

La richiesta inappropriata di urgenze di laboratorio: medicina difensiva o basata su evidenze condivise tra i professionisti?

Inappropriate emergency laboratory test ordering: defensive or peer evidence shared based medicine?

C. Descovich^{1,*}, R. Nardi², A. Ligabue³, G. Gaspari³, E. Dini³, G. Pieroni⁴, M. Annichiarico⁵

¹ Medicina d'Urgenza e Pronto Soccorso, Dipartimento di Emergenza-Urgenza, Azienda USL di Bologna

² Medicina Interna, Dipartimento Medico, Azienda USL di Bologna

³ Laboratorio Analisi, Dipartimento dei Servizi, Azienda USL di Bologna

⁴ Direzione Sanitaria, Azienda USL di Bologna

⁵ Direzione Sanitaria, Staff di Direzione Generale, Azienda USL di Bologna

KEY WORDS

Laboratory test ordering
Evidence based
diagnosis
Appropriateness
Audit
Peer review

Summary **BACKGROUND** The laboratory overuse is widely prevalent in hospital practice, mostly in the emergency care. Reasons for excessive and inappropriate test-ordering include defensive behaviour and fear or uncertainty, lack of experience, the misuse of protocols and guidelines, "routine" and local attitudes, inadequate educational feedback and clinician's unawareness about the cost of examinations and their related implications. **AIM OF THE STUDY AND METHODS** The primary target of our working group was to reduce inappropriate ordering on a urgent basis test, implementing further examinations not yet pre-viewed in the hospital panel of the available urgencies, according to the evidence based diagnosis concept. The secondary goal was to indicate strategies of re-engineering of the processes, improving turn-around time in the laboratory management of emergencies. After evaluating, as first intervention, the more reliable sources for practice guidelines, systematic reviews and RCTs, the committee further discussed main topics with in-hospital stakeholders, selected from Emergency, Internal Medicine and Surgery Depts. The working group, in many subsequent audits, tried to obtain a systematic feed back with all involved professionals. **RESULTS** After reviewing literature's evidence, the board constrained testing options by defining the basic emergency laboratory panel tests (blood type, hemogram, blood urea nitrogen, plasma creatinine, glucose, sodium, potassium, chloride, osmolarity, CRP, bicarbonate, CPK, creatine phosphokinase-MB, myoglobin, troponin, BNP and NT-proBNP, PT-INR, PTT, D-dimer, beta-HCG, biochemical urinalysis etc.). As final result, the proposed tests reduced the overall number of inappropriate investigations and increased, with newer and updated tests, the available panel for critical patients. **DISCUSSION** A collegiate review of data reporting, in-hospital deepening of problems and the inter-professional discussion of the evidences, defining the "best – locally applicable – standard of care", are suitable tools to facilitate communication for reducing inappropriate test-ordering. **CONCLUSIONS** Excessive ordering increases the use of technology and adds unnecessary costs to the delivery of health care. Hospitals with growing health care costs can improve their resource utilization through peer management of testing behaviours by using evidence based medicine for clinical audit. A basic, homogeneous and shared panel of critical tests may be adopted even in complex health organizations, including several hospitals too.

* Corrispondenza:

Carlo Descovich, Medicina d'Urgenza
e Pronto Soccorso, Ospedale "Maggiore",
L.go Nigrisoli 2, 40133 Bologna,
e-mail: carlo.descovich@ausl.bo.it

1. Introduzione

La disponibilità di una gamma sempre più ampia di indagini di laboratorio ha inevitabilmente portato, nel corso degli anni, a un aumento consistente del numero di esami ri-

chiesti per singolo paziente. Ciò non tanto in relazione al bisogno di orientamenti diagnostici più dettagliati, ma, piuttosto, a comportamenti "inveterati", a "routine" personale, a incertezza diagnostica o, in maniera non sempre esplicita, a una medicina "difensiva", specialmente per quanto concerne i pazienti critici [1,2].

Una quota importante degli interventi sanitari utilizzati nella pratica corrente risulta basata su comportamenti privi di valide prove di efficacia, con significative variabilità cliniche individuali, spesso sottese al ricorso di procedure diagnostiche non sempre adeguatamente comprovate, né proporzionate a un reale e oggettivo bisogno. Tale fenomeno riguarda anche gli esami di laboratorio, richiesti frequentemente in maniera inappropriata [3-5], a volte inconsapevolmente "cautelativa", anche per accertamenti semplici quali la VES [6], in particolare in condizioni di urgenza e di assistenza intensiva [7-9]. Il ricorso incongruo ad accertamenti in urgenza in ospedale supera il 40% dei casi [10].

La ridondanza degli esami di laboratorio per un singolo quesito diagnostico non solo aumenta i costi di produzione, ma contribuisce significativamente ad aumentare il rischio di errori analitico-interpretativi, con innesco di un perverso circolo vizioso di richieste a cascata di ulteriori approfondimenti, il più delle volte inutili [11]. Le implicazioni conseguenti richiedono un impegno specifico da parte degli stessi professionisti coinvolti nella gestione dei pazienti (Fig. 1) [12,13].

Diversi strumenti, di tipo clinico, formale, amministrativo o basati su algoritmi informatici, sono stati individuati

per ridurre il volume di richieste inappropriate di esami di laboratorio [14-19]. Non sempre questi metodi risultano facilmente implementabili e sostenibili senza un coinvolgimento diretto, multidisciplinare, "tra pari", dei professionisti operanti nei diversi processi e setting assistenziali. Gli interventi finalizzati alla verifica dei dati di impiego degli esami di laboratorio in urgenza, gli audit clinici, la peer review e la formazione dei medici possono essere strumenti utili per ridurre gradualmente l'eccessivo ricorso alle indagini di laboratorio urgenti [20-23].

2. Premessa

Come per alcuni interventi terapeutici di indubbia utilità non sono necessarie prove di efficacia solide e supportate da studi di rilievo (trial clinici randomizzati o revisioni sistematiche) per essere adottate nella pratica clinica [24], anche per alcuni esami di laboratorio (per esempio, gruppo sanguigno, esame emocromocitometrico, glicemia o dosaggio della potassiemia) è inutile pretendere prove di efficacia inerenti all'utilità diagnostica. Per altri esami si rende invece necessaria un'attenta revisione della letteratura, soprattutto per valutarne l'accuratezza diagnostica in particolari ambiti nosologici. A fronte di una considerevole mole di lavori riguardanti i trattamenti terapeutici, su cui si concentra, anche per motivi economici, la maggior parte degli sforzi e degli investimenti della ricerca, sono scarsi gli studi di *evidence based diagnosis*, di cui, peraltro, la comunità medica avverte l'esigenza [25,26].

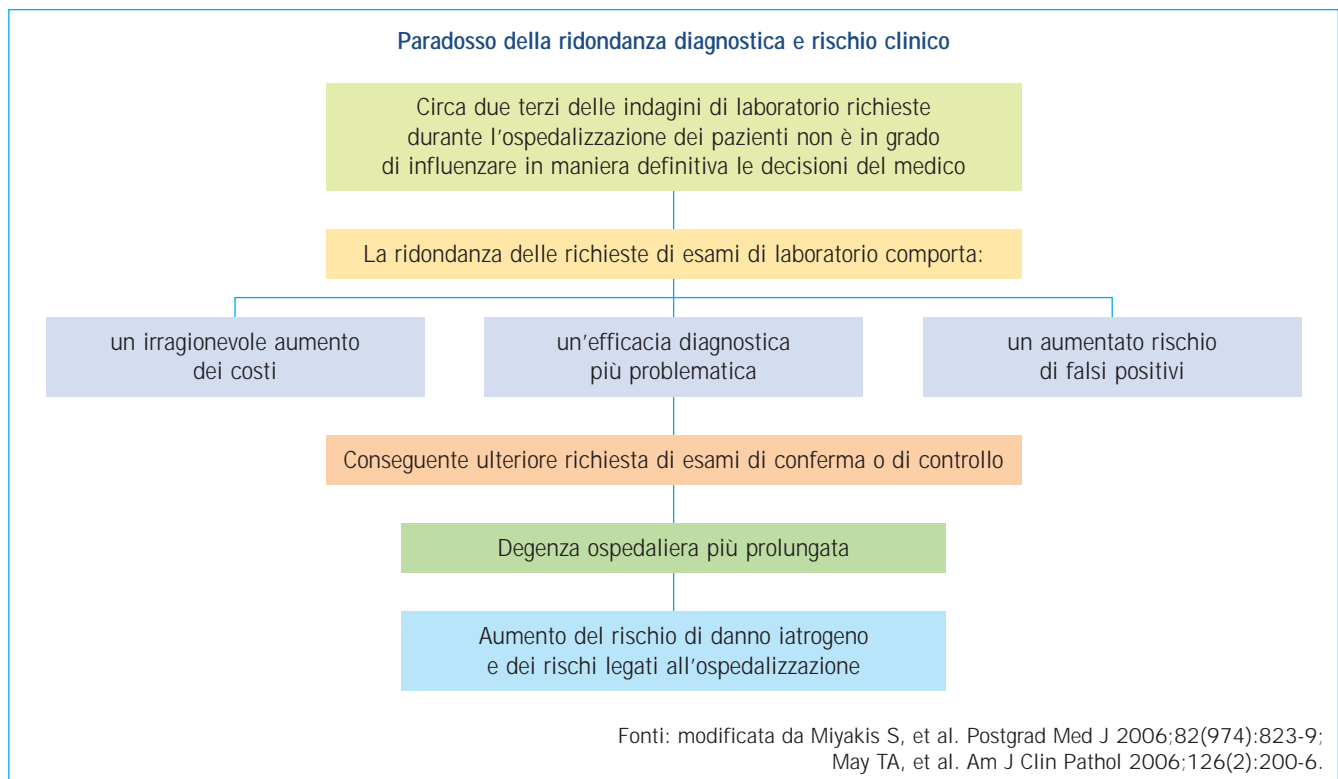


Figura 1 Ridondanza della richiesta di esami di laboratorio e implicazioni conseguenti

Le implicazioni gestionali correlate all'individuazione degli accertamenti che devono essere disponibili "in tempi reali" sono evidenti, tanto che si sono progressivamente sviluppati modelli organizzativi finalizzati proprio alla disponibilità in loco degli esami necessari, con implementazione dei cosiddetti *Points of Care* (POCT) [27-29].

3. Obiettivi

Sulle indicazioni della Direzione Generale dell'Azienda USL di Bologna, è stato costituito un Gruppo di Lavoro Multidisciplinare (GdL), in cui sono stati identificati professionisti esperti in organizzazione, clinica e laboratorio, medici e tecnici. Nel progetto di ridefinizione dei percorsi e dei flussi di lavoro dei laboratori dell'Azienda USL di Bologna in ambito di emergenza-urgenza, il GdL ha avuto mandato di elaborare un pool di esami di base:

- richiedibili in urgenza per i quali vi fossero evidenze circa la reale necessità e utilità in condizioni di emergenza;
- i cui risultati fossero disponibili entro un'ora dal momento dell'arrivo in laboratorio del materiale biologico;
- che costituissero un fattore di omogeneizzazione nell'approccio al paziente critico nei 9 ospedali dell'Azienda USL. L'obiettivo primario era, in sostanza, eliminare indagini diagnostiche incongrue, ovvero implementare ulteriori esami non previsti nel pannello delle urgenze disponibili, ma utili in base alle evidenze reperibili in letteratura. Come obiettivo secondario si poneva, in funzione dell'analisi effettuata, la necessità di indicare (esclusi gli accertamenti urgenti eseguibili nel laboratorio centralizzato *hub*, quali, per esempio, il test diagnostico per malaria, l'esame del liquor ecc.), laddove necessario, strategie di riorganizzazione dei processi, nell'ottica di ottimizzare i tempi di risposta dei laboratori.

4. Metodologia

Il progetto è stato avviato con l'analisi della lista degli esami di laboratorio disponibili in urgenza e dei report di pro-

duzione dei 9 ospedali afferenti all'Azienda USL di Bologna. I dati di attività e di utilizzo delle analisi urgenti nei nostri presidi ospedalieri sono stati confrontati con la letteratura, assumendo, come punti di riferimento, linee guida di consolidato tenore metodologico e revisioni sistematiche per le evidenze da analizzare. Nei casi in cui si fosse reso necessario un approfondimento su alcuni aspetti particolari, la ricerca si svolgeva ai gradini più bassi della gerarchia sulle evidenze, ovvero agli studi primari. Le banche dati utilizzate sono riportate schematicamente nella **Tab. 1**.

I riferimenti bibliografici specifici, desunti dalla ricerca, sono stati acquisiti in modalità *full text*. Risultati e conclusioni dei lavori sono stati riassunti in tabelle di evidenza. In base all'analisi svolta in sede di discussione collegiale di tali tabelle, il GdL ha selezionato gli elementi salienti (vantaggi e svantaggi) desumibili dalla letteratura, ai fini di una peer review con i diversi professionisti individuati nei Dipartimenti di Emergenza-Urgenza, Medico e Chirurgico dell'Azienda USL di Bologna. Lo scopo era quello di condividere un consenso multiprofessionale sulle indagini da ammettere o escludere dal pool di esami richiedibili in urgenza.

La lista di esami così ottenuta è stata proposta e presentata in incontri successivi, nelle diverse sedi ospedaliere e secondo un cronogramma definito, ai medici referenti per le differenti branche specialistiche. Dopo ogni incontro, il GdL ha analizzato le critiche e le osservazioni ricevute e proposto, all'occorrenza, ulteriori strategie di ricerca per ottenere evidenze specifiche in merito ai quesiti posti. In questo modo, di volta in volta, la lista di esami e, soprattutto, le evidenze a supporto delle scelte adottate dal GdL, sono state costruite in base all'*expertise* professionale e alle indicazioni dei clinici, potenziali utilizzatori degli esami richiesti.

5. Risultati

Dall'analisi dei report e dal confronto con i dati della letteratura sono emerse diffuse e consolidate incongruenze, con evidenti spunti di riflessione, su cui il GdL ha potuto strutturare quesiti specifici per verificare l'appropriatezza prescrittiva in base alle evidenze disponibili.

Tabella 1 Fonti consultate e metodi di ricerca

Linee guida	Revisioni sistematiche	Studi primari
<ul style="list-style-type: none"> • National Guideline Clearinghouse (www.guideline.gov) • CMA Infobase – Clinical Practice Guidelines (http://mdm.ca/cpgsnew/cpgs/index.asp) • Piano Nazionale Linee Guida (PNLG) (www.pnlg.it) • NLH Guideline Finder (www.library.nhs.uk/guidelinesfinder/) • Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN) (www.sign.ac.uk) • National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) (www.nice.org.uk) • PubMed (utilizzando la stringa di ricerca "practice guideline" [ptyp]) (www.pubmed.com) 	<ul style="list-style-type: none"> • Cochrane Library (www.cochrane.org/reviews/index.htm) • Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) (www.crd.york.ac.uk/crdweb/) • PubMed (utilizzando la stringa di ricerca "systematic" [sb] OR meta-analysis [sb]) 	<ul style="list-style-type: none"> • PubMed

5.1 Metabolismo del calcio

Nelle nostre strutture, la calcemia totale viene richiesta quasi sempre insieme agli elettroliti sierici Na e K. Dietro questa scelta vi è probabilmente un radicato vizio culturale che equipara le alterazioni della calcemia ai diselettrolitismi espressi dalle alterazioni della sodiemia e/o della potassiemia. La componente biologicamente attiva del calcio (che determina, cioè, le modificazioni clinico-patologiche nelle emergenze ipo e ipercalcemiche) è quella ionizzata, che non è sempre direttamente proporzionale alla calcemia totale.

5.1.1 Risultato della ricerca

Dalla ricerca nella letteratura sono state trovate tre linee guida [30-32] e quattro revisioni [33-36]. Sono disponibili in letteratura diverse indicazioni sull'utilizzo di formule matematiche volte a ottenere il risultato del calcio ionizzato, partendo dalla calcemia totale più altri esami ematici [37-39]. A seguito di un quesito specifico posto in ambito chirurgico, è stata effettuata una ricerca in merito all'utilità del dosaggio della calcemia intraoperatoria nella chirurgia delle paratiroidi [40,41].

5.1.2 Analisi delle evidenze

Dalle evidenze raccolte si conferma che in presenza di alterazioni del metabolismo del calcio si dovrebbe richiedere la calcemia ionizzata. Il solo dosaggio della calcemia totale è viziato da possibili variazioni della componente biologicamente attiva. In presenza, infatti, di alterazioni del pH o delle proteine plasmatiche (in particolare albumina), la calcemia totale può non esprimere sottostanti alterazioni del metabolismo del calcio.

Sulla base dei lavori reperiti, si deve scoraggiare l'utilizzo delle formule matematiche per ottenere il valore dell'*adjusted calcium*, sia per la loro scarsa attendibilità, sia perché per il calcolo sono necessari ulteriori esami ematici, non sempre disponibili in urgenza. Il dosaggio del calcio ionizzato pone problemi di gestione del campione (sangue tenuto in anaerobiosi, in ghiaccio, test eseguito subito) che potrebbero gravare sul lavoro dei laboratori.

Per quanto riguarda il dosaggio in urgenza della calcemia intraoperatoria nella chirurgia delle paratiroidi, è emerso che questo esame non è di utilità nel controllo della corretta exeresi chirurgica; inoltre, è disponibile un test con migliore accuratezza diagnostica (dosaggio intraoperatorio del paratormone, PTH).

Raccomandazioni sulla calcemia in urgenza

Il GdL ritiene necessario sensibilizzare i medici prescrittori a una corretta utilizzazione del dosaggio della calcemia, che dovrebbe essere motivato da reali indicazioni cliniche e sospetti mirati, e non, come spesso avviene, inserito nel pool di esami che indagano la funzionalità renale.

Il GdL intende proporre il dosaggio del calcio ionizzato utilizzando gli emogasanalizzatori. Queste apparec-

chiature, infatti, sono in grado in tempi rapidissimi di fornire, se dotati degli appositi moduli, risultati di esami estremamente utili, oltre a quelli dei classici test inerenti la funzionalità respiratoria e gli equilibri acido-base.

5.2 Proteina C-reattiva

L'esigenza di ricercare evidenze in merito all'utilità diagnostica della proteina C-reattiva (PCR) deriva dal fatto che a essa è attribuita grande importanza quale indice specifico di flogosi.

5.2.1 Risultato della ricerca

Dalle banche dati consultate sono state ricavate numerose linee guida in cui il dosaggio della PCR detiene un ruolo importante come indice diagnostico e prognostico [42-48]. In alcune revisioni sistematiche viene analizzata l'utilità della PCR in diversi percorsi diagnostici [49-52], con risultati non sempre concordanti in termini di accuratezza.

5.2.2 Analisi delle evidenze

L'utilità diagnostica della PCR risiede nella sua elevata sensibilità nella rilevazione di processi infiammatori, caratteristica che rende tale esame molto utile qualora sia importante escludere la presenza di una patologia (i test cosiddetti *snouts: high sensitivity to rule-out*). Analizzando, per esempio, il lavoro di Andersson [49] sull'appendicite acuta (gravata ancora oggi da interventi chirurgici non necessari), l'associazione di due test (globuli bianchi < 10.000 e PCR < 8), oltre alla valutazione clinica, permette di raggiungere una *likelihood ratio* di 0,03 (0,00-0,14), che designa elevata improbabilità di presenza di malattia.

Raccomandazioni sulla PCR in urgenza

In base all'analisi delle evidenze raccolte, il GdL ha deciso di mantenere il dosaggio della PCR fra il pool di test da richiedere in urgenza.

5.3 Procalcitonina

Questo test diagnostico, in uso fin dalla metà degli anni Novanta, è stato introdotto come possibile indicatore di infezione batterica. L'induzione della produzione di procalcitonina (PCT), stimolata dai processi infiammatori in risposta a insulto batterico, è molto veloce (circa 2-6 ore) e altrettanto veloce è la riduzione della sua concentrazione plasmatica con la regressione dell'infezione e del quadro clinico.

5.3.1 Risultato della ricerca

Questo test viene raccomandato in alcune linee guida [53,54]. Le revisioni sistematiche indicano risultati contrastanti: in alcune ne viene enfatizzata l'utilità [55-58], in altre, compreso un lavoro di *Health Technology Assess-*

ment (HTA), l'atteggiamento è ancora cauto [59-62]. Alcuni lavori hanno esplorato il significato di questo esame come parametro indicativo di infezione batterica, sulla base del quale iniziare o no (o proseguire, se già in corso) la terapia antibiotica [63,64]. La PCT è stata proposta come marker di infezione e per la valutazione prognostica dei pazienti febbrili, anche neutropenici [65-67].

5.3.2 Analisi delle evidenze

Pur riconoscendo alla PCT potenziale utilità in termini di accuratezza nella diagnostica di infezione batterica (peraltro assai enfatizzata nel corso della recente campagna mondiale contro la sepsi proposta da diverse società scientifiche: American College of Chest Physicians, Society of Critical Care Medicine, The European Society of Intensive Care Medicine, American Thoracic Society, Surgical Infection Society), i dati a oggi disponibili non sono ancora del tutto favorevoli all'implementazione di questo esame in percorsi assistenziali con criteri di urgenza. Nel recente lavoro di Tang *et al.* [61], effettuato su una casistica ampia e metodologicamente molto ben strutturata, la PCT ha dimostrato una bassa accuratezza diagnostica per l'identificazione della sepsi nei pazienti gravi. Anche le conclusioni HTA di Gattas *et al.* [62] non indicano definitivamente l'implementazione di questo test nei percorsi diagnostici per sospetta sepsi in pazienti in terapia intensiva.

Raccomandazioni sulla PCT in urgenza

Sulla base di queste motivazioni, il GdL non ha ritenuto utile inserire il test nel pool di esami di base richiedibili in urgenza nei reparti che non gestiscono pazienti (adulti e pediatrici) in terapia intensiva.

Alla luce delle potenziali utilizzazioni della PCT in setting assistenziali e casistiche particolari (per esempio: individuazione precoce della sepsi, particolarmente in ambito intensivologico e pediatrico-neonatologico), il GdL intende sensibilizzare sia i clinici sia i laboratori stessi a mantenere un'elevata attenzione al fine di acquisire eventuali ulteriori evidenze.

5.4 Fibrinogeno

Questo esame viene utilizzato come indicatore di flogosi ed è spesso richiesto nei test preoperatori per la valutazione dell'assetto emocoagulativo.

5.4.1 Risultato della ricerca

In letteratura sono state reperite alcune linee guida in cui viene preso in esame il dosaggio del fibrinogeno [68-73]. In particolare, una revisione sistematica ha analizzato i test (fra cui quello del fibrinogeno) per la diagnosi di Coagulazione Intravascolare Disseminata (CID) [74]. Una ricerca bibliografica specifica è stata rivolta all'esame dell'utilità di tale test in fase preoperatoria, per la prevenzione di complicanze postchirurgiche [75,76].

5.4.2 Analisi delle evidenze

L'utilità del dosaggio del fibrinogeno in urgenza, alla luce delle evidenze raccolte, è effettivamente scarsa. La valutazione del fibrinogeno come fattore di rischio cardiovascolare esula dall'ambito dell'urgenza. La stessa considerazione si applica alla valutazione preoperatoria, oltretutto con scarse evidenze di utilità pratica.

Per la diagnosi di CID, l'utilità del dosaggio del fibrinogeno è comunque limitata, in quanto si tratta solo di uno dei tanti parametri clinico-laboratoristici, di per sé non direttamente per la diagnosi.

Raccomandazioni sul fibrinogeno in urgenza

Alla luce delle evidenze analizzate, il GdL intende eliminare dagli esami in urgenza il fibrinogeno, tenendolo comunque a disposizione secondo linee di produzione differenti (routine e urgenze differibili).

5.5 Lattacidemia

La presenza di elevati livelli di lattacidemia è espressione di un'alterazione metabolica correlata o a eccessiva produzione o a carenza dei meccanismi tampone. In ambiente intensivistico l'acido lattico viene tenuto in elevata considerazione, sia come indicatore prognostico sia come possibile indicatore di efficacia terapeutica.

5.5.1 Risultato della ricerca

Diverse linee guida raccomandano il dosaggio dell'acido lattico [77-85]. Una sola revisione sistematica riguarda tale indagine [86].

5.5.2 Analisi delle evidenze

Il dosaggio dell'acido lattico in urgenza viene raccomandato in diverse condizioni cliniche, in quanto si attribuiscono a questo test informazioni prognostiche utili e poiché costituisce di per sé un indicatore di efficacia di alcuni percorsi terapeutici. Tuttavia, un importante studio retrospettivo [87], effettuato per valutare il valore prognostico della lattacidemia all'ingresso in ospedale in pazienti traumatizzati, ne documenta uno scarso valore predittivo di mortalità.

Raccomandazioni sulla lattacidemia in urgenza

Alla luce delle evidenze raccolte, il GdL ha ritenuto di mantenere il dosaggio dell'acido lattico fra i test da richiedere in urgenza.

Come per altri test in urgenza, il GdL propone di eseguire questo test direttamente su emogasanalizzatore.

Tale indicazione pone l'accento sull'importanza di prevedere un riassetto organizzativo per rendere disponibile questo strumento (dotato di specifico modulo per dosaggio dell'acido lattico) 24 ore su 24.

5.6 Transaminasi

La ricerca sull'appropriatezza del dosaggio delle transaminasi ha origine dall'incertezza in merito all'effettiva necessità di avere a disposizione entrambe le transaminasi (la glutammico-piruvica o alanina-aminotransferasi, ALT, e la glutammico-ossalacetica o aspartato-aminotransferasi, AST) in urgenza.

5.6.1 Risultato della ricerca

Diverse linee guida raccomandano il dosaggio delle transaminasi per inquadrare dal punto di vista diagnostico il paziente con sospetta patologia epatobiliare [88-92]. Una sola metanalisi reperita in letteratura prende in esame l'utilità diagnostica di questi due esami [93].

5.6.2 Analisi delle evidenze

Se da un lato in diverse raccomandazioni viene suggerito il dosaggio di entrambe le transaminasi (AST e ALT), le scelte terapeutiche sono solitamente effettuate in base alle variazioni dell'ALT, enzima più epatospecifico. L'utilità di abbinare il dosaggio di entrambe le transaminasi risiede nel minimo vantaggio di supportare il sospetto di epatite alcolica (AST/ALT \geq 2).

Raccomandazioni sulle transaminasi (AST/ALT) in urgenza

Alla luce delle evidenze raccolte, il GdL ritiene di non disporre di elementi sufficienti per escludere il dosaggio dell'AST nelle urgenze, anche se intende raccomandare l'utilizzo del dosaggio della sola ALT nei casi di screening.

5.7 Cloremia

Nella pratica clinica si incontra spesso il risultato del dosaggio dello ione Cl fra i test richiesti in urgenza. Scopo della ricerca di evidenze è stato identificare in quali casi il dosaggio in urgenza fosse effettivamente utile per la diagnosi e la terapia.

5.7.1 Risultato della ricerca

Le linee guida che trattano le alterazioni acido-base raccomandano, fra gli esami di laboratorio, il dosaggio degli elettroliti sierici senza specificare quali. Se si menziona, però, il calcolo del gap anionico come parametro da considerare, diventa indispensabile effettuare anche il dosaggio del cloro [94,95]. Fra i lavori reperiti in letteratura, una review ha esaminato l'utilizzo del dosaggio del cloro in terapia intensiva [96].

5.7.2 Analisi delle evidenze

A parte le linee guida citate, i lavori disponibili in letteratura sono prevalentemente studi primari o revisioni non sistematiche. Il dosaggio del cloro sembra utile in tutti quei casi in cui si sospettino alterazioni dell'equilibrio aci-

do-base. Al di fuori di tali condizioni, il dosaggio di screening del cloro non presenta particolare utilità.

Raccomandazioni sulla cloremia in urgenza

Il GdL intende mantenere il dosaggio del cloro fra i test in emergenza, raccomandandone però l'utilizzo in condizioni cliniche precise e con un sospetto diagnostico mirato.

Alla luce della possibilità di eseguire il dosaggio dello ione cloro direttamente con gli apparecchi per emogasanalisi, opportunamente muniti dei moduli necessari, il GdL ravvede la possibilità di implementare questo percorso, purché gli apparecchi siano a disposizione per 24 ore in tutti gli ospedali.

5.8 Azoto ureico

Il dosaggio dell'azoto ureico (*Blood Area Nitrogen*, BUN) nel sangue si accompagna quasi sempre al dosaggio della creatinemia e degli elettroliti. Anche in questo ambito, la ricerca di evidenze è motivata dall'esigenza di fornire indicazioni ai clinici sulla reale utilità di questo test di laboratorio in urgenza.

5.8.1 Risultato della ricerca

La ricerca bibliografica ha consentito di reperire linee guida in cui viene raccomandato il dosaggio dell'azoto ureico nell'iter diagnostico di varie patologie [94,97-102]. Linee guida inerenti la patologia renale sottolineano invece l'importanza di altri esami per la valutazione del *Glomerular Filtration Rate* (GFR), che meglio esprime la funzionalità renale [102]. Diverse review hanno preso in esame i test che esplorano la funzionalità renale per valutarne l'utilità diagnostica [103-106].

5.8.2 Analisi delle evidenze

Nella valutazione della funzionalità renale il valore reputato più importante ai fini diagnostici e terapeutici è quello del GFR. Esso può essere facilmente calcolato a partire dalla sola creatinina, avendo a disposizione alcuni dati del paziente (età, sesso, razza). Per questo motivo il GdL intende proporre ai clinici il solo dosaggio della creatinemia come test di screening iniziale.

Sempre in urgenza, il dosaggio dell'azoto ureico diventa utile nei casi in cui si renda necessario il calcolo dell'osmolarità plasmatica (paragrafo 5.9).

Raccomandazioni sulla valutazione della funzionalità renale in urgenza

La valutazione della creatinemia di per sé non è sufficiente per la valutazione della funzionalità renale, in particolare nei pazienti anziani.

Alla luce dei dati raccolti, il GdL non ritiene opportuno eliminare dal pool di esami in urgenza il dosaggio

dell'urea, in quanto può fornire informazioni al clinico in particolari scenari (per esempio nell'insufficienza prerenale, in caso si renda necessario calcolare l'osmolarità plasmatica).

Come suggerito anche dalle linee guida della *Kidney Disease Outcome Quality Initiative* della National Kidney Foundation [102], il GdL propone ai laboratori dell'Azienda USL di Bologna, contestualmente alla richiesta del dosaggio della creatinina, di riportare sempre in automatico nel referto anche il valore del GFR, calcolato secondo la formula MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*), che è attendibile e non richiede la valutazione del peso del paziente.

5.9 Osmolarità plasmatica

In ambito di urgenza, l'osmolarità plasmatica può essere utile alla valutazione dello stato di idratazione del paziente, o comunque in tutti i casi in cui risulti necessario valutare il peso delle alterazioni dell'osmolarità plasmatica nell'evoluzione clinica del quadro in urgenza.

5.9.1 Risultato della ricerca

Alcune linee guida raccomandano la valutazione dell'osmolarità plasmatica nell'iter diagnostico dei pazienti con alterazione degli equilibri idroelettrolitici e dello stato di idratazione [82,94,101,107]. In letteratura sono disponibili diverse revisioni di tipo tradizionale [108-110]. Alcuni lavori (sia linee guida che revisioni) riguardano tematiche neurologiche, neurochirurgiche [111-113] e tossicologiche [114,115], in cui il valore dell'osmolarità rappresenta un elemento importante per la gestione del paziente.

5.9.2 Analisi delle evidenze

Alla luce delle evidenze raccolte, la misurazione dell'osmolarità plasmatica è di indubbia utilità in pazienti o setting assistenziali particolari. Nella valutazione del paziente con disturbi idroelettrolitici associati o no a quadri di alterazione metabolica complessa (per esempio, il paziente diabetico), conoscere l'osmolarità plasmatica e poter calcolare il gap osmolare aiuta a decifrare le cause primarie del disturbo, a effettuare la diagnosi differenziale e a indirizzare meglio la terapia.

Lo stesso vale nei casi, seppur rari, di intossicazione con molecole a basso peso molecolare (per esempio, glicole etilenico). Per i pazienti neurologici e neurochirurgici, l'informazione riguardante l'osmolarità plasmatica può aiutare il clinico nelle scelte sul timing e il dosaggio di composti osmoticamente attivi (per esempio, mannitolo) da somministrare.

Raccomandazioni sull'osmolarità plasmatica in urgenza

Il GdL suggerisce di mantenere la determinazione dell'osmolarità plasmatica fra i test in urgenza, raccomandandone però un utilizzo appropriato da parte dei clinici.

5.10 Marcatori di danno miocardico

A fronte di un dolore toracico o suoi equivalenti, il fulcro su cui ruotano le diverse scelte di gestione dei pazienti è l'evidenza di danno miocardico, documentato da alterazioni elettrocardiografiche specifiche o da elevazione dei marcatori di danno miocardico. Viste le ricadute clinico-organizzative delle decisioni da adottare, è indispensabile per i clinici disporre di un marcatore sensibile e specifico di danno miocardico. Un altro importante elemento da tenere in considerazione è il fattore tempo, inteso come intervallo fra esordio dei sintomi e valutazione clinica. I marcatori a disposizione dei clinici hanno curve di clearance dal circolo differenti, per cui acquisiscono significati diversi nell'ambito della valutazione complessiva (marcatori precoci e tardivi).

5.10.1 Risultato della ricerca

La letteratura in merito all'utilità degli indicatori di danno miocardico è estremamente ampia e in evoluzione. I progressi compiuti negli ultimi decenni nella gestione dei pazienti con sindrome coronarica acuta sono il risultato di sforzi di ricerca imponenti. La linea guida più recente, quella della task force dell'American College of Cardiology e dell'American Heart Association, pone indicazioni precise in merito alle raccomandazioni sull'utilizzo degli enzimi cardiaci [116]. Sebbene le scelte terapeutiche in corso di infarto con elevazione del tratto ST vengano effettuate indipendentemente dal movimento degli enzimi cardiaci, e prevalentemente sulla sola valutazione clinica del paziente e delle alterazioni elettrocardiografiche, i marcatori di danno miocardico possono trovare utilità nel follow-up del quadro acuto (curva enzimatica), nella valutazione dell'efficacia delle strategie di riperfusione e nell'infelice eventualità di un reinfarto. Anche in questo caso le linee guida di riferimento sono quelle della task force dell'American College of Cardiology e dell'American Heart Association [117]. Delle diverse metanalisi pubblicate, una in particolare si è occupata di identificare quale marcatore fosse più accurato nella diagnosi di ischemia miocardica in un setting di emergenza [118].

5.10.2 Analisi delle evidenze

Assodato che il marcatore ideale non esiste, il modello proposto in letteratura con due marcatori, uno precoce e uno tardivo, è sicuramente il più appropriato in condizioni di emergenza. Da questa iniziale impostazione deriva anzitutto che devono essere definitivamente abbandonati marcatori ormai obsoleti e privi di utilità: creatinfosfochinasi (CPK o CK) totale, lattatodeidrogenasi (LDH) ecc.

Riguardo alla scelta del marcatore più specifico, la letteratura è concorde nell'identificare il test delle troponine come l'esame più appropriato, pur nella consapevolezza che la loro particolare curva di clearance dal circolo le definisce un marcatore "tardivo".

Per quanto concerne invece il marcatore "precoce", vengono proposti due test: la mioglobina e la CK-MB massa.

Entrambi questi marcatori non sono cardiospecifici, s'innalzano precocemente, con una sensibilità, nelle primissime ore dall'evento, lievemente maggiore per la mioglobina. I marcatori precoci, oltre che per il *rule-out* in acuto dell'ischemia miocardica, sono importanti anche per il follow-up del quadro acuto (curva enzimatica) e nel supportare il sospetto di reinfarto acuto e dell'avvenuta riperfusione. Su quest'ultimo punto in letteratura ha raggiunto una validazione maggiore il dosaggio del CK-MB massa rispetto alla mioglobina. Per tale motivo la CK-MB massa viene indicata come marcatore precoce di danno cardiaco anche nelle linee guida sopra citate.

Raccomandazioni sui marcatori di danno cardiaco in urgenza

Il GdL propone un modello con due marcatori per danno miocardico: CK-MB massa o mioglobina (come indicatore precoce) e la troponina.

Nell'ambito dei percorsi diagnostici di pazienti con dolore toracico, l'osservazione clinica assume un aspetto particolarmente importante quando, sia in modelli organizzativi strutturati come le Chest Pain Unit, sia in unità di Osservazione Breve Intensiva (OBI), la curva del movimento dei marcatori di danno miocardico permette di escludere con buona sensibilità la presenza di ischemia cardiaca acuta.

In quest'ottica, il GdL propone come timing adeguato per la richiesta di enzimi cardiaci il seguente: tempo zero (presa in carico del paziente), 4-6 ore, 12 ore.

In alternativa, allo scopo di ottimizzare ulteriormente il percorso di gestione del dolore toracico, si suggerisce di considerare una strategia basata su un monomarcatore specifico (troponine), con il paziente trattenuto in OBI e conclusione del percorso con test provocativo ove indicato.

5.11 Peptidi natriuretici cardiaci

Questi peptidi, secreti principalmente dagli atri, hanno diversi effetti (diuretico, natriuretico, di rilassamento della muscolatura liscia dei vasi) volti a fronteggiare la cascata di reazioni che si instaura nello scompenso cardiaco. La possibilità di dosare i peptidi natriuretici cardiaci ha offerto al clinico nuovi strumenti per la diagnosi e la gestione del paziente con insufficienza di cuore.

5.11.1 Risultato della ricerca

Il dosaggio dei peptidi natriuretici viene raccomandato con livelli di evidenza anche alti in diverse linee guida metodologicamente molto solide [119-123], come pure in conferenze di consenso di diverse società scientifiche italiane [124]. A supporto di tali raccomandazioni, alcune recenti revisioni sistematiche hanno confermato l'elevata accuratezza diagnostica dell'esame [125,126]. Inoltre, visti i rischi intrinseci dell'introduzione di nuove tecnologie nei

percorsi assistenziali, sono stati reperiti lavori di HTA strutturati per valutare l'impatto anche organizzativo ed economico di questo nuovo test [127-130].

5.11.2 Analisi delle evidenze

L'utilità di questo test in urgenza risiede nella sua capacità di escludere, al di sotto di un cut-off sul cui valore si sta ancora dibattendo (attorno a 100 pg/mL per il *Brain Natriuretic Peptide*, BNP, e 300 pg/mL per il frammento terminale della proforma di BNP, NT-pro BNP) [127]), la presenza di insufficienza ventricolare sinistra. Alla luce di queste potenzialità, il dosaggio dei peptidi natriuretici cardiaci in urgenza potrebbe, se ben implementato in percorsi assistenziali strutturati, comportare vantaggi sotto il profilo sia clinico (terapie ancora più mirate) sia economico-organizzativo (riduzione di ricoveri inutili, assistenza in terapia intensiva, durata della degenza, ricorso a esami inappropriati, per esempio ecocardiografia) [131]. Il rischio, non indifferente, di abusare di questa nuova tecnologia, quando si è in presenza di un paziente dispnoico, impone, ancor prima dell'implementazione del test nel pool degli esami in emergenza, la definizione di percorsi condivisi per categorie di pazienti precise e nei setting assistenziali adeguati [132].

Raccomandazioni sul dosaggio del BNP o pro BNP in urgenza

Il GdL ritiene utile introdurre il dosaggio del BNP fra gli esami da richiedere in urgenza, prevalentemente ai fini del *rule-out* nei pazienti sintomatici.

Il dosaggio del BNP o del pro BNP è complementare alla valutazione clinica e strumentale del paziente scompensato, ma non può sostituirla.

Il dosaggio del BNP dovrebbe essere eseguito solamente al fine di escludere un'origine cardiaca della sintomatologia dispnoica acuta in pazienti che presentino segni e sintomi ambigui o confondibili con quelli di altre patologie (per esempio, broncopneumopatia cronica ostruttiva).

In alcuni casi le concentrazioni plasmatiche di BNP e pro BNP possono fornire un valido aiuto nella valutazione clinica di pazienti con scompenso cardiaco in situazioni selezionate (per esempio, ambulatori dedicati alla gestione dello scompenso cardiaco), quando è richiesta la stratificazione prognostica o l'ottimizzazione della terapia.

Si sottolinea l'importanza sia di un'adeguata formazione sia di una strutturazione precisa e multidisciplinare di percorsi condivisi.

5.12 Enzimi pancreatici

Nella diagnosi differenziale del dolore addominale, la patologia pancreatica, data la potenziale pericolosa evoluzione del quadro, detiene una particolare importanza. La scelta di analizzare le evidenze in merito a questo test nasce dal

riscontro di comportamenti difformi da parte dei clinici (in ambito sia internistico-gastroenterologico sia chirurgico) di fronte al sospetto di patologia pancreatica.

5.12.1 Risultato della ricerca

Dalla ricerca bibliografica sono emerse alcune linee guida nelle quali si propone come test da richiedere quello della lipasi [133-135], così come una recente revisione [136] e alcuni studi primari [137,138].

5.12.2 Analisi delle evidenze

Dalle evidenze raccolte il test della lipasi è risultato quello con accuratezza migliore, sebbene non così spiccata. Il dosaggio dell'amilasi totale pecca di scarsa specificità, viste le numerose condizioni morbose nelle quali risulta alterato. Il dosaggio dell'amilasi pancreatica invece, pur essendo più specifico dell'amilasi totale, ha dimostrato di possedere accuratezza diagnostica lievemente minore. In alcuni lavori viene eventualmente proposto il dosaggio di entrambi i test (amilasi e lipasi), ma i vantaggi in termini di accuratezza diagnostica sono minimi, a fronte di un aumento dei costi per espletare entrambi i test.

Come estensione della ricerca effettuata, il GdL ha inoltre segnalato ai clinici, come spunto di future applicazioni, le recenti evidenze in merito alla possibilità di un test rapido delle urine per la determinazione semiquantitativa del tripsinogeno: esame che ha dimostrato di possedere un'accuratezza diagnostica tale da poter essere implementato in realtà di emergenza [139-141].

Raccomandazioni sul dosaggio degli enzimi pancreatici in urgenza

Il GdL propone come test da richiedere in urgenza, nel sospetto clinico di patologia pancreatica, il dosaggio della lipasi.

5.13 D-dimero

Il D-dimero plasmatico è un prodotto di degradazione specifico della fibrina stabilizzata, ovvero dell'azione della plasmina su un trombo in cui ha agito anche il tardivo fattore XIII della coagulazione (conversione del gel solubile di fibrina in coagulo di fibrina insolubile). La concentrazione del D-dimero aumenta in tutte le circostanze, specifiche o aspecifiche, associate o caratterizzate da fibrino-formazione e fibrinolisi. Ne deriva che questo test risulta alterato in numerose condizioni (trombi venosi e arteriosi, fibrina extravascolare: ascite, versamento pleurico, versamento pericardico, fibrina nel microcircolo, ferite chirurgiche, lesioni cutanee estese, ustioni, ematomi, gravidanza, età avanzata, neoplasia in atto, pazienti ricoverati, recente chirurgia, recente trattamento anticoagulante ecc.), caratteristica che lo rende poco specifico.

Uno dei campi in cui il dosaggio del D-dimero riveste un ruolo determinante è l'iter diagnostico della patologia trom-

boembolica venosa. In questo ambito, infatti, molto si è scritto sull'utilità di adottare un test (il dosaggio del D-dimero) all'interno di un più ampio ragionamento clinico che porta a definire il rischio clinico del paziente e la probabilità finale che sia presente la patologia sospettata.

Applicati alla diagnostica delle tromboembolie venose, i metodi per il dosaggio del D-dimero hanno un'elevata sensibilità ma bassa specificità e sono utilizzati per il loro alto valore predittivo negativo; servono, cioè, solo per escludere (in caso di risultato normale), ma non per confermare (in caso di risultato alterato), una diagnosi di tromboembolia venosa.

5.13.1 Risultato della ricerca

In letteratura sono state ritrovate diverse linee guida nelle quali viene esplicitata, in raccomandazioni precise, l'importanza del dosaggio del D-dimero nell'iter diagnostico della patologia tromboembolica venosa [142-144]. In aggiunta a questi lavori, sono state reperite anche alcune importanti revisioni sistematiche, sempre inerenti alla patologia tromboembolica venosa [145-148].

5.13.2 Analisi delle evidenze

Questo test, avendo un elevato valore predittivo negativo, è estremamente utile nei processi di *rule-out* di patologie che, come nel caso della malattia tromboembolica venosa, possono avere esito fatale. Dall'analisi delle evidenze raccolte emerge l'importanza di inserire questo test in percorsi diagnostici ragionati e basati su una valutazione clinica pre-test, e di non utilizzarlo come indagine isolata che esula da un ragionamento clinico coerente. La sua scarsa specificità, infatti, pone il clinico di fronte all'impossibilità di interpretarlo correttamente e lo induce, quindi, a effettuare ulteriori costosi accertamenti. Un altro fattore importante è la metodica di esecuzione del test per il dosaggio del D-dimero: deve essere quantitativo e preferibilmente con metodica ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*).

Raccomandazioni sul dosaggio del D-dimero in urgenza

Il GdL conferma il dosaggio del D-dimero fra gli esami disponibili in urgenza.

Si rende necessaria una sensibilizzazione dei clinici a un impiego contestualizzato in appropriati percorsi clinico-decisionali.

6. Conclusioni

Quali sono effettivamente i comportamenti virtuosi nelle richieste degli esami "indispensabili" in urgenza? Non è facile rispondere a questa domanda, poiché le modalità di gestione del paziente sono influenzate da diverse variabili, quali la cultura del medico, il contesto operativo e le possibili difformità di comportamento nei differenti ospedali (nella nostra Azienda ben nove!), il grado di emergenza, l'esistenza di percorsi clinici di riferimento già esistenti,

Tabella 2 Lista degli esami di base inclusi fra i test di urgenza (TAT* entro un'ora)

• Emogruppo	• Bilirubina totale	• Mioglobina
• Emocromo completo	• Ammoniemia	• Troponina
• Azoto ureico	• Proteine totali	• Pro BNP
• Creatinina	• Lipasi	• Tempo di protrombina (PT-INR)
• Glicemia	• Monotest	• Tempo di protrombina parziale (PTT-Ratio)
• Na-K	• PCR	• D-dimero
• Calcemia (Ca ionizzato)	• Emogasanalisi	• Beta-gonadotropina corionica umana
• Cl ⁻	• Lattacidemia	• Esame chimico-fisico delle urine
• Osmolarità plasmatica	• CPK	• Esami tossicologici
• ALT/AST	• CK-MB	• Dosaggio dei farmaci

* TAT (*Turnaround Time*) = tempo intercorrente (in minuti) tra il momento di arrivo del campione biologico in laboratorio e il momento della disponibilità dei risultati degli esami nel Sistema Informatico Ospedaliero.

l'incidenza di particolari patologie in quel determinato distretto geografico, il numero di casi trattati ecc. L'approccio del clinico al paziente in urgenza è fortemente condizionato non solo da ragionamenti ipotetico-deduttivi bayesiani [149], ma anche dall'esperienza, dal vissuto professionale e da considerazioni di tipo medico-legale [2]. Su tali elementi si innescano abitudini "consolidate", non sempre facilmente eradicabili, quando inappropriate, dalla prassi quotidiana.

Alla luce della ricerca bibliografica eseguita, riteniamo di poter affermare che non esiste un modello ideale relativo agli esami ematici in urgenza, "perfetto" per ogni condizione e setting assistenziale, a meno di ammettere tutte le richieste possibili! Il tentativo del GdL è stato quello di limitare gli esami in urgenza a un pool ristretto che consenta, da un lato, ai clinici di disporre di tutti gli esami realmente importanti in scenari di urgenza e, dall'altro, ai laboratori di strutturare linee di produzione ottimizzate per il rispetto dei tempi stabiliti.

Per evitare possibili ostacoli al lavoro dei professionisti, il GdL ha ritenuto comunque utile mantenere aperti alcuni processi produttivi in urgenza, dedicati in maniera specifica a setting assistenziali e a condizioni cliniche particolari, organizzandone i flussi secondo una configurazione *hub and spoke*.

Attraverso un coinvolgimento iterativo dei diversi gruppi professionali degli ospedali dell'Azienda USL di Bologna, abbiamo perseguito il triplice obiettivo di ottenere:

- un sistematico feedback sulle proposizioni effettuate nelle singole riunioni;

- un consenso finale sulla lista degli esami inclusi fra i test di urgenza (**Tab. 2**);

- un insieme di test in urgenza comune a tutti i presidi ospedalieri dell'Azienda USL di Bologna.

Per le strategie di riorganizzazione dei flussi di lavoro, nella prospettiva di ottimizzazione dei tempi di risposta dei laboratori, il GdL ha indicato la possibilità di sfruttare tecnologie e processi vicino al punto di assistenza del paziente. Un esempio facilmente implementabile è offerto dagli emogasanalizzatori, dai quali il clinico, in tempi brevissimi e con un campione ematico (arterioso o venoso), può ottenere molteplici risposte in tempo reale. L'utilizzo di queste apparecchiature solleva problematiche di coinvolgimento di operatori sanitari diversi dai professionisti di laboratorio (con ulteriori relativi carichi di lavoro per le diverse Unità Operative) e aspetti gestionali, inerenti prevalentemente la manutenzione e l'affidabilità degli apparecchi in uso. È necessario, pertanto, che siano disponibili procedure formali e strutturate, condivise da tutte le parti coinvolte, finalizzate a inglobare queste apparecchiature nella rete informatica del laboratorio per un controllo a distanza e la corretta archiviazione dei risultati, al fine di garantire una comunicazione efficace, tempestiva e sicura a tutti i livelli.

Bibliografia

I riferimenti bibliografici sono a disposizione di chi ne farà richiesta all'ufficio editoriale.

Indirizzo e-mail: c.tutino@elsevier.com