

# L'appropriatezza prescrittiva degli esami di laboratorio

Roberto Schiatti<sup>1</sup>, Klaus Peter Biermann<sup>2</sup>, Salvatore De Masi<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Laboratorio Analisi AOU Meyer; <sup>2</sup> Clinical Trial Office AOU Meyer

La definizione di appropriatezza più condivisibile, nel campo della prescrittività dei test di laboratorio, viene offerta dall'USA Medicine Institute: "l'esame è appropriato quando il test ha la capacità di modificare l'outcome o la decisione medica ... ed è coerente con le conoscenze mediche correnti".

In questa definizione sono contenuti quattro concetti fondamentali, riassumibili in:

- **fare gli esami giusti:** scegliere i test in grado di modificare la condotta clinico/diagnostica/terapeutica; è determinante la compartecipazione e la consulenza del patologo clinico, i mezzi sono contenuti nell'*Evidence Based Laboratory Medicine* (EBLM);
- **fare gli esami nel modo migliore:** selezionare metodiche e sistemi analitici privilegiando nella valutazione sensibilità, specificità e minimizzando il grado di incertezza;
- **fare gli esami al momento giusto:** scegliere la tempistica in cui è possibile correlare il test utile con l'evoluzione fisiopatologica e rispettare il *Turn Around Time* (TAT), inteso come il tempo che intercorre tra il prelievo del campione e la comunicazione della risposta, in maniera da rendere il test " clinicamente utile";
- **fare gli esami a chi ne ha bisogno:** richiedere esami tenendo conto della finalità e/o plausibilità e dell'utilizzo ottimale delle risorse; esami inutili eseguiti a chi non ha bisogno distolgono risorse per chi ne ha realmente necessità.

Di conseguenza, qualunque test può essere potenzialmente inappropriato, perché non importante per definire o confermare una diagnosi o modificare l'outcome clinico, perché richiesto con una tempistica inadeguata o perché il TAT non consente un intervento tempestivo clinicamente utile, perché eseguito con tecniche scarsamente sensibili e specifiche, perché i costi delle prestazioni sono eccessivi e/o rappresentano uno "spreco".

Le prestazioni richieste devono seguire i principi dell'EBLM, basarsi su prove di efficacia e sull'indispensabile interazione tra medico prescrittore, clinico e patologo clinico.

Per perseguire il miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva la Regione Toscana, con la delibera n. 1235 del 2012<sup>1</sup>, individua le seguenti azioni: definizione elenco prestazioni ad alto rischio di inappropriata e di prestazioni ridondanti, definizione di esami reflex, definizione da parte dei professionisti coinvolti di nuovi profili diagnostici, obbligo di specificare il quesito clinico e infine la definizione di un catalogo unico delle prestazioni di laboratorio.

In questo contesto Il Laboratorio Analisi Chimico-Cliniche e Microbiologia dell'Azienda Meyer ha iniziato un percorso basato sull'elaborazione di strumenti utili per il medico proscrittore, orientandosi alla campagna *Choosing Wisely*, promossa dall'*American Board of Internal Medicine*<sup>2</sup>. Il risultato è un opuscolo di promozione dell'appropriatezza prescrittiva di alcuni test di laboratorio che sarà implementato nel tempo.

Le raccomandazioni elaborate sono il risultato di un

ampio lavoro di revisione della letteratura e riguardano i seguenti test:

### PROCALCITONINA (PCT) <sup>3-5</sup>

- È raccomandato il ricorso alla PCT per i pazienti critici dal 1° giorno di ammissione all'unità di terapia intensiva per monitorare la progressione a sepsi severa e a shock settico. L'utilità clinica della contemporanea determinazione della CRP non è supportata da evidenze. Al fine di monitorare i pazienti critici è raccomandata una cadenza di misurazione ogni 24 h.
- L'uso della PCT può ridurre il consumo di antibiotici grazie al monitoraggio del decorso della sepsi nei reparti di terapia intensiva, ma non è in grado di migliorare "outcome" quali numero di giorni di permanenza in terapia intensiva o la mortalità.
- Non esistono evidenze, in setting diversi dall'area critica, che l'accuratezza diagnostica della PCT sia superiore a quella della CRP nei confronti della diagnosi di sepsi e di infezione severa febbrile.

### D-DIMERO (DD) <sup>6</sup>

- *Trombosi venosa profonda (TVP)*. È raccomandato il dosaggio di DD, in soggetti ambulatoriali, con sospetto di TVP in un arto inferiore e con bassa probabilità clinica. Il suo impiego è finalizzato essenzialmente all'esclusione della condizione patologica.
- *Coagulazione intravascolare disseminata (CID)*. La determinazione del DD nei soggetti con sospetto clinico di CID non si traduce in utili indicazioni individuali circa il trattamento più opportuno o per un orientamento prognostico.

### PROTIDOGRAMMA (PG) <sup>7</sup>

- *Misura dell'albumina*. È consigliata la misura diretta dell'albumina poiché associata a minore variabilità analitica rispetto al PG.
- *Deficit di alfa-1 antitripsina*. È raccomandato il PG quale test di esclusione del deficit. La conferma diagnostica richiede la misura diretta.
- *Monitoraggio di condizione di flogosi*. Non è raccomandato il PG per il monitoraggio dell'in-

fiammazione. Questa tecnica è infatti in grado di identificare alcune proteine della fase acuta non sufficientemente sensibili, né predittive dello stato di flogosi.

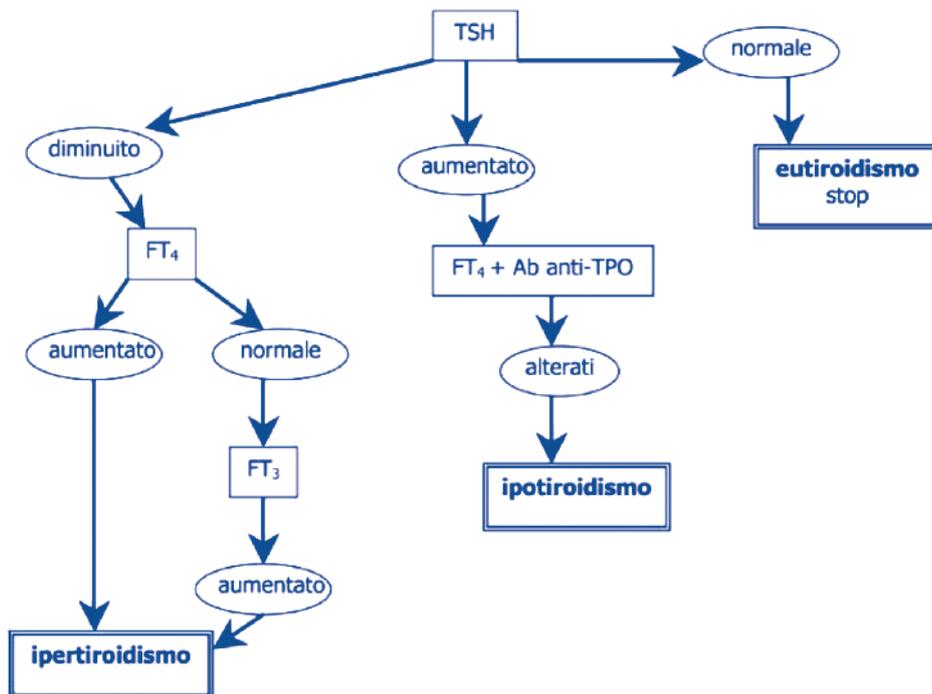
- *Monitoraggio di condizioni di ipo/iperimmunoglobulinemia*. È consigliato il PG in associazione al dosaggio quantitativo di gammaglobuline per identificare deficit o aumenti policlonali di immunoglobuline G, A e M.
- *Rilevazione delle componenti monoclonali*. È consigliato il PG per identificare la presenza di componenti monoclonali: Si ricorda che in letteratura non sono descritti casi di mieloma in età pediatrica.
- *Monitoraggio delle componenti monoclonali*. È consigliato il PG per quantificare la componente monoclonale e monitorarla nel tempo.

### e-GFR (STIMA DEL FILTRATO GLOMERULARE) <sup>8-10</sup>

È raccomandata la stima del filtrato glomerulare mediante la formula di Schwartz bedside (e-GFR = 0,413 x altezza in cm/creatinina sierica) nella valutazione iniziale e nello studio della progressione dell'insufficienza renale cronica in pazienti con età superiore ai 2 anni. Il dato di laboratorio è espresso in ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, viene refertato insieme alla creatinina sierica e i valori di riferimento sono espressi come > 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. È necessario inserire nella richiesta l'altezza in cm del paziente. L'esame non sostituisce la clearance della creatinina. È raccomandata la stima dell'e-GFR mediante la formula di Schwartz nella stratificazione del rischio per la prevenzione della nefropatia da contrasto in sostituzione del PG, che non è considerato appropriato in ambito pediatrico.

### TSH REFLEX <sup>11-13</sup>

- È raccomandato il ricorso al TSH reflex per escludere alterazioni funzionali tiroidee in pazienti ambulatoriali di età > 2 anni con manifestazioni cliniche assenti o sfumate.
- Il TSH reflex non può essere usato in pazienti in cui ipo- o ipertiroidismo è stato diagnosticato recentemente, in gravidanza, in caso di diagnosi e trattamento dell'ipotiroidismo centrale, in caso di



resistenza agli ormoni tiroidei, nell'adenoma ipofisario TSH-secerne e nei primi mesi di trattamento sostitutivo o soppressivo.

Il concetto di TSH reflex consiste in una sequenza di esami a cascata che parte dal dosaggio del TSH e che prevede ulteriori indagini, sulla base di opportuni valori decisionali secondo algoritmo, come illustrato nella flow-chart sopra illustrata.

I valori di cut-off non sono i normali valori di riferimento, ma sono valori decisionali ottenuti dall'elaborazione dei risultati di TSH e FT<sub>4</sub> di oltre 1500 pazienti pediatrici.

Nella diagnostica delle tireopatie la richiesta sistematica di analisi di molteplici si traduce in:

- rischio di individuazione di anomalie apparenti (falsi positivi) o irrilevanti ai fini clinici;
- dispersione di risorse;
- nessun beneficio clinico per il paziente.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> DGR 1235/2012 "Azioni di riordino dei servizi del Sistema Sanitario Regionale".
- <sup>2</sup> <http://www.choosingwisely.org/> (come da consultazione in data 19/01/2016).

- <sup>3</sup> Van den Bruel A, Thompson MJ, Haj-Hassan T, et al. *Diagnostic value of laboratory tests in identifying serious infections in febrile children: systematic reviews*. BMJ 2011;342:d3082.
- <sup>4</sup> Younie S, Murphy B. *Measurement and determination of procalcitonin*. MSAC Application 1139, Assessment Report. Commonwealth of Australia, Canberra, ACT, 2011.
- <sup>5</sup> Pezzati P, Balboni F, Piazzini T, et al. *Procalcitonina e sepsi: alcuni aspetti relativi all'appropriatezza della richiesta*. Biochimica clinica 2013;37:15-22.
- <sup>6</sup> *Linee guida sull'impiego clinico del D-dimero*. Sottocomitato Emostasi del CISMEL.
- <sup>7</sup> Graziani MS, Dolci A, Greco C, et al.; per il Gruppo di Studio Proteine SIBioC. *Indicazioni per la richiesta di elettroforesi sieroproteica*. Biochimica clinica 2008;2:48-51.
- <sup>8</sup> Copelovitch L, Warady BA, Furth SL. *Insights from the Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) Study*. Clin J Am Soc Nephrol 2011;6:2047-53.
- <sup>9</sup> Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, et al. *New equations to estimate GFR in children with CKD*. Clin J Am Soc Nephrol 2009;11:629-37.
- <sup>10</sup> KDIGO 2012. *Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease*.
- <sup>11</sup> Maestri E, Ciardullo AV, Magrini N. *Raccomandazioni per la diagnostica delle malattie tiroidee*. Piano Nazionale Linee Guida. Istituto Superiore di Sanità 2003.
- <sup>12</sup> *UK guidelines for the use of thyroid function tests (ACB-BTA-BTF), 2006*.
- <sup>13</sup> Demers LM, Spencer CA. *ATA Guidelines "Laboratory Support for the diagnosis and monitoring of Thyroid Disease"*. National Academy of Clinical Biochemistry 2002.

### La procalcitonina va utilizzata insieme alle altre valutazioni cliniche e ad altri parametri di laboratorio nella valutazione del rischio dei pazienti critici dal primo giorno di ammissione all'unità di terapia intensiva nella valutazione della progressione a sepsi severa

1

- Esistono evidenze che l'uso della PCT può ridurre il consumo di antibiotici attraverso la valutazione del decorso della sepsi nei reparti di terapia intensiva, ma non esistono evidenze che la sua richiesta sia in grado di migliorare altri outcome come numeri giorni di permanenza in terapia intensiva o la mortalità.
- Non esistono evidenze che, in altri setting, l'accuratezza diagnostica della PCT sia superiore a quella della CRP nei confronti della diagnosi di sepsi e di infezione batterica severa.
- L'utilità clinica della contemporanea determinazione della CRP non è supportata da evidenze. Al fine di monitorare i pazienti critici è raccomandata una cadenza di misurazione ogni 24 h.

2

### La determinazione del D-dimero consente di escludere la trombosi

- Trombosi venosa profonda: numerosi e recenti studi dimostrano che il riscontro di D-dimero normale, in soggetti ambulatoriali, con sospetto di TVP in un arto inferiore e con bassa probabilità clinica, consente di escludere la trombosi.
- Coagulazione intravascolare disseminata: la determinazione del D-dimero in tale condizione clinica non appare tradursi in utili indicazioni individuali circa il trattamento più opportuno o per un orientamento prognostico.

3

### Il protidogramma non è adeguato al monitoraggio della flogosi

- Misura dell'albumina: sebbene il protidogramma ben evidenzi l'albumina, la sua misura diretta è preferibile perché associata a minore variabilità analitica.
- Evidenza di deficit di  $\alpha$ -1 antitripsina: il protidogramma è in grado di escludere il deficit, ma la sua conferma necessita della misura diretta.
- Evidenza/monitoraggio di condizione di flogosi: il protidogramma evidenzia alcune proteine della fase acuta che però non sono marcatori né sensibili né precoci di infiammazione. Questa tecnica semiquantitativa non è quindi adeguata al monitoraggio della flogosi. Pertanto non sembrano esistere indicazioni nell'evidenziare/monitorare situazioni flogistiche.
- Evidenza/monitoraggio di condizioni di ipo/ipergammaglobulinemia: il protidogramma è in grado di evidenziare deficit o aumenti policlonali di immunoglobuline IgG (in misura minore IgA e IgM). Tuttavia questi sono più efficacemente rilevati e/o monitorati dalla loro misura quantitativa, di cui l'elettroforesi costituisce un necessario complemento.

4

### L'e-GFR può essere usato nella valutazione iniziale e nello studio della progressione dell'insufficienza renale cronica in pazienti con età superiore ai 2 anni e nella stratificazione del rischio per la prevenzione della nefropatia da contrasto in sostituzione del protidogramma

- L'e-GFR calcolato mediante la formula di Schwartz bedside ( $e\text{-GFR} = 0,413 \times \text{altezza in cm}^2 / \text{creatinina sierica}$ ) può essere usato nella valutazione iniziale e nello studio della progressione dell'insufficienza renale cronica in pazienti con età superiore ai 2 anni. Il dato di laboratorio è espresso in  $\text{ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$ , viene refertato insieme alla creatinina sierica e i valori di riferimento sono espressi come  $> 60 \text{ ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$ . È necessario inserire nella richiesta l'altezza in cm del pz. Non sostituisce la clearance della creatinina.
- L'e-GFR mediante la formula di Schwartz, in quanto marker di funzionalità renale, può essere richiesto anche nella stratificazione del rischio per la prevenzione della nefropatia da contrasto in sostituzione del protidogramma, che non è considerato appropriato in ambito pediatrico nella specifica situazione.

## 5

**Il TSH reflex consente di escludere alterazioni funzionali tiroidee in pazienti ambulatoriali di età > 2 anni con manifestazioni cliniche assenti o sfumate**

- Il TSH reflex non può essere usato in pazienti in cui l'ipo- o ipertiroidismo è stato diagnosticato recentemente, in gravidanza, in caso di diagnosi e trattamento dell'ipotiroidismo centrale, in caso di resistenza agli ormoni tiroidei, nell'adenoma ipofisario TSH-secrente e nei primi mesi di trattamento sostitutivo o soppressivo.
- Nella diagnostica delle tireopatie la richiesta sistematica di analisi di molteplici si traduce in:
  - rischio di individuazione di anomalie apparenti (falsi positivi) o irrilevanti ai fini clinici;
  - dispersione di risorse;
  - nessun beneficio clinico per il paziente.
- Il concetto di TSH reflex consiste in una sequenza di esami a cascata che parte dal dosaggio del TSH e che prevede ulteriori indagini sulla base di opportuni valori decisionali secondo algoritmo specifico (vedi testo di approfondimento).
- I valori di cut-off non sono i normali valori di riferimento, ma sono valori decisionali ottenuti dall'elaborazione dei risultati di TSH e FT4 di oltre 1500 pazienti pediatrici.

Il Laboratorio Analisi Centrale dell'Azienda Meyer ha iniziato nel corso del 2013 un percorso di appropriatezza prescrittiva, relativa ad alcuni esami ematochimici, attraverso lo strumento dei meeting educazionali che hanno permesso un confronto tra patologo clinico e clinico. Nel corso di questi incontri, coordinati dal dott. Roberto Schiatti, sono state condivise le raccomandazioni di buona pratica "prescrittiva", in parte dedotte dalla valutazione della letteratura e in parte concordate nel corso delle discussioni.

Una preliminare ricerca della letteratura ha prodotto una serie di articoli che sono stati analizzati criticamente.

Le *systematic reviews* e gli studi primari di accuratezza diagnostica sono stati valutati rispettivamente mediante le *evidence tables* del NICE (*National Institute for Health and care Excellence*) e le indicazioni QUADAS (*Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies*). La bibliografia di studi di accuratezza ed efficacia diagnostica (*systematic reviews*, linee guida, *technology assessments*) qui riportata, non comprende ovviamente tutti gli studi esaminati, ma quelli ritenuti qualitativamente più validi. Nel corso del 2014 altri test, ritenuti a rischio di inappropriatezza prescrittiva, saranno sottoposti ad analogha valutazione.

In questa scheda sono riportate le raccomandazioni elaborate dal gruppo di lavoro, con allegate le voci bibliografiche utilizzate per compilare le raccomandazioni stesse.

**Riferimenti**

1

- Van den Bruel A, Thompson MJ, Haj-Hassan T, et al. *Diagnostic value of laboratory tests in identifying serious infections in febrile children: systematic reviews*. BMJ 2011;342:d3082.
- *Measurement and determination of procalcitonin*. MSAC application 2011. Assessment report.
- Pezzati P, Balboni F, Piazzini T, et al. *Procalcitonina e sepsi: alcuni aspetti relative all'appropriatezza della richiesta*. Biochimica clinica 2013;37:15-22.

2

- *Linee guida sull'impiego clinico del D-dimero*. Sottocomitato Emostasi del CISMEL.

3

- Gruppo di Studio Proteine sella SIBioC. *Indicazioni per la richiesta di elettroforesi siero proteica*. Società Italiana di Biochimica Clinica 2008;32(1).

4

- Copelovitch L, Warady BA, Furth SL. *Insights from the Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) Study 6*. Clin J Am Soc Nephrol 2011;6:2047-53.
- Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, et al. *New equations to estimate GFR in children with CKD*. Clin J Am Soc Nephrol 2009;11:629-37.
- KDIGO 2012. *Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease*.

5

- Maestri E, Ciardullo AV, Magrini N. *Raccomandazioni per la diagnostica delle malattie tiroidee*. Sistema Nazionale Linee Guida, Istituto Superiore di Sanità 2003.
- *UK guidelines for the use of thyroid function tests (ACB-BTA-BTF) - 2006*.
- NACB-ATA Guidelines. *Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease*.