il coinvolgimento informato ed aperto del consumatore finale può garantire il successo nel caso individuale¹⁶. La definizione di “referto” è stata approfondita da Johannes Büttner¹⁷ in numerose pubblicazioni durante gli anni ’90. Il risultato dell’esame di laboratorio, cioè la risposta alla specifica questione posta dal clinico, è il “laboratory finding”, che non è semplicemente il mero risultato analitico che descrive i fatti ritrovati con l’analisi fisica, chimica, biologica ma, al contrario, è frutto di un processo generativo

a tre passaggi (analitico, biologico, nosologico) di allocazione di “significato” al “segno” ritrovato. Un referto di laboratorio viene definito “valido” quando risponde correttamente al quesito del clinico. La validazione è il processo di verifica della “validità” del risultato e del referto prodotti in riferimento all’obiettivo clinico, esplicito od implicito. Il referto interpretativo e la consulenza, cioè il lavoro all’interfaccia laboratorio-clinica, appaiono il centro sempre più importante dell’attività della Medicina di Laboratorio, con ricadute positive ed efficaci per contenere i costi, ridurre gli errori medici e migliorare la qualità delle cure ai pazienti¹⁸. La riscoperta del “referto” e della consulenza approda alle formalizzazioni degli Organismi Mondiali di Standardizzazione, ma pone peraltro problemi pratici non indifferenti e non compiutamente risolti, relativi a perché, dove, cosa, quando e da parte di chi refertare¹⁹. Il dibattito attuale, in sede internazionale, verte sui contenuti della risposta di laboratorio, definiti con l’obiettivo di rendere sempre più pregnante ed immediatamente comprensibile l’informazione trasmessa. Un punto di discussione è quello relativo all’inserimento delle informazioni relative all’incertezza dei dati contenuti nel referto, sotto forma di intervalli di confidenza od altro. L’applicazione delle “*Guide to Uncertainty in Measurements*” (GUM) al referto clinico è peraltro fortemente controversa, come esemplificato dalla discussione su “Clinical Chemistry” di novembre 2003 tra Jesper Kristiansen²⁰, sostenitore dell’applicabilità delle GUM al laboratorio clinico puntando alla specificità del metodo e alla qualità analitica del calibratore come basi per diminuire l’incertezza della misura, e Jan Krouwer²¹, preoccupato della complessità della determinazione della incertezza, del trattamento degli outliers e dell’aura di falsa sicurezza mista ad informazioni confondenti trasmessa al clinico. I problemi principali sono l’incertezza dei calibratori, la non uniforme distribuzione dell’errore (eteroscedasticità) e la variabilità pre-metrologica. Un secondo punto è relativo alle caratteristiche, metodi di determinazione e significato clinico degli “intervalli di riferimento”. Stimolanti riflessioni sono presenti relativamente al concetto di “normalità”, all’evoluzione del concetto di valori di riferimento e alla reale utilità dei valori di riferimento tradizionalmente determinati ai fini clinici, sul numero di “Clinical Chemistry and Laboratory Medicine” del dicembre 2004 interamente dedicato al problema. Recentemente Mario Plebani²² ha sintetizzato una ipotesi riguardo quale informazione sulle specifiche di qualità dovrebbe essere comunicata ai clinici, classificando i test in 4 tipi e le specifiche più adeguate da comunicare. Per i test con distribuzione uni-modale, in riferimento al rischio di sviluppare una specifica malattia, è opportuna la segnalazione di un livello decisionale. Per i test a distribuzione bi-modale, dove la prevalenza della malattia è indipendente dal test, andrebbero segnalati intervalli di riferimento e l’errore totale. Per i test di monitoraggio il “reference change value” dovrebbe essere la segnalazione utilizzata. Infine per le batterie di test è necessario un commento interpretativo. In quest’ultimo campo, in effetti, non esistono standard internazionali e le linee guida meglio formalizzate sono quelle anglosassoni. Ian Young²³ recentemente condensa i concetti intorno ai commenti interpretativi, che hanno come obiettivo quello di aiutare il clinico nella comprensione di dati complessi,

trasformandoli in informazioni (*data+context=information*) e superando il sovraccarico informativo (*data overload*) a cui è sottoposto. I commenti sono probabilmente importanti nelle risposte di test non comuni o dinamici e quando fattori analitici e preanalitici (di solito sconosciuti al clinico) possono modulare l'interpretazione del test. Sono crescenti le segnalazioni dell'accettazione da parte clinica del processo ma mancano evidenze incontrovertibili sugli outcome finali del paziente. D'altra parte, l'analisi della complicità delle azioni, funzioni, soggetti coinvolti nelle diverse fasi dell'esame, soprattutto alla luce della pervasività della information technology, la necessità di embricate misure e sistemi per la sicurezza globale del paziente e della risposta come negli approcci condivisi nel metodo Nexus, l'organizzazione a rete del Laboratorio senza pareti e della nuova organizzazione territoriale della Medicina di Laboratorio tendono a demolire la visione monocentrica, e forse mitica, del "referto" e a periferizzare i punti di scambio informativo tra il Laboratorio e la Clinica. Scrive Marco Pradella²⁴ che in tutte le fasi dell'attività di laboratorio vi è l'intervento di operatori con qualifiche professionali molto diverse, ciascuno dotato di livelli decisionali differenziati ma di rango e che quindi, anche alla luce delle potenzialità dell'elettronica, alla visione monocentrica delle responsabilità va sostituita una visione di equipe di lavoro e di responsabilità definite ed integrate. In ogni caso, l'interpretazione e la consulenza devono essere esperte, create in un confronto dialettico con la clinica, espressive, specifiche e non preconfezionate, disponibili ogni qual volta il clinico ne ha bisogno. Le condizioni e le caratteristiche di questa attività devono essere concordate e/o spiegate ai clinici. Gli effetti dell'attività devono essere costantemente valutati da feedback informali ed audit formali. Il personale addetto deve avere una preparazione generale e specifica adeguata e costantemente monitorata. Dice Desmond Burke²⁵ che il problema della consultazione (e del referto interpretativo) di successo è la credibilità, la visibilità, la disponibilità e l'aiuto reale che essa offre e che dipende dalla credibilità, interesse ed entusiasmo di chi la offre.

Riguardo alle attività di risposta del Laboratorio in termini generali, i compiti coinvolgono l'esatta definizione del quesito clinico e delle evidenze della congruità della risposta, attraverso la partecipazione agli studi di accuratezza diagnostica e di outcome, la scelta dei test e delle metodiche rispetto agli obiettivi clinici stabiliti, la pratica dell'evidence-based medicine, per la scelta e l'implementazione delle linee guida e per l'appropriatezza, la valutazione di processi ed esiti con audit interni e clinici, ed infine attraverso la esplicita trasparenza dei percorsi diagnostici ed il coinvolgimento dell'utente finale.

Queste attività si concretizzano nei gruppi multidisciplinari volti a reperire, implementare, verificare l'evidenza delle procedure diagnostiche, dei trattamenti e dei percorsi assistenziali.

L'intrinseca connessione tra appropriatezza ed "evidence-based medicine" trova fondamento nell'efficacia ed efficienza clinica dalla cui misura vengono definite²⁶. La "evidence-based laboratory medicine" (EBLM) è definita²⁷ come "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". Le evidenze in medicina di laboratorio sono meno forti che in campo terapeutico, per la carenza di studi primari e la debolezza delle ricerche sistematiche e delle meta-analisi. Gli studi di outcome correlati alla diagnostica sono difficili innanzitutto per la stessa definizione di outcome, "risultato sanitario od economico di un intervento", che viene percepito non dipendente dal test diagnostico, per la complessa identificazione della necessità del test e per la necessità di utilizzare outcome surrogati. Le difficoltà degli studi di outcome sono state ben elencate da David Bruns²⁸: costo dello studio vs potenziali profitti, dimensioni del campione, eticità della privazione di test notoriamente utili, approfondimenti per definire incertezze, lontananza temporale e concettuale dell'outcome dal test, risposta medica al risultato del test non conseguente, impossibilità di esperimenti in doppio cieco, gruppi di arruolamento noti. Nel documento del gruppo Cochrane sulle Revisioni Sistematiche dei Test di Screening e Diagnostici²⁶ si sottolinea che nella valutazione di un test diagnostico occorre maggiore attenzione all'esito finale nello specifico paziente, ma si riconosce che, pur essendo teoricamente possibile valutare gli effetti di un test sugli esiti mediante trial randomizzati, nella pratica non è possibile applicare questa metodologia ad ogni nuovo test e che sembra più fattibile valutare l'accuratezza di test indirizzati alla diagnosi di condizioni per le quali esistono già evidenze dell'efficacia delle cure. Ma anche gli studi di accuratezza diagnostica sono inficiati da numerosi handicap come la mancanza di "gold standard" o la possibile presenza di bias importanti (di spettro, di verifica, ...). Non sempre le evidenze di EBLM sono poi trasferite in linee guida e, quando queste esistono, la scelta di quella più adatta localmente e la sua implementazione sono attività estremamente impegnative. La presenza della medicina di laboratorio nel disegno ed esecuzione di studi di accuratezza ed efficienza, nella interpretazione della letteratura in tema di strumenti diagnostici ed, infine, nella scelta e diffusione locale di linee guida e protocolli è essenziale per la creazione di evidenze e per la loro applicazione. Non deve meravigliare la dichiarazione della partecipazione dei laboratori periferici agli studi di ricerca diagnostica: le evidenze nascono più spesso dalle ricerche sistematiche e dalle meta-analisi, nelle quali la qualità della ricerca (secondo le linee internazionali STARD) più che il numero di casi trattati costituisce l'elemento condizionante. La valutazione dei test diagnostici poggia sui due pilastri dell'accuratezza analitica e di quella diagnostica. Nell'attuale clima di richiesta di sicurezza per il consumatore, la medicina di laboratorio ha l'opportunità eccezionale di ottenere fondi per operazioni collaborative indirizzate alla qualità analitica e a studi clinici che tengano adeguato conto della variabilità biologica, che costituiscono la base degli studi di outcome e di costo-efficienza. D'altra parte dobbiamo educarci ad essere efficaci consulenti clinici rispetto alla miriade di modalità in cui può essere espressa la accuratezza diagnostica dei test di laboratorio. E, come scrive Matthew McQueen²⁹, "*these concepts are not second nature to laboratory professionals or physicians*". La ricerca diagnostica piuttosto che quella sul test e la spiegazione semplice e chiara del suo impatto clinico

sono compiti attuali del laboratorio. La collaborazione multidisciplinare nell'implementazione di nuovi test è sempre più esplicitamente raccomandata dagli organismi professionali che definiscono linee guida diagnostiche e terapeutiche. Le segnalazioni sul basso effetto delle linee guida e dei mezzi educazionali da soli vanno di pari passo con quelle sull'efficacia di strategie multifattoriali e di quelle basate sulla verifica dell'applicazione e dei suoi effetti¹⁵. I tradizionali metodi dei lavori scientifici e della educazione medica continua hanno mostrato di essere deludenti. Il tema del trasferimento dalla conoscenza scientifica alla pratica clinica del potenziale diagnostico della disciplina è oggi il tema più avvincente e difficile della Medicina di Laboratorio³⁰.

Secondo accettate definizioni¹⁶, l'audit rappresenta un monitoraggio sistematico di specifici aspetti delle cure mediche, di solito formale e organizzato da organismi istituzionali. Il feedback assomiglia all'audit, anche se meno formale e spesso sviluppato da iniziative spontanee di organismi locali o da persone singole. Nelle "peer review", la performance è rivista da colleghi esperti ed è usata non solo per migliorare la cura dei pazienti ma anche l'organizzazione del servizio (*practice management*). Anche i sistemi di "reminder" computerizzati ed anonimi rientrano nel novero dei mezzi di verifica. Idealmente l'audit dovrebbe valutare l'outcome delle cure cliniche, ma per le difficoltà già esposte la maggior parte di essi concentrano piuttosto sul processo assistenziale. Nel campo del Laboratorio, l'audit³¹ come assicurazione di qualità è da tempo riconosciuto e praticato ma una nuova enfasi sull'audit, soprattutto in area anglosassone e nell'ultimo decennio, ne ha ampliato i confini al di fuori della fase analitica verso l'intero processo diagnostico. Di fronte alle oggettive difficoltà di valutare, per la maggior parte dei laboratori, l'immediato impatto diagnostico e terapeutico dei risultati dei propri esami sono stati suggeriti³² dei marcatori surrogati dell'efficienza clinica del laboratorio, quali il numero degli incidenti nell'attività diagnostica, la validità ed il numero dei commenti interpretativi, l'uso di percorsi diagnostici riflessi per svelare condizioni cliniche non diagnosticate e le diagnosi fornite con atteggiamenti proattivi, presenza e natura di limiti decisionali, disponibilità dei livelli di imprecisione dei risultati, procedure di valutazione preanalitica per il miglioramento dell'accettabilità e qualità dei campioni, controlli di qualità come percentuale dei campioni totali. L'elenco associa valutazioni di efficienze ed efficacia, considerandole profondamente intrecciate nelle attività di laboratorio, ed è dichiaratamente una lista personale che può e deve essere completata. Porsi come scopo la rilevazione di questi e consimili dati è un elemento essenziale di miglioramento qualitativo, di controllo degli errori e di "accountability". Tuttavia la verifica dell'uso degli esami resta l'obiettivo più stimolante e più fruttuoso anche quando affidato a metodi elettronici, se sostenuto da confronti fra pari³³. L'assenza di metodologie diffuse di tale genere conduce a livelli preoccupanti di inappropriata, anche in campi diagnostici particolarmente critici e dalle evidenze ormai consolidate come quello dei marcatori cardiaci³⁴.

Infine, la metodologia della verifica del risultato finale (*outcome*) in rapporto all'appropriatezza del test diagnostico costituisce il metro di misura della valutazione economica

e sociale. La cornice concettuale in cui inserire la valutazione dell'efficacia dei test diagnostici fu proposta, ancora 15 anni fa, da Dennis Fryback, un ricercatore con esperienza nell'ingegneria industriale e nella scienza delle decisioni, e Jack Thornbury, radiologo all'Università del Wisconsin ed era costituita da 6 livelli gerarchici: efficacia tecnica, accuratezza diagnostica, efficacia del ragionamento diagnostico, efficacia gestionale, outcome del paziente, efficacia sociale. Delle diverse rielaborazioni fin qui avvenute, mi piace ricordare quella di Marc Silverstein e Benoit Bolland³⁵ che organizza il quadro concettuale in 4 livelli, in ognuno dei quali usa contemporaneamente efficacia ed efficienza ed esplicita le misure dell'impatto della diagnostica. Il primo livello è la "diagnostic efficacy" volta a valutare se il test rivela la malattia ed include sia l'efficacia tecnica nel fornire risultati riproducibili e validi, sia l'efficacia clinica come descritta dai valori predittivi negativo e positivo. Il secondo livello, "diagnostic effectiveness", è volta a valutare le nuove diagnosi ottenute e misura il reale impatto del test nel modificare il ragionamento diagnostico del medico (diagnosi differenziale), il numero di diagnosi registrate e, soprattutto, il numero di diagnosi comunicate al paziente. Il terzo livello è quello della "therapeutic efficacy" volta a valutare il reale cambiamento nel piano terapeutico indotto dal test e le reali terapie (in senso lato: mediche, chirurgiche, psicologiche, comportamentali, educative) iniziate o non iniziate od interrotte in conseguenza dell'esame di laboratorio. Il quarto livello, "therapeutic effectiveness" include gli outcome del paziente (morte, disabilità, funzione, soddisfazione e costo delle cure) e sociali. Gli esiti sociali includono le analisi dell'impatto dei test diagnostici sulla salute e la conservata funzione dei membri della comunità e sui costi sociali, quali i costi economici e non economici della fornitura dei servizi, inclusa la perdita di produttività, e si misurano come costi per diagnosi, trattamento o esito, costi per anno di vita, costi per anno di vita aggiustato per la qualità della vita (QUALY). Se la valutazione degli outcome finali in relazione alla diagnostica è già difficile, la valutazione dell'impatto sociale è ancora più ardua. Ma è un obiettivo ineludibile, al quale dovremo dedicarci più alacremente in collaborazione con clinici, epidemiologi ed economisti. Infatti, se qualche autore¹⁶ sostiene che il crescente uso della diagnostica di laboratorio non corrisponde ad un misurabile miglioramento sociale, i dati¹⁵ sulle drammatiche conseguenze sociali dell'inappropriatezza per difetto (*underuse*) della diagnostica negli Stati Uniti d'America e quelli sui positivi effetti economici³⁶ (come costo complessivo dei ricoveri) e sociali³⁷ (come numero di nuove diagnosi e complicanze evitate a 6 mesi), indotti dalla diffusione dei nuovi marcatori cardiaci e dall'introduzione delle linee guida relative, fanno ben capire quanto un aspetto della sanità così poco costoso come il Laboratorio (dall'1 al 4% della spesa annuale complessiva in Europa) incida nella gestione della salute pubblica.

Se volessimo, dunque, sintetizzare al massimo i compiti odierni della Medicina di Laboratorio in termini generali, potremmo dire, semplicemente ma non semplicisticamente, che deve assumere compiutamente il suo ruolo centrale nel governo clinico.

La competenza e la qualità

Le trasformazioni "sociali" della Medicina di Laboratorio nei termini micro e macro suesposti determinano modifiche importanti nelle competenze richieste a tutti i componenti dell'equipe³⁸.

I tecnici di laboratorio attraversano un passaggio impegnativo ma esaltante costituito dalle novità formative (laurea) e professionali (riconoscimento giuridico e ordine) che aprono nuovi scenari. Molti devono mutare e rinnovare le proprie abilità in rapporto alle ristrutturazioni organizzative ma per tutti si apre il compito di garanti della fase analitica, del suo controllo e dei suoi risultati e per quelli incaricati di coordinamento (di isola, di funzione, dei POCT, del LIS, del controllo di gestione, di unità operativa, di dipartimento) il compito di controllori organizzativi e gestionali dei processi. Per tutti si apre la necessità dell'aumento delle competenze comunicative e di relazione con gli altri attori professionali del mutamento della sanità.

Per i laureati tradizionalmente intesi, nel rispetto delle specificità professionali, il focus deve spostarsi dalla fase analitica della grande routine all'interfaccia clinica-laboratorio e alla partecipazione diretta all'attività epidemiologica e clinica. Non si tratta certo di dimenticare gli aspetti analitici ed il loro ruolo di fondamenta sulle quali si costruisce la piramide del sapere e dell'agire della Medicina di Laboratorio ma di accettare l'espansione di ruolo che il nuovo comporta. Recentemente un gruppo di lavoro della *European Communities Confederation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* (EC4) ha pubblicato³⁹ una guida per definire le competenze richieste ad un "consultant" in chimica clinica e medicina di laboratorio, costruita sulla base della limitata letteratura presente (quasi interamente di produzione anglosassone), che identifica un modello di attività specifiche comprendente la pratica clinica (segnalazioni ed interpretazioni), la qualità delle prestazioni, la responsabilità professionale, la formazione e la ricerca, e la gestione. L'elenco delle competenze richieste (86), espresse come semplici generici standard di abilità, si articola in 6 grandi aree: clinica, scientifica, tecnica, comunicativa, gestionale (e di leadership), professionale (autonomia e responsabilità). L'impresa di rispondere adeguatamente a questi compiti non è facile, se solo si pensa alle difficoltà, recentemente sottolineate da ricerche⁴⁰ effettuate in Australasia, relative ai compiti clinici ed in particolare ai commenti interpretativi e all'invito pressante in area anglosassone all'estensione volontaristica di valutazioni esterne di qualità al campo dell'interpretazione e dei suggerimenti diagnostici.

Ma l'aspetto più innovativo sono "le competenze comunicative necessarie per comunicare efficacemente all'interno della disciplina, con gli utenti e con la più ampia comunità clinica, scientifica e politica", comprendenti: le capacità di usare la "information technology" e i moderni metodi di comunicazione e di capire le richieste di back-up, sicurezza e regolazione per l'uso legale ed etico dell'informazione, la comprensione dei benefici dell'information technology avanzata come mezzo di miglior comunicazione usando codici unificati e reti elettroniche, la capacità di guidare un gruppo di discussione e moderare un incontro di comitato efficacemente, di presentare risultati in modo scritto ed orale tramite relazioni, lavori scientifici, poster, seminari, tutoraggi e letture, di addestrare colleghi in aree definite, di

comunicare efficacemente con i colleghi all'interno della disciplina e con gli utenti del servizio, di comunicare i risultati e le necessità della disciplina ai dirigenti aziendali e alla più vasta comunità clinica, la consapevolezza delle opportunità e limiti della promozione della disciplina nelle più ampie arene pubbliche e politiche, la capacità di rappresentare la disciplina negli incontri multidisciplinari e operativi per la pianificazione strategica, l'esperienza di audit clinici esterni come mezzo per migliorare sia la qualità del servizio che l'appropriatezza dei test, la consapevolezza dell'importanza del lavoro di squadra nello sviluppo della disciplina e della professione, la partecipazione attiva negli organismi professionali importanti e negli incontri multidisciplinari scientifici e clinici.

La valutazione delle competenze è un problema complesso che il gruppo di lavoro EC4 affida alla preparazione professionale accademica, al riconoscimento di corpi professionali indipendenti (*registration*), allo sviluppo professionale continuo e alla revisione delle prestazioni (*performance review*) come parte dello sviluppo professionale continuo o come valutazione formale delle competenze individuali con prove di abilità (*proficiency standard*). In alcuni stati europei la valutazione delle competenze è legata al rinnovo della registrazione e del permesso di praticare. Per restare al limitato campo dei commenti interpretativi, quest'anno nel Regno Unito si sono scontrate le opinioni di chi⁴¹ suggerisce che la partecipazione individuale a VEQ sui commenti interpretativi "may become a contractual rather than a professional obligation" e di chi²³, al contrario, sostiene che "because many clinical biochemists do not perform this activity in routine practice, it would be foolish to make participation in such schemes a contractual or professional obligation for all".

Se le colonne portanti del tempio della qualità in Medicina di Laboratorio sono il fondamento etico, la metodologia scientifica, la razionalità gestionale e la valorizzazione delle risorse umane, il basamento su cui tutte poggiano è la comunicazione.

Answer or response?

Il mutare dei compiti e delle competenze, che va di pari passo con la trasformazione organizzativa della Medicina di Laboratorio, ne amplia il concetto da fornitrice di prestazioni a fornitrice di servizi profondamente "embedded" nel processo assistenziale e quello della qualità che deve caratterizzarli, rivolta non solo ai singoli interventi ma al risultato finale per il paziente: "process, outcome and consumer orientation". Già nel 1995 David Witte⁴², in *Measuring Outcome: Why Now?* scriveva che sono cominciate molte transizioni - dalla cura delle malattie alla cura della salute, da una mentalità orientata al fornitore ad una orientata al cliente, dall'autonomia del provider alla collaborazione ed alla responsabilità -, che dai Laboratori ci si aspetta outcome, non test e che gli introiti saranno correlati alle vite protette non ai volumi di attività e il profitto alla prevenzione non all'efficienza. La predizione si è solo parzialmente avverata, almeno in Italia, ma forse anche per nostri ritardi.

Nella traduzione in inglese del Programma del Congresso ci siamo chiesti con Marco Caputo come rendere il titolo ed in particolare il concetto di "risposta" in questo senso più ampio e complesso che abbiamo cercato di illustrare ed esemplificare: "answer" o "response"? Abbiamo scelto la

consueta traduzione con “answer”, termine che, come l’equivalente italiano, contiene comunque diversi livelli di significazione, illustrativi dei messaggi che vogliamo lanciare: “to speak or write in reply to something said or written by another”, “to be or make oneself responsible or accountable”, “to be in conformity or in correspondence”, “to serve the purpose”, “to fulfill, satisfy, or meet an obligation, requirement, expectation”, “to solve or offer a solution for”... Ma per almeno un aspetto, che enfatizza l’empatia che anche il nostro lavoro dovrebbe avere, avrei preferito il termine “response” che, come scrive il Webster’s Dictionary dell’Enciclopedia Britannica, “may suggest a ready, **willing**, or immediate answering”.

Bibliografia

- Cappelletti P. Un Patto per la Modernizzazione e l’Umanizzazione della Medicina di Laboratorio. Riv Med Lab – J Lab Med 2004; 4:252-4.
- Goldschmidt HMJ. The NEXUS vision: an alternative to the reference value concept. Clin Chem Lab Med 2004; 42:868-73.
- Dorizzi RM. Dai dati all’informazione e dall’informazione alla conoscenza. Dalla “Terza onda” di Alvin Toffler alla visione Nexus di Henk MJ Goldschmidt. RIMeL/IJLaM 2005; 2:91-2.
- Truchaud A, Le Neel T, Brochard H, Malvaux S, Moyon M, Cazaubiel M. New tools for laboratory design and management. Clin Chem 1997; 43:1709-15.
- Lundberg GD. How clinicians should use the diagnostic laboratory in a changing medical world. Clin Chim Acta 1999; 280:3-11.
- Modernising Pathology Services. <http://www.doh.gov.uk/pathologymodernisation>
- Smellie WSA. Appropriateness of test use in pathology: a new era or reinventing the wheel? Ann Clin Biochem 2003; 40:585-92.
- Laposata ME, Laposata M, Van Cott EM, Buchner DS, Kashalo MS, Dighe AS. Physician survey of a Laboratory Medicine Interpretive Service and evaluation of the influence of interpretations on laboratory test ordering. Arch Pathol Lab Med 2004; 128:1424-7.
- Pagni A, Plebani M. The laboratory and the general practitioner. Clin Chim Acta 1999; 280:13-24.
- Bonini P, Plebani M, Cerriotti F, Rubboli F. Errors in Laboratory Medicine. Clin Chem 2002; 48:691-8.
- Campagna Ospedale Sicuro. VI Edizione Rapporto Conclusivo. Roma. Cittadinanzattiva e Tribunale per i diritti del Malato. Ottobre 2004.
- Cappelletti P. Metaplan®: un nuovo metodo di diagnosi e cura dei mali della Medicina di Laboratorio. Riv Med Lab – JLM 2004; 3:249-50.
- Brook RH. Appropriateness: the next frontier. BMJ 1994; 308:218-9.
- Price CP. Application of the principles of evidence-based medicine to laboratory medicine. Clin Chim Acta 2003; 333:147-54.
- Cappelletti P. La modernizzazione dei laboratori orientata all’appropriatezza diagnostica e all’efficacia dei trattamenti. Riv Med Lab – JLM 2004; 2:147-63.
- Winkens R, Dinant GJ. Rational, cost effective use of investigations in clinical practice. BMJ 2002; 324:783-5.
- Büttner J. Good laboratory practice: the medical aspects. Eur J Clin Chem Clin Biochem 1997; 35:251-6.
- Plebani M. The clinical importance of laboratory reasoning. Chim Clin Acta 1999; 280:35-45.
- Cappelletti P. Il “referto” in Medicina di Laboratorio. Riv Med Lab – JLM 2004; 3:197-208.
- Kristiansen J. The Guide to Expression of Uncertainty in Measurement Approach for Estimating Uncertainty. An Appraisal. Clin Chem 2003; 49:1822-9.
- Krouver JS. Critique of the Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement Method of Estimating and Reporting Uncertainty in Diagnostic Assays. Clin Chem 2003; 49:1818-21.
- Plebani M. What information on quality specifications should be communicated to clinicians, and how? Clin Chem Acta 2004; 346:25-35.
- Young IS. Interpretive comments on clinical biochemistry reports. J Clin Pathol 2005; 58:575.
- Pradella M. Il flusso operativo (workflow) delle prestazioni di laboratorio. Riv Med Lab – JLM 2004; 3 Suppl:105-7.
- Burke MD. Clinical laboratory consultation: appropriateness to laboratory medicine. Clin Chim Acta 2003; 333:125-9.
- Giavarina D. L’appropriatezza e l’EBM. Riv Med Lab – JLM 2004; 3 Suppl:64-7.
- Horvath AR. Quale evidenza abbiamo degli esami di laboratorio? Riv Med Lab – JLM 2004; 4:274-82.
- Bruns DE. Laboratory-related outcomes in Healthcare. Clin Chem 2001; 47:1547-52.
- McQueen MJ. The STARD initiative: a possibile link to diagnostic accuracy and reduction in medical error. Ann Clin Biochem 2003; 40:307-8.
- Dorizzi RM. La consulenza e la *Knowledge Translation* in Medicina di laboratorio. RIMeL/IJLaM 2005; 1 (Suppl.): 60-71.
- Waise A. Clinical audit and the contribution of the laboratory to clinical outcome. Clin Chim Acta 1999; 280:47-57.
- Waise A, Plebani M. Which surrogate marker can be used to assess the effectiveness of the laboratory and its contribution to clinical outcome? Ann Clin Biochem 2001; 38:589-95.
- Neilson EG, Johnson KB, Rosenbloom ST, Dupont WD, Talbert D, Giuse DA, Kaiser A, Miller RA. The impact of peer management on test-ordering behavior. Ann Intern Med 2004; 141:196-204.
- Galli GA, Gambetta C, Caputo M, Cappelletti P. Indagine sull’utilizzo dei marcatori cardiaci in Italia. RIMeL/IJLaM 2005; 1: 44-53.
- Silverstein MD, Boland BJ. Conceptual framework for evaluating laboratory tests: case-finding in Ambulatory patients. Clin Chem 1994; 40:1621-7.
- Zarich S, Bradley K, Seymour J, Ghali W, Traboulsi A, Mayall ID, Bernstein L. Impact of troponin T determinations on hospital resources utilization and costs in the evaluation of patients with suspected myocardial ischemia. Am J Cardiol 2001; 88:732-6.
- Bovenzi F, Galvani M.L. Insostenibile leggerezza dell’infarto miocardico. Ital Heart J Suppl 2004; 5:389-93

38. Cappelletti P. Preparando Modena. Che cos'è e dove va la Medicina di Laboratorio. Riv Med Lab - JLM 2004; 3:187-96.
39. Beasall G, Kenny D, Laitinen P, ten Kate J. A guide to defining the competence required of a consultant in clinical chemistry and laboratory medicine. Clin Chem Lab Med 2005; 43:654-9.
40. Lim EM, Sikaris KA, Gill J, Calleja J, Hickman PE, Beilby J, Vasikaran SD. Quality assessment of interpretative commenting in clinical chemistry. Clin Chem 2004; 50:632-7.
41. Sandle LN. The management of external quality assurance: current practice and future challenges. J Clin Pathol 2005; 58:141-4.
42. Witte DL. Measuring outcomes: why now? Clin Chem 1995; 41:775-80.