

Il referto in medicina di laboratorio

Plebani M.

*Cattedra di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica, Dipartimento Medicina di Laboratorio,
Azienda Ospedaliera-Università di Padova*

“Test results alone do not produce clinical outcomes”. Questa frase, tanto concisa quanto incisiva, rappresenta il sottotitolo di un paragrafo del Capitolo “Introduction to laboratory medicine and evidence-based laboratory medicine” di uno dei testi più noti della nostra disciplina, e cioè il “Tietz- Textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics”, giunto recentemente alla quarta edizione¹. È significativo che gli Autori del capitolo siano tre eminenti figure della disciplina, Christopher C Price, Patrick MM Bossuyt e David E Bruns e che non tutti siano laureati in medicina. Vi è, ormai, generale consenso sulla necessità di interpretare la medicina di laboratorio come disciplina complessa che affronta non solo i problemi analitici, ma si prende carico di tutte le fasi che entrano a far parte del ciclo complessivo dell’esame di laboratorio, a partire dalla appropriatezza della richiesta e fino all’interpretazione e corretta utilizzazione dell’informazione di laboratorio nel ragionamento clinico e nella gestione del paziente. Le evidenze a supporto di quest’impostazione sono sempre più numerose, tanto che nello Standard Internazionale di accreditamento dei laboratori clinici, ISO 15189: 2003, questo concetto è ripreso sia nell’Introduzione che in singoli punti della norma². In questo documento, vengono definiti “laboratori clinici o laboratori medici” “i laboratori per l’analisi biologica, microbiologica, immunologica, chimica, immunoematologica, ematologica, biofisica, citologica, patologica e ogni altro tipo di analisi su materiali derivati dall’organismo umano con il proposito di fornire informazioni per la diagnosi, la prevenzione e la terapia delle malattie, o la valutazione dello stato di salute degli esseri umani, e che possono fornire un servizio di consulenza che copra tutti gli aspetti delle indagini di laboratorio, inclusa l’interpretazione dei risultati e suggerimenti su ulteriori indagini appropriate”.

Nell’introduzione di questo stesso documento, viene ulteriormente sottolineata la complessa articolazione di momenti e processi operativi che vanno a costituire l’attività del laboratorio, ossia il cosiddetto “total testing process”. Il servizio del laboratorio clinico, quindi, si articola nei momenti di richiesta d’esame, preparazione ed identificazione del paziente, raccolta, trasporto e conservazione dei campioni, loro preparazione ed attività analitica, e nelle

successive fasi di validazione, interpretazione, refertazione e consulenza, in aggiunta a considerazioni in ordine alla sicurezza e ai principi etici dell’attività di laboratorio stessa. Questa serie di attività che vanno a costituire il processo di laboratorio è stata da George D. Lundberg denominata “Brain-to-brain loop”³, a sottolineare come la necessità dell’esame di laboratorio nasca nel cervello di un medico di fronte ad uno specifico paziente e si concluda solo quando l’informazione di laboratorio raggiunge il cervello dello stesso medico che può così gestire il paziente in modo più appropriato. Più recentemente, Lundberg stesso ha aggiunto al modello già descritto, la valutazione in termini di *outcome* per il paziente dell’

esame di laboratorio nel processo di diagnosi e cura o, più in generale, nella gestione della salute del soggetto stesso⁴. Un elemento strategico nel rendere possibile la trasformazione dei risultati analitici in informazioni cliniche capaci di incidere e migliorare l’outcome clinico, è sicuramente rappresentato dal referto. Anche nella recente proposta di ridefinire la missione dei laboratori clinici, da parte degli organizzatori del ciclo di Conferenze sulla Qualità di Antwerp, appare con rilievo la necessità di migliorare gli strumenti che traducono i risultati in informazioni, come appare nella Tabella I.

Il referto: strumento di Governo Clinico in medicina di laboratorio

Negli ultimi decenni, la medicina di laboratorio è cresciuta non solo in senso quantitativo, ma sempre più in senso qualitativo. L’emergere di sfere ad elevata complessità quali l’autoimmunità, la patologia molecolare, la genomica e la proteomica, ma anche la citofluorimetria, la coagulazione e, da un lato, rende necessaria una sempre maggiore professionalità da parte degli specialisti del laboratorio clinico, dall’altro versante apre una forbice ancor maggiore fra le conoscenze del clinico, soprattutto di medicina primaria, e la crescente difficoltà interpretativa di test e pannelli di test, spesso non oggetto di insegnamento nel corso di laurea per la dinamica innovativa del settore. Se l’appropriatezza nella richiesta di esami è il punto di partenza dei progetti di miglioramento, la fase finale non può che essere rappresentata dal miglioramento dell’interpretazione e del refer-

Tabella I. Missione dei laboratori clinici**FORNIRE:**

- **informazioni (non solo dati)** clinicamente utili per la diagnosi, la terapia, il monitoraggio, e per la promozione della salute
- **risultati corretti** (esenti da errori)
- referti **tempestivi** (non il prima possibile, ma in tempi utili alla gestione appropriata del paziente)
- risultati con modalità che favoriscano la loro **corretta interpretazione ed utilizzazione** nel processo diagnostico-terapeutico.
- un servizio **efficiente**, oltre che efficace.

to come strumento di ottimizzazione delle informazioni di laboratorio ai fini della miglior gestione del paziente. Angelo Burlina ha, come spesso nella Sua vita professionale, anticipato i tempi definendo il referto come la vera “interfaccia fra il medico clinico ed il medico di laboratorio”⁵.

In embrione, anche nei vari punti della norma ISO 15189 possiamo cogliere la centralità del referto ai fini della qualità complessiva di un Servizio di laboratorio clinico. Infatti, lo Standard Internazionale definisce con estrema precisione gli elementi “tradizionali” che debbono entrare nel referto per assicurare l’identificazione univoca dell’esame e del laboratorio che lo esegue, del paziente, della data e dei momenti nei quali cui è stato prelevato e ricevuto il campione e refertato il risultato, del tipo di campione, raccomanda l’adozione delle unità di misura in SI o in unità con tracciabilità verso il SI. In aggiunta, il documento inserisce, l’interpretazione dei risultati e l’inserimento di commenti sulla qualità pre-analitica del campione, sull’incertezza di misura e sull’identificazione della persona autorizzata a rilasciare il referto.

Più avanti nel documento, alcuni punti della norma prevedono l’inserimento degli intervalli critici (detti anche intervalli di allarme, o valori panico) in rapporto ai bisogni clinici e la documentazione delle azioni di fronte a valori critici/di panico.

Nella sezione sull’etica in medicina di laboratorio, ricorrono frequentemente elementi riferiti al referto, alla tutela della privacy dei dati di laboratorio come pure al problema di chi sia/siano il riferimento/i nella consegna/comunicazione del referto.

Se questo è, pertanto, lo stato-dell’arte, rimangono aperti al dibattito molti elementi che entrano nella definizione del referto, ed in primis quali siano le specifiche di qualità che debbono essere comunicate e come si debba farlo.

Specifiche di qualità e loro comunicazione nel referto

Le specifiche di qualità sono definite come “il livello di prestazione richiesto per facilitare il processo decisionale clinico”⁶. Di conseguenza, appare evidente che queste specifiche debbano essere comunicate al clinico e da lui utilizzate per interpretare i dati di laboratorio. La proposta, recentemente avanzata, è di classificare i test di laboratorio in quattro categorie alle quali corrispondono differenti modalità di espressione e comunicazione delle specifiche di qualità⁷, come riassunto nella tabella II.

I test a distribuzione unimodale sono esami che consentono di valutare il rischio di malattia e quindi il limite decisio-

nale influisce sulla prevalenza della malattia stessa. Di conseguenza, le specifiche di qualità debbono essere molto rigide, in particolare il bias deve essere vicino a zero, e si devono sostituire i valori di riferimento con limiti decisionali. Nel caso dei test a distribuzione bimodale, che rappresentano la maggioranza dei casi, la scelta del valore soglia fra “normalità” e patologia non determina una diversa prevalenza della malattia, ma incide sulla classificazione del soggetto e pertanto sui veri positivi, veri negativi, e falsi positivi-negativi. Le specifiche di qualità sono fissate in base alla gerarchia dei criteri della Consensus Conference di Stoccolma ed in particolare, l’effetto sull’outcome e la variabilità analitica. Possono essere comunicate in forma di incertezza di misura (errore totale tollerabile) o traducendo il concetto in valori clinicamente significativi.

Più semplice è il caso di test che vengono utilizzati per il monitoraggio (determinazioni seriali) o per valutare la risposta alla terapia, nei quali più che il valore assoluto, è importante esprimere la differenza critica e la sua significatività (RCV).

Nel caso di test o pannelli di test che richiedono il commento interpretativo, le specifiche di qualità debbono essere conosciute ed utilizzate dallo specialista di laboratorio per introdurre il commento e dare al clinico un referto “narrativo”. Infine, nel caso di test genetici, ciò che è essenziale è il counselling pre-analisi e post-analisi per spiegare al paziente prima e dopo il reale significato dell’esame, viste le ricadute psicologiche e, in alcuni casi, sul consenso a trattamenti terapeutici importanti.

Conclusione

Il cambiamento dei laboratori clinici ha avuto, negli ultimi anni, un’accelerazione impressionante che ha portato a modificare i rapporti fra clinica e laboratorio⁸⁻¹⁰. Tuttavia, l’evidenza dimostra che una gran mole di risultati analitici non vengono consultati nei tempi e nei modi appropriati, né utilizzati per la gestione del paziente¹¹. Il referto rappresenta, idealmente e praticamente, l’elemento strategico dell’attività di laboratorio clinico e lo strumento per trasformare i dati in informazioni.

Vi è inoltre, sempre maggior consapevolezza dal versante clinico che l’esame di laboratorio va interpretato ed utilizzato come ogni altra fonte di informazione clinica, dall’anamnesi all’esame obiettivo, all’interno di un ragionamento bayesiano, come magistralmente descritto da Gill e collaboratori in un recente lavoro¹². I progressi dell’Information Technology e l’evoluzione della disciplina permettono di realizzare concretamente quanto era auspicato da alcuni anni: tradurre in informazioni la grande mole di dati

Tabella II. Classificazione dei test di laboratorio e specifiche di qualità.

Categoria di test	Specifiche di qualità
1) A distribuzione uninominale	Molto strette, incertezza analitica vicina a zero Sostituzione dei valori di riferimento con limiti decisionali (ad es. colesterolo)
2) A distribuzione bimodale	In rapporto all'effetto sull'outcome o alla variabilità biologica Errore totale tollerabile, valori clinicamente significativi
3) Di monitoraggio e risposta alla terapia	Differenza critica (RCV) o valore assoluto da raggiungere (LDL-colesterolo)
4) Test che richiedono referto interpretativo	Competenza di chi esegue il commento
5) Test genetici	Counselling pre- e post-analitico

che i laboratori producono giornalmente¹³. La differenza fra “esamifici” e servizi di diagnostica clinica e di conoscenza trova un momento determinante nella qualità del referto.

Bibliografia

- Price CC, Bossuyt PMM, Bruns DE. Introduction to laboratory medicine and evidence-based laboratory medicine. Tietz- Textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE eds, St. Louis, Elsevier Saunders, 2005. pp. 323-47.
- ISO 15189: 2003. Medical laboratories - Particular requirements for quality and competence.
- Lundberg GD. Acting on significant laboratory results. JAMA 1981; 245:1762-5.
- Lundberg GD. How clinicians should use the diagnostic laboratory in a changing medical world. Clin Chim Acta 1999; 280:3-11.
- Burlina A. Medicina di Laboratorio. Fondamenti di diagnostica. Torino, CG Edizioni Medico Scientifiche, 1992.
- Fraser CG, Petersen HP. Analytical performance characteristics should be judged against objective quality specifications. Clin Chem 1999; 45:321-3.
- Plebani M. What information on quality specifications should be communicated to clinicians, and how? Clin Chim Acta, 2004; 346:25-35.
- Plebani M. The clinical importance of laboratory reasoning. Clin Chim Acta 1999; 37:35-45.
- Plebani M. The changing face of clinical laboratories Clin Chem Lab Med 1999; 37:711-7.
- Plebani M. Charting the course of medical laboratories in a changing environment. Clin Chim Acta 2002; 319:87-100.
- Kilpatrick ES, Holding S. Use of computer terminals on wards to access emergency test results: a retrospective study. BMJ 2001; 322:1101-3.
- Gill CJ, Sabin L, Schmidt CH. Why clinicians are natural bayesians. BMJ 2005; 330:1080-3.
- Plebani M, The future of clinical laboratories: more testing or knowledge services? Clin Chem Lab Med 2005; 43:893-6.