

TEMI DI DISCUSSIONE

NUMERO 17 - DICEMBRE 2015

LA DIAGNOSTICA DI LABORATORIO

RASSEGNA SISTEMATICA DELLA LETTERATURA



ASSOBIOMEDICA
CENTRO STUDI

A cura di:

- Zineb Guennouna - Centro Studi Assobiomedica – CSA

Con la collaborazione di:

- Anna Acconcia - Master in Management per la Sanità, SDA Bocconi
- Stefano Manfredini - Master in Management per la Sanità, SDA Bocconi

Centro studi intitolato a Ernesto Veronesi

Direttore: Paolo Gazzaniga

INDICE

INTRODUZIONE	3
<hr/>	
LE DIMENSIONI DELL'ANALISI	5
1. APPROPRIATEZZA ED EFFICACIA	5
2. STANDARDIZZAZIONE E MONITORAGGIO DEI RISULTATI	6
3. SICUREZZA E PREVENZIONE	8
4. IMPATTO ECONOMICO	9
<hr/>	
IL METODO SEGUITO	10
1. CRITERI DI INCLUSIONE ED ESCLUSIONE	10
2. CLASSIFICAZIONE E SELEZIONE DEGLI ARTICOLI	11
<hr/>	
I RISULTATI DELL'ANALISI	12
1. I RISULTATI GENERALI DELLA META-ANALISI	12
2. UNO SGUARDO PIU' APPROFONDITO ALLE DIMENSIONI DI ANALISI	16
<hr/>	
OSSERVAZIONI CONCLUSIVE	20
<hr/>	
APPENDICE – CENNI STORICI	22
<hr/>	
BIBLIOGRAFIA RAGIONATA	24
<hr/>	
PUBBLICAZIONI DEL CENTRO STUDI ASSOBIOMEDICA	27
<hr/>	

INTRODUZIONE

L'obiettivo primario della diagnostica di laboratorio è di fornire informazioni utili a una corretta diagnosi, contribuendo significativamente alla qualità dell'assistenza sanitaria. Estendere i sensi del medico: ecco il significato della diagnostica di laboratorio, peraltro condiviso con la diagnostica per immagini.

La diagnostica di laboratorio è la disciplina che studia i campioni biologici provenienti dall'uomo al fine di fornire utili informazioni sui processi fisiologici o patologici in atto che, unitamente ad altri esami e alla valutazione del clinico, consentono di formulare diagnosi adeguate.

Tutti i quesiti clinici che portano alla diagnosi, alla prognosi, all'individuazione del trattamento appropriato e alla sua ottimizzazione, possono trovare le rispettive risposte all'interno del corpo umano; per questo, la diagnostica di laboratorio riveste un ruolo d'importanza fondamentale nel concetto di sanità odierno e in quello ancora più sfidante del prossimo futuro (Farkas 2014).

La trasformazione avvenuta nella diagnostica di laboratorio nel corso del ventesimo secolo ha fortemente beneficiato dell'irrompere sulla scena di un ampio spettro di tecnologie moderne che ne hanno consentito una crescente efficacia sotto ogni punto di vista (affidabilità, velocità, sicurezza) e, per via di questa, una altrettanto crescente diffusione.

L'odierno utilizzo degli esami di laboratorio su larga scala non deve far incorrere nell'errore di scambiarli per "beni comuni" (*commodity*); se così si facesse, infatti, si banalizzerebbe tanto il fine della diagnostica di laboratorio – che è quello di produrre non esami, bensì contenuti informativi in grado di fare la differenza caso per caso (*precision medicine*) (Cappelletti 2012) – quanto il ruolo del professionista. Affinché la diagnostica di laboratorio esprima al meglio il suo potenziale, difatti, è fondamentale che il medico: 1) conosca le informazioni su base fisiopatologica che si possono ricavare dall'utilizzo di specifici test e 2) il momento dell'*iter* patologico del paziente in cui esse possono essere raccolte; 3) sappia interpretare correttamente il risultato di un determinato test congiuntamente ai risultati ottenuti da altre indagini eseguite sullo stesso paziente.

A questo riguardo è utile richiamare il fatto che la diagnostica di laboratorio passa attraverso tre fasi: la pre-analitica, l'analitica, la post-analitica.

La fase pre-analitica comprende la selezione, il prelievo, la raccolta e lo stoccaggio del campione analitico; essa costituisce uno *step-point* estremamente delicato, in quanto la maggior parte degli errori avviene proprio in questa fase (Lippi 2010; Tate 2014; Muller 2000).

La fase analitica, invece, è strettamente correlata al metodo di analisi; fattori chiave, in questo caso, sono la scelta del metodo migliore da adottare (tenuto conto di fattori quali accuratezza, precisione, sensibilità, specificità, rapidità, costo, opportunità legata al frangente/scopo di utilizzo) e una buona comunicazione tra paziente, personale clinico e personale tecnico.

La fase post-analitica, infine, riguarda l'interpretazione del risultato; quest'ultima dipende direttamente dalla bontà dei dati a disposizione, dalle procedure utilizzate per la gestione dei risultati dei test, dalla qualità della comunicazione tra tecnici di laboratorio e medici e, naturalmente, dalle capacità interpretative di questi ultimi (Lippi 2010; Tate 2014); il livello di standardizzazione in questa fase è particolarmente

te basso proprio perché ampio spazio viene lasciato all'interpretazione del medico (Plebani 2013).

In tutte queste sue fasi la diagnostica di laboratorio, come detto, è enormemente progredita soprattutto a partire dalla seconda metà del ventesimo secolo (cfr. appendice). Questo ne ha decretato un indiscutibile successo e la diffusione in tutti gli ambiti di intervento assistenziale, dai programmi di prevenzione primaria e secondaria fino al monitoraggio (a trattamento in corso) e al *follow-up* dei pazienti.

La rapida ascesa della diagnostica di laboratorio nella moderna medicina è andata di pari passo con il crescere della spesa sanitaria e, alla luce di tale scenario, è quindi sempre più necessario prestare la massima attenzione ai costi e ai benefici, della diagnostica come in generale di ogni prestazione sanitaria. Anche in questo caso, però, sbaglierebbe chi banalizzasse questo compito che invece si presenta tutt'altro che facile: i costi del fare o del non fare un determinato test non si ricollegano semplicemente al prezzo del test; e un esito negativo prodotto da quest'ultimo non equivale *sic et simpliciter* a una "non informazione" frutto di un atto (il test appunto) rivelatosi inutile.

In questo quadro, con il presente lavoro ci siamo posti l'obiettivo di approfondire quanto e in che termini la diagnostica di laboratorio in generale venga trattata in letteratura scientifica a livello nazionale e internazionale.

Il lavoro, quindi, consiste in una rassegna sistematica della letteratura ed è suddiviso in tre parti. Nella prima parte sono descritte le dimensioni di analisi considerate – appropriatezza ed efficacia, standardizzazione e monitoraggio dei risultati, sicurezza e prevenzione, impatto economico – utili ad approfondire il tema della diagnostica di laboratorio. Nella seconda parte vengono illustrati i criteri di inclusione ed esclusione utilizzati per selezionare e analizzare la letteratura di riferimento. La terza parte, infine, è dedicata alla presentazione dei risultati della ricerca a partire dai dati raccolti riguardanti le dimensioni oggetto di interesse per comprendere come, queste ultime, risultano essere trattate in letteratura.

LE DIMENSIONI DELL'ANALISI

L'attenzione dedicata, in letteratura, alla diagnostica di laboratorio è stata analizzata considerando le seguenti dimensioni:

1. **appropriatezza ed efficacia;**
2. **standardizzazione e monitoraggio dei risultati;**
3. **sicurezza e prevenzione;**
4. **impatto economico.**

1. APPROPRIATEZZA ED EFFICACIA

Il concetto di appropriatezza che si è andato sviluppando nell'ambito dei servizi e dell'assistenza sanitaria trova ovvie radici nei significati di *calzante*, *opportuno*, *preciso*. In termini più specifici, un atto può considerarsi appropriato quando è associato a un beneficio netto o, più precisamente, quando è in grado di massimizzare il beneficio e minimizzare il rischio per il paziente. Già nel 1973, Donabedian, il medico fondatore degli studi sulla qualità dell'assistenza sanitaria e della ricerca degli *outcome* medici, definiva l'appropriatezza come il "grado in cui la conoscenza e le tecniche mediche disponibili sono usate bene o male nel trattamento delle malattie e nel raggiungimento della salute" (Donabedian 1973). Il concetto è divenuto rapidamente parte integrante dei sistemi sanitari nel mondo: le organizzazioni sanitarie americane private e pubbliche lo utilizzano come elemento di giudizio sulla necessità, giustificazione e rimborsabilità delle cure (Cappelletti 2013); nel 1997 la Raccomandazione n. 17 del Comitato dei Ministri del Consiglio d'Europa elenca l'appropriatezza tra "le componenti potenziali della qualità dell'assistenza sanitaria"; anche in Italia il termine ha acquisito rilevanza normativa con il Piano Sanitario Nazionale (PSN) 1998-2000 e seguenti, divenendo un criterio per la definizione dei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) con il D.Lgs 229/9 (ivi 2013).

Il termine "appropriatezza" in sanità rappresenta quindi la misura di quanto una scelta o un intervento diagnostico o terapeutico sia "giusto" rispetto alle esigenze del paziente e al contesto sanitario. È entrato nel lessico familiare della sanità con le ricerche della *RAND Corporation* degli anni '80 del secolo scorso, sintetizzate nel breve ma fondamentale articolo di Brook del 1994 "Appropriateness: the next frontier".

Tra le principali definizioni di prestazione appropriata proposte dalla letteratura internazionale, abbiamo scelto di fare riferimento a una definizione che considerasse contemporaneamente la prospettiva del paziente, dell'operatore, del sistema sanitario e della società: "una prestazione [appropriata] dovrebbe essere erogata rispettando il quadro clinico del paziente e le indicazioni per le quali si è dimostrata efficace, nel momento giusto e secondo il regime organizzativo più adeguato. Le variabili da tenere in considerazione vanno oltre le caratteristiche specificamente cliniche del paziente, come ad esempio la qualità di vita. Inoltre, fanno sempre parte della definizione di appropriatezza la considerazione del contesto culturale e organizzativo sia del paziente che degli operatori e il quadro delle compatibilità *hic et nunc*" (Vasselli 2005). L'appropriatezza in medicina è fondata su due concetti fondamentali: 1) servizio *patient-centered* per conoscere i bisogni del paziente; 2) competenza (stato dell'arte della corrente *best practice*). In altri termini, la qualità della cura passa attraverso due dimensioni che sono l'appropriatezza del servizio prestato e le competenze

con il quale il servizio è stato erogato. Questo spiega perché in medicina “qualità” può essere tradotta come “*doing the right thing right*” (Plebani 2003).

Riguardo al concetto di efficacia, che insieme all’appropriatezza è correlato al concetto di qualità dell’assistenza è bene distinguere la definizione di *effectiveness* (efficacia nella pratica clinica) espressa come il grado in cui i miglioramenti di salute raggiungibili sono effettivamente raggiunti e quella di *efficacy* (efficacia teorica) espressa come l’abilità della scienza e della tecnologia sanitaria di produrre miglioramenti nella salute quando usate nelle condizioni più favorevoli (Dipartimento Programmazione e Ordinamento del Servizio Sanitario Nazionale 2013).

Si consideri che la diagnostica di laboratorio rappresenta un importante strumento di salute e assume un peso importante all’interno dell’attività assistenziale: circa il 70% delle diagnosi mediche dipende da esami di laboratorio. Detto questo, oltre il 20-40% degli esami sono richiesti senza motivazione e utilità (Pradella 2004); per contro, i casi in cui esami potenzialmente utili non vengono effettuati sono probabilmente ancora più numerosi (ivi 2004). Un test non appropriato può causare disagio al paziente e aumentare il rischio di generare risultati falsi positivi che, a loro volta, possono provocare inutili preoccupazioni e portare ad ulteriori indagini (di fatto ingiustificate). Un mancato test appropriato può causare disagi, rischi e conseguenze anche maggiori. Dunque, l’inappropriatezza, sia quella “per eccesso” sia quella “per difetto”, oltre che danneggiare i pazienti comporta il lievitare dei costi sanitari (Plebani 2003).

2. STANDARDIZZAZIONE E MONITORAGGIO DEI RISULTATI

Per *standardizzazione* si definisce quel processo attraverso il quale una comunità che utilizza procedimenti, tecniche, metodi prima diversi fra loro trova un punto di armonizzazione e di normalizzazione intorno a un unico modello. La standardizzazione, oltre a ridurre le variazioni inutili nel processo, permette altresì di tenere sotto controllo il raggiungimento degli esiti previsti e valutare gli eventuali scostamenti dagli stessi.

Il monitoraggio dei risultati è un concetto strettamente legato a quello di tracciabilità. Garantire la sicurezza e responsabilizzazione dell’effettuazione di un esame significa garantire la tracciabilità della prestazione: garanzia del processo, dal momento del prelievo, al trattamento in loco del campione biologico, al trasporto, all’analisi, fino alla refertazione e alla trasmissione/consegna del referto, nel rispetto della privacy. In questo contesto un sistema di monitoraggio dei risultati identifica le modalità più opportune per assicurare il sistema di sorveglianza e per verificare che i requisiti siano non solo ottemperati in una fase iniziale, ma mantenuti e, se possibile, migliorati nel tempo (Ministero della Salute 2007).

La produzione di risultati confrontabili tra laboratori e metodi di misura diversi rappresenta una delle priorità a cui la ricerca applicata, attraverso la cosiddetta “standardizzazione delle misure”, sta lavorando per poter ottenere risultati che, prodotti in posti e in momenti diversi con metodi differenti, possano essere universalmente interpretati in maniera univoca (Infusino 2011). La tutela della salute dei pazienti significa anche confrontabilità e affidabilità dei risultati delle misure dei laboratori clinici. È quindi importante realizzare un livello di comparabilità dei risultati di laboratorio, tra le molte procedure di misura disponibili in modo che i risultati siano armonizzati e intercambiabili nello spazio e nel tempo (Panteghini 2005).

La *International Organization for Standardization* (ISO) ha descritto in maniera accurata (ISO 17511:2003; ISO 18153:2003) gli elementi chiave in grado di assicurare l’accuratezza delle misure di laboratorio ai clinici: un sistema di misura di riferimento

riconosciuto a livello internazionale o un sistema di misura di riferimento convenzionale concordato a livello internazionale. Dal momento che lo sviluppo di un sistema metrologico di riferimento è un processo complesso e costoso, l'obiettivo di migliorare la comparabilità dei risultati in Medicina di Laboratorio attraverso la realizzazione della standardizzazione delle misure può essere raggiunto solo grazie a un'attiva collaborazione internazionale.

È sulla base di questa necessità che è nato il "*Joint Committee on Traceability in Laboratory Medicine*" (JCTLM) il cui principale obiettivo è di promuovere e supportare a livello internazionale la confrontabilità e l'affidabilità dei risultati delle misure dei laboratori clinici per monitorare i risultati e tutelare la salute.

L'armonizzazione della pratica è un passaggio necessario per migliorare la medicina di laboratorio (Lippi 2010). La standardizzazione della diagnostica di laboratorio interessa l'intero processo diagnostico: parte dalla fase "pre-analitica", prosegue con la fase "analitica" e termina con la fase "post-analitica".

Si consideri che la maggior parte degli errori si verifica nelle attività extra-analitiche e in particolare nella fase pre-analitica, caratterizzata da un'attività fortemente manuale e dipendente dall'abilità dell'operatore (Infusino 2011).

Per motivi di sicurezza del paziente, è dunque importante che gli operatori sanitari e i professionisti di laboratorio utilizzino procedure operative standardizzate fin dai processi pre-analitici; questo al fine di ridurre i possibili errori, a cominciare da quelli che altrimenti potrebbero nascondersi dietro, ad esempio, ad anomalie nella registrazione dei dati o mancate segnalazioni di non conformità dei campioni. Queste procedure comprendono la scelta del test, la raccolta e la manipolazione dei campioni. Il primo passo da fare è omogeneizzare la disponibilità dei test tra laboratori pubblici e privati, evitando quindi inutili confusioni per i medici prescrittori. Un altro passo importante comprende la raccolta, la preparazione e la manipolazione dei campioni: è importante armonizzare le procedure di raccolta di questi ultimi al fine di ridurre al minimo l'incertezza della fase pre-analitica.

Nella fase analitica vi è la necessità di standardizzare le unità di misura e la terminologia. Le attuali pratiche di rendicontazione sono disomogenee e possono aumentare il rischio di errore nell'interpretazione dei risultati, mettendo in pericolo la sicurezza del paziente. La standardizzazione delle misurazioni è un'assoluta priorità nella medicina di laboratorio e mira a realizzare una più forte comparabilità dei risultati; questo processo assicura la tracciabilità dei risultati in un sistema di misurazione di riferimento ampiamente accettato e una maggiore certezza che il risultato ottenuto sia molto vicino al valore reale. Le procedure di standardizzazione per la diagnostica di laboratorio sono descritte nelle ISO 17511 (2003) e 18153 (2003).

Nella fase post-analitica sono necessarie procedure standardizzate per la gestione dei risultati dei test di laboratorio al fine di migliorare la qualità dei servizi e garantire la sicurezza dei pazienti. Un'importante fase, ancora oggi oggetto di studio, riguarda la comunicazione dei risultati ai medici e le possibili procedure da adottare per evitare errori (Tate 2014).

In altre parole, la standardizzazione riduce la diversità non necessaria delle tecnologie e, attraverso questo consolidamento, fornisce molteplici benefici in termini di risparmio economico e facilità nella gestione delle reti di laboratorio. L'omogeneità delle fasi dell'analisi, delle unità di misura utilizzate e dei riferimenti utilizzati per la lettura dei risultati garantiscono da un lato la riproducibilità dell'analisi (fatto sempre più importante in una società caratterizzata da una grande mobilità), a prescindere

dal luogo in cui tale analisi viene svolta, e dall'altro una grande riduzione del rischio di errore.

Per poter essere efficace, la standardizzazione deve essere adottata da un grande numero di laboratori a livello internazionale e nazionale pur mantenendo una grande flessibilità e rapidità di adattamento; in particolare l'adozione di standard innovativi e competitivi non deve essere fermata dalle normative, che devono invece seguire rapidamente l'evoluzione della tecnica (Peter 2009).

3. SICUREZZA E PREVENZIONE

La sicurezza del paziente è un elemento determinante della qualità dell'assistenza strettamente correlata alla gestione del rischio clinico e ha acquisito una valenza deontologica per gli operatori sanitari, costituendo pertanto un impegno per le organizzazioni del settore. Essa è l'obiettivo a cui tende la gestione del rischio clinico, ove, con rischio clinico si definisce la possibilità che un paziente subisca un "danno o disagio involontario, imputabile alle cure sanitarie, che causa un prolungamento del periodo di degenza, un peggioramento delle condizioni di salute o la morte" (Ghirardini 2010).

A seconda degli obiettivi e dei metodi di intervento distinguiamo quattro tipi di *prevenzione*: prevenzione primaria, secondaria, terziaria, quaternaria.

L'obiettivo della prevenzione primaria è impedire l'insorgenza di nuovi casi di malattia nelle persone sane, ovvero indurre una diminuzione del tasso di incidenza della malattia, che è tanto maggiore quanto più efficace è l'intervento stesso.

L'obiettivo della prevenzione secondaria è l'individuazione e il trattamento dei casi di malattia prima che essi si manifestino clinicamente (diminuzione della prevalenza, ad esempio con programmi di *screening*).

La prevenzione terziaria ha come obiettivo quello di contrastare l'evoluzione di una patologia e migliorare la prognosi.

La prevenzione quaternaria, infine, è la prevenzione della medicina "non necessaria", secondo il principio *primum non nocere* ed è strettamente collegata al concetto di appropriatezza (Kuehle 2010).

L'impegno per la sicurezza del paziente è un aspetto fondamentale, focalizzato sul prendersi cura del cittadino, sia in salute sia in malattia.

Gli errori più frequenti che riguardano la diagnostica comprendono errori e ritardi nella diagnosi, la mancata esecuzione dei test indicati, l'uso di terapie o *test* obsoleti, l'assenza di intervento sui risultati del monitoraggio o dei test, errori di comunicazione e difetti della strumentazione. Gli errori diagnostici sono stati ampiamente sottostimati finora (emergono solo se si crea un danno al paziente). Essi, come detto, derivano soprattutto da attività extra-analitiche (fino al 90% degli errori), e sono principalmente riconducibili ad azioni del personale non coinvolto nell'analisi. In oltre la metà dei casi l'errore deriva dalla non bontà dei campioni (errori pre-analitici dovuti a scarsità di campione, conservazione errata, errata codifica). Gli errori dovuti alla fase analitica (errore attribuibile alle apparecchiature, bassa qualità di rilevazione) e post-analitica (errori di report, non evidenziazione di criticità) sono rispettivamente il 7-13% e il 18-47% (Lippi 2010). Gli errori diagnostici sono facilmente individuati e ignorati in condizioni normali, pertanto non impattano sull'*outcome* del paziente, ma in condizioni critiche può esserci un impatto negativo sul paziente (5-20%) (ivi 2010).

4. IMPATTO ECONOMICO

Quello dell'*impatto economico* è un tema che via via sta acquisendo un'importanza sempre più centrale. Come già detto, da un lato assistiamo alla crescente pervasività della diagnostica legata allo sviluppo di tecnologie sempre più precise, sofisticate; dall'altro tutto il mondo sanitario è chiamato all'efficienza e al contenimento dei costi, data la limitata disponibilità di risorse economiche. Da qui l'esigenza di garantire una medicina di laboratorio che sia al tempo stesso di qualità ed economicamente sostenibile per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

L'utilizzo delle tecniche di diagnostica di laboratorio nella pratica clinica è aumentata notevolmente negli ultimi decenni. Le nuove tecniche hanno diversi obiettivi: aumentare la certezza circa la presenza o meno di una malattia; sostenere la gestione clinica dei pazienti; valutare la prognosi e monitorare il decorso clinico della malattia. La comparsa di nuovi *test* fornisce nuove possibilità per medici e pazienti; queste, tuttavia, si accompagnano ad altrettanti interrogativi riguardo a come assicurare un uso appropriato della medicina di laboratorio.

I *payers* di tutto il mondo si chiedono se i vantaggi ottenuti dai nuovi test di laboratorio valgono i costi sostenuti e, nel caso, in quali circostanze.

La maggior parte dei test comporta semplici analisi chimiche o virologiche che tipicamente hanno costi unitari relativamente bassi; ciò non di meno, un ricorso inappropriato "per eccesso" a tali test equivarrebbe nel complesso a sprecare risorse preziose e anche per questo va dunque evitato. Per contro, alcuni test, in particolare quelli genetici, nonostante siano più complessi e costosi, si sono rivelati costo-efficaci nel determinare le strategie di trattamento di particolari patologie; in tali casi può darsi che sia soprattutto un ricorso inappropriato "per difetto" a dover essere evitato.

I medici possono essere favorevoli a ricorrere a determinati test al fine di ridurre l'incertezza della diagnosi o della prognosi, anche qualora i pazienti non possano trarne un effettivo beneficio. Peraltro, un recente studio ha dimostrato come anche la maggior parte delle persone stesse sarebbe incline a sottoporsi a test predittivi dell'insorgenza di determinate malattie (cancro, Alzheimer o artrite), anche in assenza di possibilità immediate di trattamento (Fang 2011).

L'applicazione sistematica della medicina basata sulle evidenze, *evidence-based medicine* (EBM) favorisce l'uso razionale ed efficiente delle indagini cliniche. Il rapporto qualità-prezzo dei test di laboratorio deve però essere apprezzato in una prospettiva più ampia rispetto ai confini dei servizi di laboratorio e questo perché eventuali costi pur elevati di un test possono venire più che compensati dai costi complessivi evitati grazie ai trattamenti più tempestivi o mirati resi possibili proprio da quel test (Price 2000).

IL METODO SEGUITO

È stata condotta una rassegna sistematica della letteratura nazionale e internazionale, attraverso una meta-analisi¹ dei risultati. La ricerca è stata effettuata tra l'ottobre 2014 e il luglio 2015 utilizzando come motori di ricerca *Google Scholar*, *PubMed*, *ScienceDirect* e *Business Source Complete*. In questo caso sono state usate le seguenti parole chiave:

- "laboratory diagnostic" (diagnostica di laboratorio)
- "efficacy" (efficacia)
- "appropriateness" (appropriatezza)
- "safety" (sicurezza)
- "quality" (qualità)
- "prevention" (prevenzione)
- "standardization" (standardizzazione)
- "cost-effectiveness" (costo-efficacia)
- "economical impact" (impatto economico).

Le bibliografie degli articoli revisionati sono state a loro volta analizzate al fine di individuare altri articoli che soddisfacessero i criteri di inclusione.

1. CRITERI DI INCLUSIONE/ESCLUSIONE

Per questa rassegna sistematica della letteratura nazionale e internazionale sono stati inclusi nell'analisi gli articoli in grado di soddisfare le seguenti caratteristiche:

- avere un taglio generale, non incentrato su una particolare tecnologia o patologia;
- esaminare uno o più aspetti della diagnostica di laboratorio, sia descrivendone lo stato dell'arte sia rappresentandone possibili o probabili evoluzioni future;
- riportare dati riferibili e/o generalizzabili a tutta la diagnostica di laboratorio.

Sono stati invece esclusi gli articoli che sono apparsi:

- descrivere una particolare tecnologia o tipologia di strumento;
- analizzare la diagnostica di laboratorio in riferimento a particolari patologie;
- avere un'ottica geograficamente limitata e non generalizzabile.

¹ La meta-analisi è un metodo che si propone di analizzare le analisi esistenti, applicando metodi statistici per giungere a delle sintesi dei risultati delle ricerche considerate (Corbetta 1999).

2. CLASSIFICAZIONE E SELEZIONE DEGLI ARTICOLI

Alla luce dei criteri di inclusione ed esclusione precedentemente descritti, gli articoli individuati nella rassegna sono stati selezionati privilegiando quelli i cui argomenti erano più affini alle dimensioni di analisi predefinite, quelli che rappresentavano un quadro quanto più generico ed esaustivo della diagnostica di laboratorio. Gli articoli sono poi stati catalogati nelle quattro dimensioni prese in considerazione (appropriatezza ed efficacia; impatto economico; standardizzazione e monitoraggio dei risultati; sicurezza e prevenzione).

L'attribuzione a una o un'altra dimensione è stata fatta in base all'argomento preponderante emergente dall'articolo, solitamente evidente già dal titolo. Articoli difficilmente attribuibili in modo univoco a una particolare area, sono stati classificati in base all'area tematica che aveva ricevuto maggiore spazio nella trattazione. Una volta fatto questo, l'analisi empirica delle informazioni è avvenuta sia sul piano quantitativo sia su quello qualitativo. Per ogni articolo sono state estratte le argomentazioni fondamentali, i presupposti e le conclusioni degli autori, tentando così di comprendere quanto e come le varie dimensioni oggetto di interesse sono state, nel complesso, finora sviluppate in letteratura.

I RISULTATI DELL'ANALISI

1. RISULTATI GENERALI DELLA META-ANALISI

Gli articoli reperiti sui quali è stata condotta l'analisi sono stati 35, 10 dei quali sono stati pubblicati su riviste italiane e 25 su riviste internazionali. Come riportato nella tabella 1, gli articoli sono stati classificati a seconda del tema principale:

- 8 articoli trattano principalmente il tema della appropriatezza ed efficacia;
- 15 articoli quello della standardizzazione e del monitoraggio dei risultati;
- 4 articoli sono incentrati sul tema della sicurezza e prevenzione;
- 6 articoli trattano l'impatto economico.

A questi articoli si aggiungono due articoli generalisti che trattano tutti i temi in modo estensivo e sono stati catalogati come "overview".

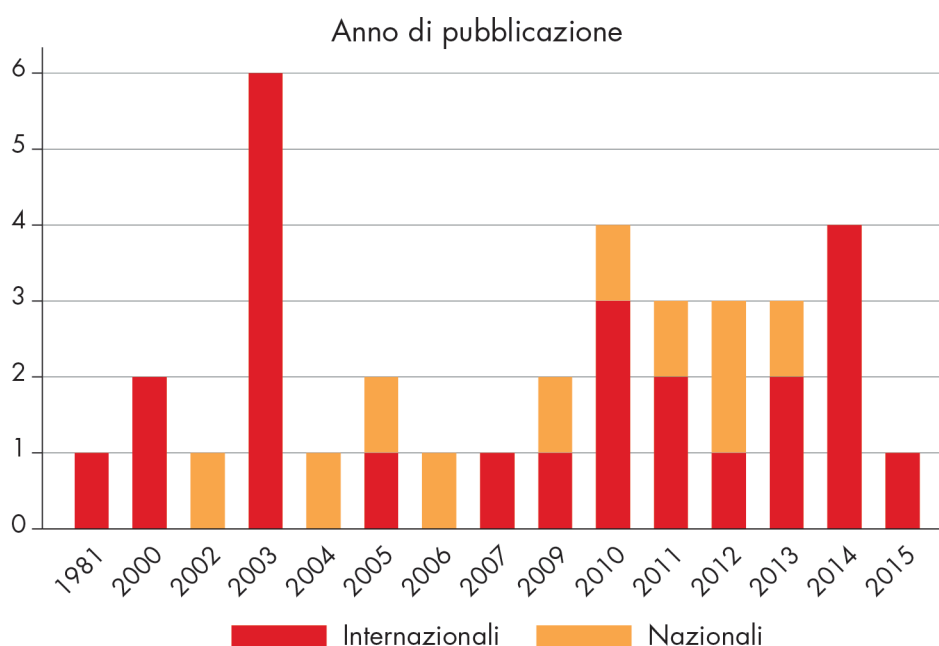
Tabella 1 – Articoli reperiti, secondo la provenienza (nazionale e/o internazionale) e le dimensioni esaminate. Frequenze assolute (N) e frequenze percentuali (%)

Dimensioni analizzate		Articoli Nazionali	Articoli Internazionali	Totale
Appropriatezza/Efficacia	N	3	5	8
	%	38	62	100
Standardizzazione/Monitoraggio	N	3	12	15
	%	20	80	100
Sicurezza/Prevenzione	N	2	2	4
	%	50	50	100
Impatto economico	N	2	4	6
	%	33	67	100
Overview	N	0	2	2
	%	0	100	100
Totale	N	10	25	35

Fonte: elaborazioni Centro Studi Assobiomedica

Come si nota dalla figura 1, la maggior parte degli articoli (n=31) sono stati pubblicati dopo l'anno 2003 e sono provenienti, per lo più, da riviste internazionali; guardando invece ai dati relativi all'anno di pubblicazione, si osserva che gli anni in cui sono stati pubblicati più articoli sul tema, in ordine di numerosità, sono i seguenti: 2003, 2010, 2014.

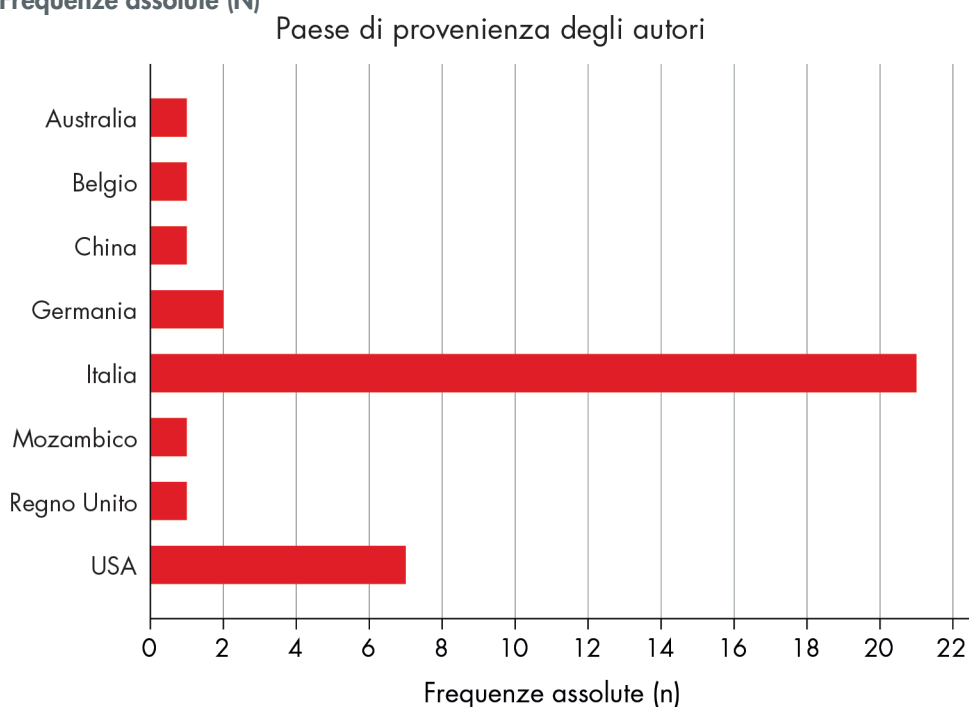
Figura 1 – Numero di articoli secondo l’anno di pubblicazione e la provenienza (nazionale e internazionale)



Fonte: elaborazioni Centro Studi Assobiomedica

Inoltre, è interessante notare come l’analisi abbia messo in luce quello che possiamo definire come “un forte impegno italiano” su questi temi: infatti, guardando la figura 2, la maggior parte degli autori (n=21) degli articoli (sia internazionali che nazionali) analizzati sono di provenienza italiana; tra i restanti spiccano gli articoli di provenienza americana (n=7).

Figura 2 – Autori degli articoli analizzati secondo il paese di provenienza. Frequenze assolute (N)



Fonte: elaborazioni Centro Studi Assobiomedica

Nel corso dell'analisi è stato riscontrato che gli articoli, anche se catalogati all'interno di una stessa dimensione di analisi, frequentemente trattano la medesima problematica con un approccio eterogeneo, focalizzando l'attenzione su temi differenti. Per tale motivo, in ogni articolo si sono cercate le occorrenze di alcuni termini relativi ai temi di interesse. I termini ricercati sono i seguenti:

- qualità;
- sicurezza;
- centralità del paziente;
- *total quality management*, o TQM;
- costo-efficacia;
- contenimento dei costi;
- sistemi informativi, o ICT;
- standard, o standardizzazione;
- errori e inappropriatezza;
- integrazione tra le fasi della diagnostica;
- integrazione tra laboratorio e medici;
- *risk management*;
- *clinical governance*;
- assicurazione della qualità analitica, o EQA;
- *evidence-based laboratory medicine*.

Questi termini, come prevedibile, sono risultati in buona misura trasversali perché ricorrono in quasi tutti gli articoli. In particolare, il termine più ricorrente è risultato essere "qualità" con 22 ricorrenze, seguito da "errori e inappropriatezza" a pari merito con il termine "standard" (18 ricorrenze); ricorrenti sono anche i termini "sicurezza" (13 ricorrenze), "integrazione laboratorio - medici" e "contenimento dei costi" (10 ricorrenze) quasi a pari merito con "centralità del paziente" (9 ricorrenze), come riportato nella tabella 2.

Tabella 2 - Ricorrenza dei termini negli articoli analizzati

Temî ricorrenti negli articoli (n=37)	N	%
Qualità	22	63
Standard (o standardizzazione)	18	51
Errori e inappropriatezza	18	51
Sicurezza	13	37
Integrazione laboratorio e medici	10	29
Contenimento costi	10	29
Centralità del paziente	9	26
Sistemi informativi (o ICT)	8	23
Clinical Governance	7	20
Evidence-Based Laboratory Medicine	7	20
Costo-efficacia	6	17
Integrazione tra le fasi della diagnostica	6	17
Risk Management	4	11
Assicurazione della qualità analitica (o EQA)	4	11
Total Quality Management (o TQM)	3	9
Personalizzazione	3	9

Nota: i due articoli mancanti sono quelli catalogati come overview.

Fonte: elaborazioni Centro Studi Assobiomedica

2. UNO SGUARDO PIÙ APPROFONDITO ALLE DIMENSIONI DI ANALISI

Le dimensioni sulle quali ci siamo concentrati, come abbiamo visto precedentemente, sono risultate essere strettamente connesse tra di loro e nel loro insieme rappresentano la direzione verso la quale tende lo sviluppo della medicina di laboratorio.

Inoltre, all'interno di ogni categoria di articoli classificata secondo una determinata dimensione, è stato analizzato il numero di ricorrenze dei termini più trattati ("qualità", "sicurezza", "standardizzazione", "errori e inappropriatelyzza", "contenimento dei costi", "centralità del paziente", "integrazione laboratorio-medici"). Come riportato nella tabella 3, è emerso che tra gli articoli catalogati sotto la dimensione *appropriatezza ed efficacia* i termini "errori e inappropriatelyzza" ricorrono nel 88% dei casi, seguiti dal termine "qualità" (75%) e da quelli relativi alla "centralità del paziente" (50%), al "contenimento dei costi" (50%) e alla "integrazione laboratorio-medici" (50%). Negli articoli che trattano di *standardizzazione e monitoraggio*, il termine più ricorrente, oltre al termine "standard" (100%), risulta essere "qualità" (67%) seguito da "errori e inappropriatelyzza" e "sicurezza" (33% per entrambi i casi). Negli articoli che trattano di *sicurezza e prevenzione* i termini più ricorrenti, ovviamente dopo "sicurezza" (100%), sono "errori e inappropriatelyzza" e "qualità" (75% per entrambi i casi).

Infine, negli articoli che trattano di impatto economico ricorrono con maggior frequenza i termini "contenimento dei costi" (67%), "qualità" (50%), "errori e inappropriatelyzza" (50%) ed "*evidence-based laboratory medicine*" (50%).

Tabella 3 – Distribuzione percentuale dei temi ricorrenti negli articoli analizzati secondo le dimensioni considerate

Temi ricorrenti negli articoli	Dimensioni di analisi			
	Appropriatezza/ Efficacia (n=8)	Standardizzazione/ Monitoraggio (n=15)	Sicurezza/ Prevenzione (n=4)	Impatto economico (n=6)
Qualità	75	67	75	50
Standard (o standardizzazione)	12	100	25	17
Errori e inappropriatelyzza	88	33	75	50
Sicurezza	37	33	100	17
Centralità del paziente	50	20	50	17
Contenimento costi	50	13	0	67
Integrazione laboratorio-medici	50	27	0	33
Clinical Governance	0	33	50	17
Sistemi informativi (o ICT)	25	40	0	0
Evidence-Based Laboratory Medicine	0	20	25	50
Costo-efficacia	25	13	0	33
Integrazione tra le fasi della diagnostica	50	20	0	0
Risk Management	0	13	50	0

Assicurazione della qualità analitica (o EQA)	11	13	25	0
Total Quality Management (o TQM)	13	7	50	0
Personalizzazione	38	0	0	0

Nota: i due articoli mancanti, che sono quelli catalogati come overview.

Fonte: elaborazioni Centro Studi Assobiomedica

Premesso quanto sopra, il risultato immediato di questa analisi è che non sarebbe possibile studiare queste quattro dimensioni se non considerandole in modo organico. Per una maggiore comprensione della direzione verso la quale tende lo sviluppo della medicina di laboratorio e dei temi percepiti come importanti dagli addetti ai lavori, è stata quindi analizzata anche la correlazione tra i temi stessi. A tale proposito si è eseguito un controllo incrociato tra tutti i 35 articoli reperiti. L'attenzione si è focalizzata in particolare sui termini maggiormente ricorrenti già messi in risalto dall'analisi: "qualità", "sicurezza", "standardizzazione", "errori e inappropriatezza", "contenimento dei costi", "centralità del paziente", "integrazione laboratorio - medici".

Qualità, Sicurezza, Standard, Errori e inappropriatezza

Il tema della qualità dei servizi offerti nella medicina di laboratorio è il fulcro della trattazione di oltre il 63% degli articoli reperiti (22 su 35). Questa tematica, negli articoli analizzati, è frequentemente affrontata correlando ad essa le problematiche relative a errori e inappropriatezza, sicurezza e necessità di definire degli standard nella medicina di laboratorio: in più di un articolo (1,5) che tratta il tema della qualità si parla anche di errori e di inappropriatezza. Come si osserva nelle tabella 4, analizzando gli articoli anche dal punto di vista della sicurezza, della standardizzazione e degli errori e dell'inappropriatezza, emerge come questi termini (e i corrispondenti temi) siano sempre reciprocamente correlati.

Tabella 4 – Frequenza assolute dei temi più ricorrenti in correlazione tra loro

Temi principali più ricorrenti	Qualità	Sicurezza	Standard	Errori e Inappropriatezza
Qualità	22	10	13	16
Sicurezza	10	13	6	9
Standard	13	6	18	7
Errori e inappropriatezza	16	9	7	18

Fonte: elaborazioni Centro Studi Assobiomedica

La connessione tra questi termini esprime la direzione verso la quale tende lo sviluppo della medicina di laboratorio per la maggiore sicurezza dei pazienti: una prestazione di qualità sottende la definizione di appositi standard nelle procedure diagnostiche atti a ridurre al minimo gli errori e i casi di inappropriatezza.

Contenimento dei costi, integrazione, centralità del paziente

L'esigenza sempre più pressante di assicurare il miglior utilizzo possibile delle risorse a disposizione spinge a trovare strumenti che aiutino a trovare l'allocazione ottimale delle stesse (Fang 2011).

In questo quadro, la medicina basata sulle evidenze, l'*evidence-based medicine*, applicata alla medicina di laboratorio (*evidence-based laboratory medicine* o EBLM), costituisce un virtuoso modello di pratica clinica che può essere definito come "valutazione di efficacia ed appropriatezza dei test di laboratorio nel complessivo percorso clinico diagnostico, con un'enfasi particolare sull'esito finale prodotto dall'intervento studiato sulla salute del paziente, portando a sintesi le tradizionali competenze professionali e gli strumenti offerti dall'epidemiologia clinica, dalla statistica e dalle scienze sociali" (Trenti 2003). L'utilizzo della EBLM ricerca le prove di efficacia più robuste e rilevanti elaborate in una sintesi controllata e riproducibile per produrre raccomandazioni metodologicamente adeguate al quesito clinico. Tale modello, dunque, può avere un importante impatto sugli aspetti economici del sistema sanitario, perché guidato dalla necessità di controllare i costi e migliorare la cura del paziente.

Finora, tuttavia, l'esigenza sopra richiamata di dare sostenibilità economica al SSN, sul piano pratico ha soprattutto prodotto strategie di contenimento che si sono tradotte in brusche riduzioni di spesa che hanno colpito la medicina di laboratorio, andando così a minare i capisaldi su cui si fonda l'assistenza sanitaria, ovvero l'appropriatezza, l'efficacia e la riduzione degli errori medici (Mussap 2014).

Il tema del contenimento dei costi, come si osserva nella tabella 5, è frequentemente legato non solo a concetti squisitamente economici, ma anche alla qualità, alla necessità di integrare i laboratori e i medici nella fase diagnostica, ai sistemi informativi, alla centralità del paziente, agli errori e ai casi di inappropriatezza.

Tabella 5 – Frequenze assolute dei temi più ricorrenti correlati al tema "contenimento dei costi"

Temî più ricorrenti	Contenimento dei costi
Costo-efficacia	5
Qualità	5
Integrazione laboratorio-medici	6
Sistemi informativi (o ICT)	4
Centralità del paziente	5
Errori e inapproprietezza	7

Fonte: elaborazioni Centro Studi Assobiomedica

Da tali risultati emerge chiaramente come un contenimento dei costi sia ammissibile solo tenendo inalterata la qualità del servizio prestato al paziente; una qualità che, come abbiamo detto, può essere ottenuta cercando di ridurre gli errori in medicina di laboratorio e/o le prestazioni inappropriate, fonte di sprechi e aumento ingiustificato dei costi, ponendo il paziente al centro del percorso diagnostico, predisponendo sistemi informativi integrati per migliorare il flusso informativo e rafforzando maggiormente l'integrazione tra le parti coinvolte nel processo diagnostico.

Strumenti come il taglio dei budget o l'aggiudicazione di forniture di sistemi diagnostici basata prevalentemente sul prezzo a scapito della qualità, se da un lato permettono ai *manager* aziendali di raggiungere immediati risultati di contenimento della spesa, solo apparentemente senza conseguenze negative per i pazienti, dall'altro contribuiscono frequentemente al deterioramento della qualità assistenziale che a sua volta conduce al peggioramento degli *outcome* clinici e infine all'aumento dei costi a carico del SSN (Mussap 2013).

OSSERVAZIONI CONCLUSIVE

Questo lavoro di rassegna della letteratura scientifica internazionale e nazionale sulla diagnostica di laboratorio rappresenta un tentativo di rispondere ai seguenti interrogativi di fondo: che idea di medicina di laboratorio si può ricavare dalla letteratura degli ultimi decenni? Rispetto alle dimensioni d'analisi prescelte, qual è l'approccio che si può trovare in letteratura?

Le prime risposte che si è qui riusciti a dare a tali interrogativi vanno fatte risalire a:

- 35 articoli selezionati (numero che sarebbe sceso a 31 se avessimo considerato solo gli articoli pubblicati dopo l'anno 2003);
- autori in prevalenza italiani (n=21) o americani (n=7).

Come ci si poteva aspettare, le quattro dimensioni analizzate (appropriatezza ed efficacia; standardizzazione e monitoraggio dei risultati; sicurezza e prevenzione; impatto economico) sono risultate essere strettamente correlate tra di loro e non sarebbe stato possibile approfondire il tema se non considerandole in modo organico.

Il termine più ricorrente all'interno degli articoli analizzati è risultato essere "qualità", seguito dai termini "errori e inappropriata" a pari merito con il termine "standard".

Ai fini della qualità-appropriatezza degli esami di laboratorio, si sono trovati in letteratura numerosi richiami all'importanza del ruolo del professionista, figura essenziale affinché la diagnostica di laboratorio possa esprimere al meglio il suo potenziale. Il riconoscimento di questo, tuttavia, appare non essere scontato: infatti, paradossalmente è lo stesso successo della diagnostica di laboratorio che, da un lato, ne spinge l'utilizzo su larga scala e, dall'altro, può far incorrere taluni nell'errore di assimilare il consumo di molti test al consumo di "beni comuni" (*commodity*). Chi fa questo commette l'errore di sottovalutare la necessità di sviluppare capacità di richiesta a monte e di interpretazione a valle delle informazioni fornite dai test diagnostici che invece sono l'aspetto centrale della cosiddetta "*precision medicine*". La diagnostica di laboratorio in letteratura è riconosciuta essere un potente ed efficace motore di appropriatezza per la medicina clinica che permette il miglioramento dell'efficacia clinica ed economica. L'obiettivo primario della diagnostica di laboratorio è quello di fornire informazioni utili, armonizzate, intercambiabili nello spazio e nel tempo, capaci di fornire una corretta diagnosi contribuendo significativamente alla qualità dell'assistenza sanitaria. Tale obiettivo non può però essere raggiunto che tramite la produzione di risultati, da parte del laboratorio clinico, attendibili dal punto di vista analitico e confrontabili indipendentemente dal laboratorio e/o dal metodo utilizzato per produrli.

Ai fini della qualità-assenza di errori, la standardizzazione si conferma essere la strada maestra; le sottolineature degli autori in questo caso si riferiscono al fatto che:

- la standardizzazione della diagnostica di laboratorio interessa l'intero processo diagnostico: parte dalla fase pre-analitica, prosegue con la fase analitica e termina con la fase post-analitica;
- la maggior parte degli errori si verifica nelle attività extra-analitiche e in particolare nella fase pre-analitica, caratterizzata da un'attività fortemente manuale e dipendente dall'abilità dell'operatore.

Una prestazione di qualità sembra possibile, solo, se si definiscono degli standard nelle procedure diagnostiche atti a ridurre al minimo sia gli errori che i casi di inap-

proprietà. Riguardo a quest'ultima, esiste consapevolezza di entrambe le forme che essa assume: quella che sottende un utilizzo eccessivo e quella che sottende un utilizzo per difetto dei test. Infatti, se oltre il 20-40% degli esami sono probabilmente richiesti senza motivazione e utilità, per contro, i casi in cui esami potenzialmente utili non vengono effettuati sono probabilmente ancora più numerosi.

Anche il tema della sostenibilità economica associato alla diagnostica è risultato essere ben presente in letteratura dove, infatti, viene riconosciuto che è indispensabile prestare la massima attenzione ai costi e ai benefici della diagnostica come in generale di ogni prestazione sanitaria. Anche in questo caso, però, c'è almeno un punto di attenzione che appare non essere scontato e che si può richiamare in questi termini: sbaglierebbe chi banalizzasse il compito di valutare l'impatto economico della diagnostica che invece si presenta essere tutt'altro che facile. Da un lato, l'applicazione sistematica dell'*evidence-based medicine* (EBM) certamente favorisce l'uso razionale ed efficiente delle indagini cliniche; esso aiuta nell'istruzione e nella formazione degli operatori sanitari, nella creazione di un programma di ricerca, nella produzione di linee guida, nel sostegno del processo decisionale clinico e nell'allocazione delle risorse. Dall'altro, fondamentale è che il rapporto qualità-prezzo dei test di laboratorio sia calcolato in una prospettiva più ampia rispetto ai confini dei servizi di laboratorio e questo perché eventuali costi pur elevati di un test possono venire più che compensati dai costi complessivi ed evitati grazie ai trattamenti più tempestivi, o mirati, resi possibili proprio da quel test.

L'impatto economico dell'evoluzione tecnologica nel campo della diagnostica di laboratorio riguarda innanzitutto l'efficienza produttiva (dei laboratori) e i costi a valle dei percorsi assistenziali. Riguardo al primo punto, l'evoluzione – attraverso l'automazione e il consolidamento dei laboratori – ha certamente portato a un grande incremento della produttività dei laboratori e alla diminuzione dei costi unitari di produzione; riguardo al secondo punto, l'evoluzione – laddove consente l'ottimizzazione dei percorsi assistenziali, attraverso diagnosi migliori e più tempestive – riduce la complessità, i rischi e i costi degli interventi.

Tuttavia, l'esigenza soprarichiamata di dare sostenibilità economica al SSN, invece di essere tradotta in strategie illuminate e lungimiranti basate su corrette valutazioni economiche è stata trasformata in rozzi interventi di contenimento e riduzione della spesa; questi tagli hanno colpito la medicina di laboratorio e minano i capisaldi stessi su cui si fonda l'assistenza sanitaria, ovvero proprio la sua qualità e la sua appropriatezza.

Il contenimento dei costi è dunque sì da perseguirsi ma senza diminuire la qualità del servizio prestato al paziente; anzi, economicità e qualità vanno perseguite insieme: a) riducendo gli errori e le prestazioni inappropriate, fonte di sprechi e aumento ingiustificato dei costi; b) ponendo il paziente al centro del percorso; c) predisponendo una gestione integrata delle informazioni e del paziente al fine di migliorare il suo percorso diagnostico e terapeutico.

APPENDICE – CENNI STORICI

Possiamo affermare che la medicina, nata come arte, sia poi diventata una scienza e, infine, una tecno-scienza. I primi dispositivi erano manufatti piuttosto rudimentali, molti dei quali privi di una specifica destinazione d'uso medico. In un secondo momento, il progresso fu sostenuto principalmente dall'evoluzione degli strumenti di misurazione e della conoscenza medico-scientifica. La gran parte dei dispositivi restò a bassa complessità tecnologica fino a quando, non molto tempo fa, prese avvio una vera e propria rivoluzione, resa possibile dall'applicazione di innovazioni tecnologiche provenienti dai campi più disparati. Queste sono le tre fasi attraversate anche dalla diagnostica in vitro di cui in questa appendice si riportano alcuni casi aneddotici o esemplari.

All'origine, quando la medicina era un'arte, i dispositivi medici, intesi come strumenti di cui il medico si potesse servire, erano gran poca cosa: il bisturi, già utilizzato nell'antico Egitto, era un utensile in ossidiana; le protesi artificiali erano di bronzo, legno e pelle.

In campo diagnostico, l'esame di campioni di urine ha rappresentato a lungo l'accertamento per antonomasia. Già ai tempi di Ippocrate (460-377 a. C.) si era intuito il valore diagnostico delle sostanze presenti nelle urine. A quei tempi si trattava di un'indagine condotta tramite gli organi di senso: gli antichi cinesi e persiani per accertare la presenza di glucosio in eccesso nell'urina del paziente ne versavano alcune gocce sul terreno per vedere se attirava le formiche. Il recipiente (detto "matula") ideato da Avicenna (980-1037) per lo studio dell'aspetto dell'urina rende l'idea dell'evoluzione che ha interessato i dispositivi medico-diagnostici in vitro in questa prima fase.

Il passaggio da arte a scienza può essere datato nel XVII secolo, quando cominciò a imporsi, anche in campo medico, il metodo sperimentale unito alla misurazione dei fenomeni osservati. Il medico Gian Battista Morgagni (1682-1771) fu all'epoca uno dei più efficaci sostenitori del fatto che non fosse la "teorizzazione di flussi invisibili" la via per comprendere le malattie, bensì l'accurata conoscenza dell'anatomia. Adottato il metodo scientifico, i progressi non si fecero attendere e quelle citate di seguito sono soltanto alcune delle innovazioni che si susseguirono tra il XVIII e il XIX secolo segnando tappe importanti nella storia dei dispositivi medici che, in questa fase, riguardarono soprattutto gli strumenti di misurazione.

Sebbene l'analisi quantitativa e qualitativa dei campioni avesse preso piede già dai primi anni dell'800, fu verso la metà del XIX secolo che le applicazioni della chimica analitica, prima riservate quasi esclusivamente all'analisi di acqua e minerali, cominciarono a diffondersi anche all'analisi di materiali biologici a scopo diagnostico. Risale al 1840 il primo polarimetro, ribattezzato "diabetometro" quando le sue applicazioni, inizialmente dedicate all'industria saccarifera, si allargarono all'individuazione del glucosio nelle urine.

Nella seconda metà dell'800 i progressi furono nel complesso modesti perché ai medici mancavano ancora quelle conoscenze di base che permettessero loro di ottenere informazioni dalla concentrazione di determinati composti nelle urine e nel sangue. Le strumentazioni rimasero a lungo rudimentali e così pure i metodi in uso che richiedevano grandi quantità di materiale biologico. Il salto di qualità avvenne nel secolo successivo grazie ai metodi di misura ottici e chimico-fisici che permisero di abbattere i tempi di esecuzione degli esami e di ridurre la quantità di campione richiesto.

Il passaggio della medicina da scienza a tecno-scienza non ha comportato un salto di paradigma come nel passaggio da arte a scienza. Questo perché in realtà non vi è stata (e non potrà mai esservi) alcuna "staffetta" tra scienza (sapere) e tecnologia (strumento): il progresso nelle conoscenze medico-scientifiche e quello delle tecnologie sanitarie sono due fenomeni che continuano ad alimentarsi a vicenda. Nella seconda metà del XX secolo il tasso di innovazione delle tecnologie sanitarie si è intensificato enormemente, i tipi di dispositivi introdotti si sono moltiplicati in misura esponenziale e il loro utilizzo è diventato tanto pervasivo quanto imprescindibile. Per questi motivi parliamo di "tecno-medicina" intendendo una fase che si è aperta negli anni '50.

Da tutto questo si evince che la diagnostica di laboratorio è una disciplina relativamente giovane: il laboratorio prese forma nella prima metà del XX secolo, ma la medicina di laboratorio venne dopo, con l'aumento delle conoscenze sugli eventi fisio-patologici sottesi ai fenomeni riscontrabili in laboratorio. La domanda di esami di laboratorio crebbe enormemente negli anni '50 e '60 e contribuì ad accelerare l'evoluzione tecnologica.

Nel 1957 ci fu la svolta fondamentale nella strumentazione di laboratorio: l'avvento dei cosiddetti "autoanalyzer" a flusso continuo, apparecchi in grado di eseguire in quasi totale autonomia alcune analisi e che furono protagonisti fino agli anni '80 e '90 durante i quali la tendenza all'automazione si allargò fino a includere anche le fasi pre-analitiche (accettazione, identificazione, centrifugazione, distribuzione dei campioni all'analizzatore).

Nell'ambito di tale evoluzione è possibile distinguere due fasi. Nella prima la tendenza fu quella di automatizzare e specializzare gli strumenti in funzione del tipo di esami da condurre (chimica clinica, ematologia, immunologia, microbiologia). Nella seconda fase, la tendenza, tuttora in corso, è quella di sviluppare strumenti che, da un lato, siano in grado di eseguire diversi tipi di test sempre più integrati, corredati e supportati dalla gestione dell'informazione e del dato diagnostico, e, dall'altro, siano sempre più piccoli e portabili, e al tempo stesso sicuri e affidabili, per consentire analisi ovunque il paziente ne abbia necessità.

BIBLIOGRAFIA RAGIONATA

ARTICOLI ANALIZZATI

Ascott, R. (2003). *Telematic embrace: visionary theories of art, technology, and consciousness*. Berkley: University of California Press.

Bossuyt, X., Kurt, V., Norbert, B. (2007). *Laboratory medicine: challenges and opportunities*. *Clinical Chemistry*, 53 (10): 1730-1733.

Burke, M. D. (2003). *Clinical laboratory consultation: appropriateness to laboratory medicine*. *Clin Chimica acta*, 333(2): 125-129.

Cappelletti, P. (2006). *La sicurezza del paziente e la Medicina di Laboratorio*. *RIMeL- IJLaM*, 2 (2.S1): 17-35.

Cappelletti, P. (2009). *La Medicina Personalizzata fra ricerca e pratica clinica: il ruolo della Medicina di Laboratorio*. *RIMeL – IJLaM*, 5: 26-32.

Cappelletti, P. (2012). *Medicina di Laboratorio: un futuro possibile*. *Rivista Italiana Med Lab*, 8: 121-130.

Cappelletti, P. (2012). *Scenari e ruoli della Medicina di Laboratorio al tempo della crisi: da Modena a Salerno e oltre*. *Rivista Italiana Med Lab*, 8: 183-189.

Fang, C. H., Otero, J., Greenberg, J., Neumann, P. J. (2011). *Cost-utility analyses of diagnostic laboratory tests: a systematic review*. *Value in Health*, 14 (8): 1010-1018.

Farkas, D.H. (2014). *On to the Next Phase of Molecular Diagnostics - The Ultimate Laboratory Test: in Observance of the 20th Anniversary of the Annual Meeting of the Association for Molecular Pathology*. *The Journal of Molecular Diagnostics*, 16 (6): 599-600.

Ghirardini, A., Cardone, R., (2010). *Sicurezza dei pazienti e rischio clinico in sanità*. Roma: Treccani.

Haley, R.W., Schaberg, D.R., Crossley, K.B., Von Allmen, S.D., McGowan, J.E. J.R., (1981). *Extra charges and prolongation of stay attributable to nosocomial infections: a prospective interhospital comparison*. *A J Med*, 70 (1):51-8.

Hauser, R.G. e Brian, H. S. (2014). *Do We Now Know What Inappropriate Laboratory Utilization Is? An Expanded Systematic Review of Laboratory Clinical Audits*. *American journal of clinical pathology*, 141(6): 774-783.

Infusino, I., Braga, F., Paleari, R., Mosca, A., Panteghini, M. (2011). *Joint Committee for Traceability in Laboratory Medicine (JCTLM): una cooperazione internazionale per promuovere la standardizzazione dei risultati in Medicina di Laboratorio*. *Biochim Clin*, 35: 377-81.

Kricka, L.J., Polsky, T.G., Park J.Y., Fortina, P. (2015). *The future of laboratory medicine - a 2014 perspective*. *Clinica Chimica Acta*, 438: 284-303.

- Lippi, G., Plebani, M., Simundic, A.M., (2010). *Special issue: Quality in laboratory diagnostics: from theory to practice*. *Biochemia Medica*, 20 (2): 126-30.
.....
- Lippi, G., Simundic, A.M., Mattiuzzi, C. (2010). *Overview on patient safety in healthcare and laboratory diagnostics*. *Biochemia Medica*, 20.2 (2010): 131-142.
.....
- Müller, M.M. (2000). *Implementation of reference systems in laboratory medicine*. *Clinical Chemistry*, 46 (12): 1907-1909.
.....
- Müller, M.M. (2010). *Quality and diagnostic perspectives in laboratory diagnostics*. *Biochemia Medica*, 20 (2): 144-146.
.....
- Mussap, M. (2013). *Il controllo della spesa nel laboratorio clinico: dall'emergenza dei tagli alla creazione di modelli di risparmio basati sul miglioramento delle cure*. *Biochimica clinica*, 37(4): 287.
.....
- Mussap, M. (2014). *An alternative perspective on how laboratory medicine can contribute to solve the health care crisis: A model to save costs by acquiring excellence in diagnostic systems*. *Clinica Chimica Acta*, 427: 202-204.
.....
- Pansini, N., Di Serio F., Tampoia M. (2003). *Total testing process: appropriateness in laboratory medicine*. *Clinica Chimica Acta*, 333(2): 141-145.
.....
- Panteghini, M., e Forest, J.C. (2005). *Standardization in laboratory medicine: new challenges*. *Clinica Chimica Acta*, 355 (1): 1-12.
.....
- Peter, T. F., Shimada Y., Richard, R.F., Freeman R.R., Bekezela N.N., Khine, A.A., Murtagh M.M. (2009). *The need for standardization in laboratory networks*. *American Journal of Clinical Pathology*, 131(6): 867-874.
.....
- Plebani, M. (2003). *Appropriateness in programs for continuous quality improvement in clinical laboratories*. *Clinica Chimica Acta*, 333 (2): 131-139.
.....
- Plebani, M., Sciacovelli, L., Lippi G. (2011). *Quality indicators for laboratory diagnostics: consensus is needed*. *Annals of clinical biochemistry*, 48(5): 479-479.
.....
- Plebani, M., Sciacovelli, L., Aita, A., Padoan, A., Chiozza, M.L. (2012). *Quality Indicators to Detect Pre-Analytical Errors in Laboratory Testing*. *Clinica Chimica Acta*, 442: 44-48.
.....
- Plebani, M. (2013). *Harmonization in laboratory medicine: the complete picture*. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 51 (4): 741-751.
.....
- Pradella, M. (2002) *Standardizzazione delle attività per l'armonizzazione dei risultati*. *Riv Med Lab-JLM* 3 (1): 84-92.
.....
- Pradella, M. (2004). *Appropriatezza diagnostica: una competenza medica*. *Riv Med Lab-JLM*, 5 (2): 86-91.
.....
- Price, C. P. (2000). *Evidence-based laboratory medicine: supporting decision-making*. *Clinical Chemistry*, 46 (8): 1041-1050.
.....

Sciacovelli, L., Zardo, L., Secchiero, S., Zaninotto, M., Plebani, M. (2003). *Interpretative comments and reference ranges in EQA programs as a tool for improving laboratory appropriateness and effectiveness*. Clinica Chimica Acta, 333(2): 209-219.

Tate, J.R., Johnson, R., Barth, J., Panteghini, M. (2014). *Harmonization of laboratory testing – Current achievements and future strategies*. Clinica Chimica Acta, 432:4-7.

Trenti, T. (2003). *Evidence-based laboratory medicine as a tool for continuous professional improvement*. Clinica Chimica Acta, 333(2): 155-167.

Vasselli, S., Filippetti, G., Spizzichino, L. (2005). *Misurare la performance del sistema sanitario. Proposta di una metodologia*. Roma: Pensiero Scientifico Editore.

Zimlichman, E., Henderson, D., Tamir, O., Franz, C., Song, P., Yamin C.K., Keohane, C., Denham, C.R., Bates, D.W. (2013). *Health care-associated infections: a meta-analysis of costs and financial impact on the US health care system*. JAMA internal medicine, 173 (22): 2039-2046.

ARTICOLI AGGIUNTIVI

Brook, R.H. (1994). *Appropriateness: the next frontier*. BMJ, 308:218-219.

Cappelletti, P. (2013). *Praticare l'appropriatezza in Medicina di Laboratorio. Un'introduzione*. Rivista Italiana Med Lab, 9:1-7.

Corbetta, P. (1999). *Metodologia e tecniche della ricerca sociale*. Bologna: Il Mulino.

Dipartimento Programmazione e Ordinamento del Servizio Sanitario Nazionale (2013). *Manuale di formazione per il Governo Clinico: Appropriatezza*.

Donabedian A. (1973). *Aspects of Medical Care Administration: Specifying Requirements for Health Care (Commonwealth Fund Publications)*. Cambridge MA: Harvard University Press.

ISO 17511 (2003). *In vitro diagnostic medical devices – Measurement of quantities in biological samples – Metrological traceability of values assigned to calibrators and control materials*.

ISO 18153 (2003). *In vitro diagnostic medical devices – Measurement of quantities in biological sample - Metrological traceability of values for catalytic concentration of enzymes assigned to calibrators and control materials*.

Kuehle, T., Sghedoni, D., Visentin, G., Gervas, J., Jamoule, M. (2010). *Quaternary prevention: a task of the general practitioner*. Primary Care, 10 (18): 350-354.

Lippi, G. e Simundic, A.M., (2010). *Total quality in laboratory diagnostics. It's time to think outside the box*. Biochimica Medica, 20 (2): 5-8.

Ministero della Salute (2007). *Progetto Mattoni – Misura dell'appropriatezza*.

PUBBLICAZIONI DEL CENTRO STUDI ASSOBIOMEDICA

ANALISI

- N. 0 Lo stato di attuazione della Riforma del SSN - Luglio 1995
-
- N. 1 La manovra finanziaria 1997 - Febbraio 1997
-
- N. 2 Lo stato di attuazione della Riforma del SSN - Primo aggiornamento - Maggio 1997
-
- N. 3 Appalti pubblici di forniture al SSN - Dicembre 1997
-
- N. 4 La manovra finanziaria 1998 - Febbraio 1998
-
- N. 5 Lo stato di attuazione della Riforma del SSN. Secondo aggiornamento - Settembre 2000
-
- N. 6 La manovra finanziaria 2001. Legge di Bilancio di previsione 2001-2003, e avvio del Federalismo fiscale - Febbraio 2001
-
- N. 7 Cosa attende la Sanità nel triennio 2002-2004 e negli anni successivi - Gennaio 2002
-
- N. 8 I sistemi tariffari per le prestazioni di assistenza ospedaliera. Un esame della normativa nazionale e regionale in vigore - Settembre 2003
-
- N. 9 I sistemi tariffari per le prestazioni di assistenza ospedaliera. Un esame della normativa nazionale e regionale in vigore. Primo aggiornamento - Aprile 2005
-
- N. 10 I sistemi tariffari per le prestazioni di assistenza ospedaliera. Un esame della normativa nazionale e regionale. Secondo aggiornamento - Giugno 2010
-
- N. 11 La mobilità sanitaria per la sostituzione della valvola aortica e la neurostimolazione cerebrale - Luglio 2011
-
- N. 12 La disomogeneità nei livelli di assistenza specialistica ambulatoriale tra i servizi sanitari regionali - Dicembre 2011
-
- N. 13 Il Federalismo sanitario: la gestione del SSN nel nuovo assetto di federalismo fiscale - Aprile 2012
-
- N. 14 L'impatto della manovra sanitaria 2012-2014 sul settore dei dispositivi medici - Settembre 2012
-

- N. 15 Prime considerazioni sui prezzi di riferimento pubblicati dall'Avcp in data 1 Luglio 2012 - Ottobre 2012
-
- N. 16 I sistemi tariffari per le prestazioni di assistenza ospedaliera. Un esame della normativa nazionale e regionale. Terzo aggiornamento - Dicembre 2012
-
- N. 17 L'impatto della manovra sanitaria 2012-2014 sul settore dei dispositivi medici. Testo aggiornato dopo l'approvazione della Legge di Stabilità 2013 - Gennaio 2013
-
- N. 18 Primo aggiornamento dell'analisi sull'impatto della manovra sanitaria 2012-2014 sul settore dei dispositivi medici. Testo aggiornato dopo l'approvazione della Legge di Stabilità 2013 - Aprile 2013
-
- N.19 Analisi della normativa sull'accesso ai dispositivi per persone con diabete. Quantitativi, prescrizione e distribuzione di dispositivi medici per l'autocontrollo e l'iniezione di insulina - Novembre 2013
-
- N. 20 Le patologie valvolari. Analisi della mobilità, complessità e appropriatezza - Marzo 2014
-
- N. 21 La renumerazione delle prestazioni di assistenza ospedaliera. Analisi della normativa nazionale e regionale - Marzo 2014
-
- N. 22 La remunerazione delle prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale - Analisi della normativa nazionale e regionale- Luglio 2014
-
- N. 23 Il quadro economico e finanziario 2009-2018. Dal servizio sanitario nazionale alla spesa pubblica in dispositivi medici - Dicembre 2014
-
- N. 24 L'ospedale per intensità di cura. Quadro concettuale di riferimento e analisi della realtà italiana - Novembre 2015
-

GUIDE PRATICHE

- N. 1 Imposta di bollo. Regime degli atti e dei documenti nella fase di acquisizione di beni e servizi da parte delle aziende sanitarie - Marzo 1998
-
- N. 2 Linee guida per la gestione di consulenze, convegni, congressi degli operatori della Sanità pubblica - Dicembre 1998
-
- N. 3 Linee guida per la gestione dei dispositivi medici in applicazione della Direttiva 93/42/CEE e della relativa legislazione nazionale di recepimento (D.Lgs. 46/97 e succ. modifiche) - Marzo 1999
-

- N. 4 Direttiva europea 98/79/CE sui dispositivi medici per diagnostica in vitro - Aprile 1999
-
- N. 5 Semplificazione amministrativa. D.P.R. 28 dicembre 2000, n. 445: Testo unico in materia di documentazione amministrativa. (Dal documento cartaceo, al documento informatico) - Maggio 2001
-
- N. 6 Dalla Lira all'Euro. Linee guida F.A.R.E., Assobiomedica e Farindustria - Settembre 2001
-
- N. 7 Semplificazione amministrativa. D.P.R. 28 dicembre 2002 n. 4445 Testo unico in materia di documentazione amministrativa. Primo aggiornamento. E-procurement le gare elettroniche delle P.A. - Dicembre 2002
-
- N. 8 Il sistema di vigilanza per i dispositivi medici - Marzo 2003
-
- N. 9 La Direttiva 98/79/CE sui dispositivi medico diagnostici in vitro: domande e risposte - Aprile 2004
-
- N.10 Direttiva 2004/18/CE del Parlamento e del Consiglio relativa al coordinamento delle procedure di aggiudicazione degli appalti pubblici di lavori, di forniture e di servizi - Luglio 2004
-
- N.11 I rapporti dell'impresa con gli operatori della Sanità pubblica: convegni, congressi, consulenze, omaggi - Febbraio 2005
-
- N.12 Rifiuti derivanti da apparecchiature elettriche ed elettroniche. Schema di decreto attuativo 2002/96/CE e 2002/95 CE (RAEE & RoHS) - Maggio 2005
-
- N.13 Il sistema di vigilanza per i dispositivi medici e i dispositivi medico-diagnostici in vitro. Linee guida desunte dal documento della Commissione europea MEDDEV 2.12-1 rev. 6 (Dicembre 2009) - Gennaio 2011
-

OSSERVATORIO TECNOLOGIE

- N. 1 I dispositivi impiantabili per la Cardiotimolazione - Ottobre 2002
-
- N. 2 La Chirurgia laparoscopica - Ottobre 2002
-
- N. 3 Protesi ortopediche. Considerazioni sulla regolamentazione, biomeccanica e materiali - Febbraio 2003
-
- N. 4 La prevenzione delle ferite accidentali da aghi e dispositivi taglienti - Aprile 2004
-

- N. 5 Medicazioni e bendaggi - Marzo 2007
-
- N. 6 Tecnologie sanitarie emergenti nel settore dei dispositivi medici -
Dicembre 2011
-

STUDI

- N. 1 La spesa sanitaria, la Diagnostica di laboratorio e il mercato delle tecnologie - Settembre 1996
-
- N. 2 I tempi medi di pagamento delle strutture sanitarie pubbliche. Dati 1997 e
anni precedenti - Marzo 1998
-
- N. 3 Osservatorio Prezzi e politiche regionali di "acquisto al prezzo minimo" -
Aprile 1998
-
- N. 4 Dispositivi per Stomia - Febbraio 1999
-
- N. 5 La spesa sanitaria, la Diagnostica di laboratorio e il mercato delle tecnologie. Primo
aggiornamento - Giugno 1999
-
- N. 6 Ausili assorbenti per Incontinenza - Maggio 2000
-
- N. 7 Medicazioni avanzate e medicazioni speciali - Ottobre 2000
-
- N. 8 La spesa sanitaria, la Diagnostica di laboratorio e il mercato delle tecnologie. Secondo
aggiornamento - Ottobre 2000
-
- N. 9 Protesi mammarie esterne - Novembre 2000
-
- N. 10 Dispositivi per Incontinenza e ritenzione - Maggio 2001
-
- N. 11 La Brachiterapia - Maggio 2001
-
- N. 12 I tempi medi di pagamento delle strutture sanitarie pubbliche. Dati 2000 e
anni precedenti - Giugno 2001
-
- N. 13 Protesi mammarie esterne - Primo aggiornamento - Giugno 2001
-
- N. 14 Recepimento della direttiva 2000/35/CE e tempi medi di pagamento delle
strutture sanitarie pubbliche - Novembre 2002
-
- N. 15 Il Vaccino antiallergico - Gennaio 2003
-

- N. 16 La Dialisi - Marzo 2003
-
- N. 17 Medicazioni avanzate e medicazioni speciali. Primo aggiornamento - Marzo 2003
-
- N. 18 Il Vaccino antiallergico. Primo aggiornamento. L'immunoterapia allergene specifica - Settembre 2004
-
- N. 19 La crisi finanziaria del Servizio sanitario e i tempi medi di pagamento delle strutture sanitarie pubbliche - Marzo 2005
-
- N. 20 I tempi medi di pagamento delle strutture sanitarie pubbliche. Dati 2005 e anni precedenti - Giugno 2006
-
- N. 21 Aghi e siringhe - Febbraio 2007
-
- N. 22 Lancette pungi dito e aghi penna per insulina - Ottobre 2008
-
- N. 23 I tempi medi di pagamento delle strutture sanitarie pubbliche. Dati 2010 e anni precedenti - Marzo 2011
-
- N. 24 I tempi medi di pagamento delle strutture sanitarie pubbliche. Dati 2011 e anni precedenti - Aprile 2012
-
- N. 25 I tempi medi di pagamento delle strutture sanitarie pubbliche. Dati 2012 e anni precedenti - Marzo 2013
-
- N. 26 Le politiche pubbliche d'acquisto di dispositivi medici - Dicembre 2013
-
- N. 27 Turchia - studio realizzato dall'ufficio di Istanbul dell'ICE-agenzia, su incarico e con la collaborazione di Assobiomedica - Marzo 2014
-
- N. 28 I tempi medi di pagamento delle strutture sanitarie pubbliche e private - Aprile 2014
-
- N. 29 Malattia allergica e immunoterapia specifica con allergeni (ait) - Ottobre 2014
-
- N. 30 Le politiche pubbliche d'acquisto di dispositivi medici - Marzo 2015
-
- N. 31 I tempi medi di pagamento delle strutture sanitarie pubbliche e private. Dati 2014 e anni precedenti - Maggio 2015
-
- N. 32 Il parco installato delle apparecchiature di diagnostica per immagini in Italia: lo stato dell'arte tra adeguatezza, obsolescenza e innovazione in un'ottica di sostenibilità del sistema - Novembre 2015
-

TEMI DI DISCUSSIONE

- N. 1 Spesa sanitaria e mercato delle tecnologie: verso un modello previsionale - Dicembre 1996
-
- N. 2 Le proposte di Confindustria per una nuova Sanità - Settembre 1997
-
- N. 3 Scenari e tendenze per il settore delle tecnologie biomediche e diagnostiche - Ottobre 1997
-
- N. 4 Progetto Sanità Confindustria. Secondo rapporto - Gennaio 1999
-
- N. 5 L'impatto economico dell'evoluzione tecnologica: aspetti di valutazione - Febbraio 1999
-
- N. 6 E-business in Sanità - Marzo 2001
-
- N. 7 Il mercato dei dispositivi medici: profilo e aspetti critici - Aprile 2001
-
- N. 8 Il mercato dei dispositivi medici: profilo e aspetti critici. Primo aggiornamento - Ottobre 2002
-
- N. 9 Health Technology Assessment in Europa - Giugno 2003
-
- N. 10 Scenari per il settore della Diagnostica in vitro - Dicembre 2003
-
- N. 11 La Telemedicina: prospettive ed aspetti critici - Marzo 2005
-
- N. 12 Il mercato dei dispositivi medici. Profilo del settore ed aspetti critici. Secondo aggiornamento - Luglio 2006
-
- N. 13 Mappatura dei meccanismi di HTA regionali in Italia - Novembre 2012
-
- N. 14 Il governo dell'innovazione nel settore dei dispositivi medici - Marzo 2014
-
- N. 15 Modelli organizzativi di trasferimento tecnologico - Aprile 2014
-
- N. 16 I dispositivi per la persona con diabete: terapia insulinica con microinfusore e monitoraggio continuo della glicemia - Settembre 2015
-
- N. 17 La diagnostica di laboratorio. Rassegna sistematica della letteratura - Dicembre 2015
-
- N. 18 Hospital based hta in italia: quale futuro? - Luglio 2015
-

I dati e le informazioni di cui al presente documento possono essere trascritte da terzi alla condizione che venga citata la fonte:

Guennouna Z., Acconcia A., Manfredini S. (2015), La diagnostica di laboratorio. Rassegna sistematica della letteratura. Centro Studi Assobiomedica, Temi n. 17, Dicembre 2015.

ASSOBIO MEDICA CENTRO STUDI

Via Marostica, 1 - 20146 Milano - Tel. 02.34531165 - Fax 02.34592072

E-mail: centrostudi@assobiomedica.it
