

Caleidoscopio

Italiano



Davide Giavarina



Evidence Based Medicine: impiego dei test di laboratorio

Direttore Responsabile
Sergio Rassu

229

... il futuro ha il cuore antico  MEDICAL SYSTEMS SpA



**RESTLESS ARCHITECT
OF HUMAN POSSIBILITIES S.A.S.
(R.A.H.P. SAS)**

..... dalla Pedagogia all'Andragogia

**Costituita il 25 Febbraio 2002
Iscritta alla Camera di Commercio con numero
di Repertorio Economico Amministrativo 140196 in data 7 Marzo 2002**

RESTLESS ARCHITECT OF HUMAN POSSIBILITIES

Sede Legale: Via Pietro Nenni n. 6 – 07100 Sassari - Tel. 079274573 – Fax 079274573

Segreteria operativa: Via Leonardo Alagon, 9 – 07100 Sassari

Sede Formazione Sardegna: V.le Caprera n. 1/c – 07100 Sassari

e-mail: rahp80@yahoo.it

P.IVA 01991360908 - CF 01991360908

Caleidoscopio

Italiano



Davide Giavarina

Laboratorio di Chimica Clinica ed Ematologia, Ospedale San Bortolo, Vicenza



Evidence Based Medicine: impiego dei test di laboratorio

Direttore Responsabile
Sergio Rassu

229

ISTRUZIONI PER GLI AUTORI



INFORMAZIONI GENERALI. *Caleidoscopio pubblica lavori di carattere monografico a scopo didattico su temi di Medicina. La rivista segue i requisiti consigliati dall'International Committee of Medical Journal Editors. Gli Autori vengono invitati dal Direttore Responsabile. La rivista pubblica anche monografie libere, proposte direttamente dagli Autori, redatte secondo le regole della Collana.*

TESTO. *La monografia deve essere articolata in paragrafi snelli, di rapida consultazione, completi e chiari. I contenuti riportati devono essere stati sufficientemente confermati. E' opportuno evitare di riportare proprie opinioni dando un quadro limitato delle problematiche. La lunghezza del testo può variare dalle 60 alle 70 cartelle dattiloscritte ovvero 100-130.000 caratteri (spazi inclusi). Si invita a dattilografare su una sola facciata del foglio formato A4 con margini di almeno 25 mm. Usare dovunque doppi spazi e numerare consecutivamente. Ogni sezione dovrebbe iniziare con una nuova pagina.*

FRONTESPIZIO. *Deve riportare il nome e cognome dell'Autore(i) -non più di cinque- il titolo del volume, conciso ma informativo, la Clinica o Istituto cui dovrebbe essere attribuito il lavoro, l'indirizzo, il nome e l'indirizzo dell'Autore (compreso telefono, fax ed indirizzo di E-mail) responsabile della corrispondenza.*

BIBLIOGRAFIA. *Deve essere scritta su fogli a parte secondo ordine alfabetico seguendo le abbreviazioni per le Riviste dell'Index Medicus e lo stile illustrato negli esempi:*

1) Björklund B., Björklund V.: Proliferation marker concept with TPS as a model. A preliminary report. *J. Nucl. Med. Allied. Sci* 1990 Oct-Dec, VOL: 34 (4 Suppl), P: 203.

2) Jeffcoate S.L. e Hutchinson J.S.M. (Eds): *The Endocrine Hypothalamus*. London. Academic Press, 1978.

Le citazioni bibliografiche vanno individuate nel testo, nelle tabelle e nelle legende con numeri arabi tra parentesi.

TABELLE E FIGURE. *Si consiglia una ricca documentazione iconografica (in bianco e nero eccetto casi particolare da concordare). Figure e tabelle devono essere numerate consecutivamente (secondo l'ordine di citazione nel testo) e separatamente; sul retro delle figure deve essere indicato l'orientamento, il nome dell'Autore ed il numero. Le figure realizzate professionalmente; è inaccettabile la riproduzione di caratteri scritti a mano libera. Lettere, numeri e simboli dovrebbero essere chiari ovunque e di dimensioni tali che, se ridotti, risultino ancora leggibili. Le fotografie devono essere stampe lucide, di buona qualità. Gli Autori sono responsabili di quanto riportato nel lavoro e dell'autorizzazione alla pubblicazione di figure o altro. Titoli e spiegazioni dettagliate appartengono alle legende, non alle figure stesse. Su fogli a parte devono essere riportate le legende per le figure e le tabelle.*

UNITÀ DI MISURA. *Per le unità di misura utilizzare il sistema metrico decimale o loro multipli e nei termini dell'International system of units (SI).*

ABBREVIAZIONI. *Utilizzare solo abbreviazioni standard. Il termine completo dovrebbe precedere nel testo la sua abbreviazione, a meno che non sia un'unità di misura standard.*

PRESENTAZIONE DELLA MONOGRAFIA. *I files del testo in formato .doc oppure .rtf, delle fotografie, dei grafici e delle figure in formato .jpeg con una risoluzione di almeno 240 dpi devono essere spediti per posta elettronica al Direttore Responsabile con lettera di accompagnamento. Dopo la valutazione espressa dal Direttore Responsabile, la decisione sulla eventuale accettazione del lavoro sarà tempestivamente comunicata all'Autore. Il Direttore responsabile deciderà sul tempo della pubblicazione e conserverà il diritto usuale di modificare lo stile del contributo; più importanti modifiche verranno eventualmente fatte in accordo con l'Autore. I manoscritti e le fotografie se non pubblicati non si restituiscono.*

L'Autore riceverà le bozze di stampa per la correzione e sarà Sua cura restituirle al Direttore Responsabile entro cinque giorni, dopo averne fatto fotocopia. Le spese di stampa, ristampa e distribuzione sono a totale carico della Medical Systems che provvederà a spedire all'Autore cinquanta copie della monografia.

L'Autore della monografia cede tutti i pieni ed esclusivi diritti sulla Sua opera, così come previsti dagli artt. 12 e segg. capo III sez. I L. 22/4/1941 N. 633, alla Rivista Caleidoscopio rinunciando agli stessi diritti d'autore (ed acconsentendone il trasferimento ex art. 132 L. 633/41).

Tutta la corrispondenza deve essere indirizzata al seguente indirizzo e-mail: rahp80@yahoo.it

Caleidoscopio

Italiano

Editoriale

Questo volume monografico colma una mancanza, in questa collana, che non sarebbe stata altrimenti spiegabile su un tema così rilevante in ambito medico e nella pratica clinica.

Infatti, come rileva giustamente l'Autore, sebbene non tutti siamo o possiamo essere dei "Professionisti" della Evidence Based Medicine è dannatamente altrettanto vero che tutti ne siamo o dovremmo essere degli utilizzatori.

Infatti tutti dovremmo e vorremmo far ricorso ad un "uso consapevole, esplicito e prudente delle migliori attuali prove disponibili nel prendere decisioni sulla cura di uno specifico singolo paziente".

Il lavoro realizzato dal dottor Davide Giavarina, attivo da anni nei gruppi di studio intersocietari nazionali sul tema, è splendido e poteva essere realizzato solo da chi, come Lui, ha una profonda conoscenza delle problematiche e della stessa evoluzione storica in questo campo. Infatti, partendo dalle basi, dalla stessa traduzione, troppo spesso errata, ci guida nell'articolazione e sviluppo scientifico che in pochi decenni ha subito questo argomento.

Il "Glossario ed il Formulario" dei principali indicatori di accuratezza diagnostica, dagli iniziali termini di "Sensibilità" e "Specificità" per arrivare al "Likelihood Ratio positivo", Likelihood Ratio negativo e "Diagnostic Odds Ratio" vengono chiaramente illustrati, ne vengono individuati i limiti ed i vantaggi in maniera esemplare.

Un volume così ricco si presta a numerosi spunti, uno di questi è la necessità di multidisciplinarietà che va intesa non solo nella realizzazione di linee guida ma anche nella pratica clinica dove patologo clinico e clinico medico dovrebbero necessariamente interagire con la loro articolata e differente ricchezza di conoscenze e competenza per trasferirle nella pratica clinica, nel processo decisionale che si traduce poi nella cura del singolo paziente.

Altrettanta attenzione richiede il tema dell'"inappropriatezza che, come rileva l'Autore, oggi viene inteso come "uno spreco di esami, rispetto alle esigenze del paziente", ma che può talora essere anche una inappropriatezza per difetto. Giustamente valgono tutte le considerazioni riportate dal dottor Giavarina ed andranno considerate anche, tra le motivazioni, il grave problema della "medicina difensiva" conseguente di una "cultura della colpa" che rappresenta un pesante ostacolo alla buona pratica medica ed alla stessa sostenibilità economica del sistema sanitario.



Il dottor Davide Giavarina, ha conseguito il diploma di Laurea in Medicina e Chirurgia presso l'Università degli Studi di Verona e successivamente quello di Specializzazione in Biologia Clinica presso l'Università degli studi di Padova, con una tesi sulla teoria dell'informazione applicata alla medicina di laboratorio.

Ha lavorato presso il Laboratorio di Chimica Clinica dell'Ospedale Militare di Verona, quindi presso l'istituto di Biochimica clinica dell'Università di Padova. E' successivamente passato al Laboratorio di Chimica clinica e Microbiologia dell'Ospedale di Legnago, ed infine è approdato alla Struttura Complessa Laboratorio di Chimica clinica ed Ematologia dell'Ospedale San Bortolo di Vicenza dove, dopo aver ricoperto il ruolo di Responsabile del settore Core-Lab, aver ricevuto l'incarico di Alta specializzazione in "Automazione e organizzazione di Laboratorio", è stato chiamato a ricoprire il ruolo di Direttore f.f. di Struttura Complessa.

Nell'arco di questi anni di attività di è interessato della diagnostica di laboratorio per trombofilia ed emofilia, di tecnologia dell'informazione di laboratorio ed infine di automazione e problemi gestionali relativi alla modernizzazione dei laboratori, in considerazione del ruolo gestionale chiamato a ricoprire.

Parallelamente a questa attività ha affiancato quella di docente, come Professore a Contratto di Patologia Clinica - Corso di Laurea in Infermieristica Università di Verona, Docente di Pedagogia Sperimentale c/o Università di Novara, Master in coordinamento e management per attività diagnostica decentrata di laboratorio e Docente di Tecniche di Laboratorio Biomedico, corso di Laurea in Scienze di Medicina di Laboratorio, Università di Padova (sede Vicenza).

Il dottor Giavarina è Membro delle Società Italiane di Biochimica Clinica (SIBioC) e di Medicina di Laboratorio (SIMeL) di cui è stato anche Segretario Regionale e membro dell'Editorial Board della Rivista Ufficiale, "Rivista di Medicina di Laboratorio". Attualmente è Associate Editor di "Biochimica Clinica" Rivista Ufficiale della SIBioC, nonché della rivista "Immunology Highlights".

È stato fino al gennaio di quest'anno coordinatore del Gruppo di Studio SIMeL sulla Medicina di laboratorio basata sulle Evidenze della SIMeL ed è Vicecoordinatore del Gruppo di Studio SIBioC-SIMeL sulla Variabilità Extranalitica.

Relatore in numerosi convegni e congressi scientifici, è Autore e co-Autore di centinaia di lavori Scientifici su riviste internazionali.

E', infine, Revisore per Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Clinica Chimica Acta, Medical Decision Making, European Journal of Gastroenterology and Hepatology, Blood Purification, Critical Care, Biochemia Medica, Rivista Italiana della Medicina di Laboratorio.

Sergio Rassu



Fà la cosa giusta

Fa' la cosa giusta. Come nel titolo di un vecchio film di Spike Lee del 1989, in estrema sintesi questo è ciò che la medicina basata sulle prove (Evidence Based Medicine, EBM), vorrebbe insegnare, ossia: "nel tuo caso specifico, usa il test più accurato, il trattamento più efficace, per quello specifico paziente, al momento giusto e senza sprecare soldi o risorse".

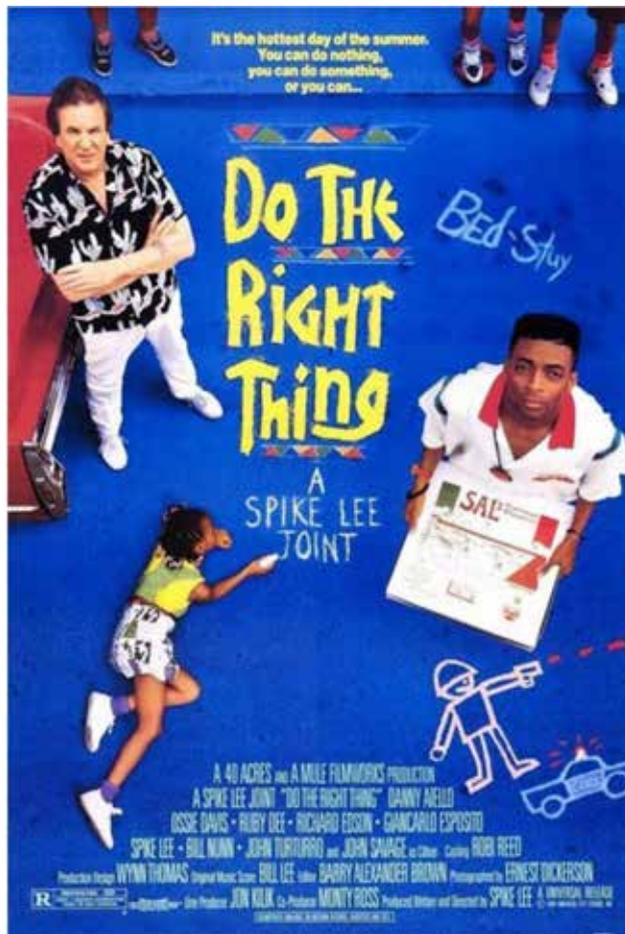


Figura 1. Cartellone del film "Fa' la cosa giusta (Do the Right Thing)", film del 1989 scritto e diretto da Spike Lee.

L'esame giusto, per il paziente giusto, al momento giusto, senza sprechi: quasi banale, se non fosse così difficile definire cosa è "giusto". L'EBM dovrebbe **aiutare** a fare questo, **a decidere cosa è giusto**.

Il movimento EBM fu lanciato ufficialmente nel 1992 sul *Journal of the American Medical Association*¹, anche se la definizione fu utilizzata la prima volta un anno prima, in un editoriale dell'*American College of Pathologists Club Journal* da Guyatt². La definizione fondamentale recita: **"L'uso delle più forti informazioni disponibili per prendere decisioni informate e imparziali sulla diagnosi e il trattamento dei pazienti"**.

Evidence e traduzione

Si traduce spesso "Evidence" con "Evidenza" e lo si fa quasi sempre con la traduzione di *Evidence Based Medicine*: Medicina Basata sull'Evidenza. Tuttavia è sbagliato. Dal vocabolario Treccani, "evidente" è ciò che si vede bene e distintamente, ... che non lascia dubbî, che non ha bisogno di dimostrazione. Invece "Evidence" è proprio l'opposto, è la prova, il reperto che conferma l'ipotesi, che la dimostra. Per questo, la traduzione più aderente è "Medicina Basata sulle Prove", cui l'uso italiano aggiunge spesso la specificazione "di efficacia".



Definizione limpida e netta, che tuttavia diceva poco sull'oggetto di questa nascente disciplina: nel corso degli anni, altre definizioni hanno via via dovuto aggiungersi, per definire gli ambiti e gli scopi. Dave Sackett, uno dei fondatori del Centro per la Medicina Basata sulle Prove dell'Università di Oxford³, è il padre della più classica e conosciuta definizione di EBM: **"L'uso consapevole, esplicito e prudente delle migliori attuali prove disponibili nel prendere decisioni sulla cura di uno specifico singolo paziente"**⁴. S'intuisce come "fare la cosa giusta" non possa prescindere dalla situazione specifica, da chi opera l'intervento di salute e dal paziente, in particolare. Non basta che l'intervento sia provatamente efficace: praticare l'EBM, fare la cosa giusta, significa integrare l'esperienza clinica individuale con le migliori prove di efficacia disponibili e con i valori e le volontà del paziente⁵. Quindi: che sia efficace, che sia giusto per il paziente, che sia "nelle corde" dello specialista, che il paziente lo capisca, lo accetti, lo voglia.

In questa visione focalizzata sul paziente, risulta chiaro come l'efficacia di un intervento dipenda e sia giudicato proprio dall'effetto sul paziente, dall'esito finale, o come dicono gli anglosassoni, dall'*outcome*. Per un esame diagnostico la cosa può essere meno semplice che non per un intervento terapeutico. L'*outcome* del paziente non dipende mai dalla sola capacità di diagnosi del test, ma dalle decisioni che su tale informazione vengono prese. In generale, nel percorso clinico di un paziente l'efficienza dei singoli

interventi, siano essi diagnostici o terapeutici, non sono giudicabili per sé, ma sono integrati nel *continuum* del percorso stesso.

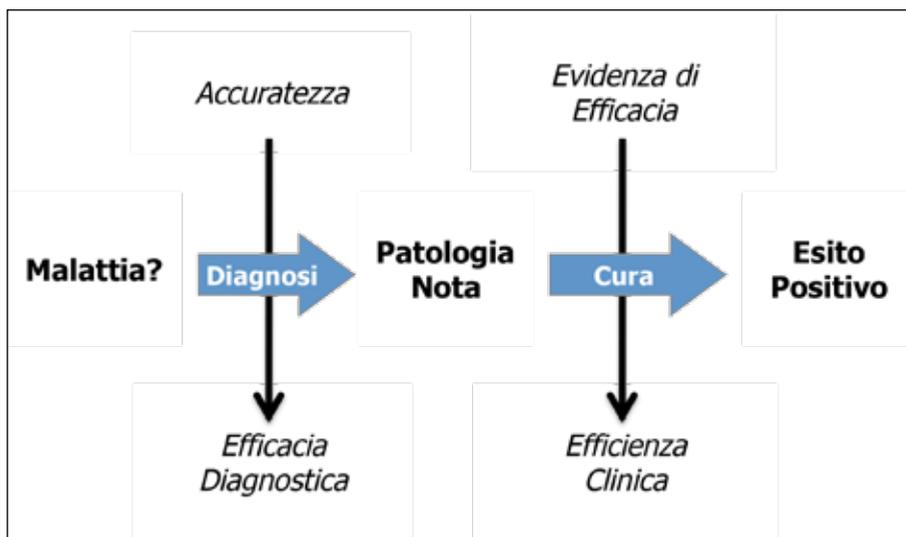


Figura 2. relazioni tra accuratezza, diagnosi, efficacia delle cure, outcome.

Ma se un trattamento terapeutico può essere messo in relazione diretta con l'effetto clinico, il rapporto diagnosi/outcome è praticamente sempre mediato dal trattamento che segue la diagnosi (Fig. 2).

Infine, c'è il problema della sostenibilità. Scegliere la cosa giusta significa anche potersela permettere, come singoli, come servizio, come comunità, come società. In maniera oggettiva, esplicita, consapevole e giudiziosa, si possono valutare quali interventi siano economicamente sostenibili e quali no.

Christopher Price, nel suo "Evidence Based Laboratory Medicine", classifica la valutazione dei test diagnostici con una piramide gerarchica che muove dall'efficacia verso l'efficienza⁶: efficacia tecnica, accuratezza diagnostica, decisione diagnostica, decisione terapeutica, esito per paziente, valutazione economica. Ogni livello è necessario a sostenere i successivi, ma solo all'apice si può ottenere la reale efficienza.

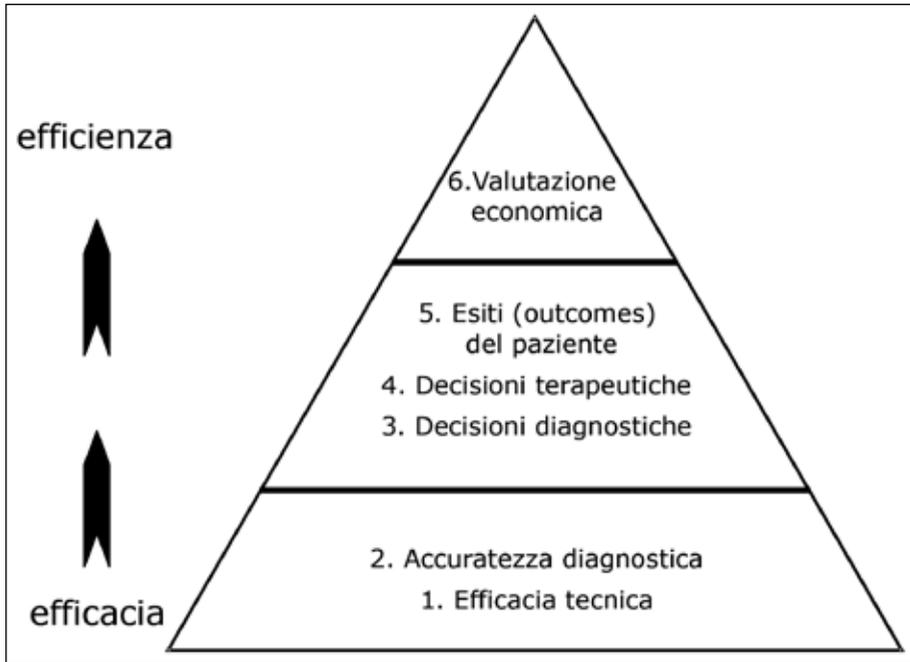


Figura 3. Modello gerarchico per la valutazione dei test diagnostici.

Efficacia tecnica

L'esame di laboratorio deve essere preciso (ripetibile) ed esatto (misurare la quantità senza bias). Non esiste efficienza senza efficacia, e un esame impreciso ed inesatto, non può essere efficiente.

Accuratezza diagnostica

L'esame di laboratorio deve essere in grado di discriminare la condizione patologica indagata, deve riconoscere i positivi e i negativi, con il minor errore possibile. In altri termini, deve avere elevata sensibilità e specificità. Queste caratteristiche sono intrinseche nel test ma dipendono in gran parte dal livello di separazione che hanno la popolazione dei sani rispetto alla popolazione dei malati, rispetto al costituente misurato.

Decisione diagnostica

La decisione diagnostica è intimamente legata all'accuratezza, ma dipende dal contesto clinico. Ad esempio, test di screening possono suggerire atteggiamenti di diagnosi o di sorveglianza, oppure di livelli successivi di approfondimento. Talora occorrono "cinetiche" di risultati per una decisione diagnostica.

Decisione terapeutica

Al netto di una diagnosi posta, l'esito del paziente dipende dalla decisione terapeutica. L'efficacia della terapia è fondamentale, per decidere "cosa è giusto, cosa è meglio".



Esito per paziente

Non solo l'effetto di una terapia in confronto con un'altra, ma se vi è una sostanziale modifica positiva dell'esito per il paziente, utilizzando la migliore terapia. A fronte di una malattia incurabile, ad es., vi è da dubitare che un'efficace diagnosi sia sempre la cosa giusta.

Valutazione economica

La sostenibilità economica non può essere elusa. In alcuni casi questa valutazione impatta sul singolo esame, ma più spesso rientra nella valutazione organizzativa dell'uso di un nuovo esame per una popolazione.

Strumenti dell'EBLM

Partendo dalle prove disponibili, è più semplice valutare l'efficacia di un dato trattamento che non di un test diagnostico. Due sono le ragioni principali. Innanzitutto, ci sono ancora pochi studi controllati randomizzati (RCT) sull'accuratezza diagnostica, in ragione del fatto che ci sono interessi economici molto inferiori e una minore "cultura" del confronto di differenti esami per la stessa diagnosi. In secondo luogo, gli *outcome* per un test diagnostico non sono chiaramente definiti ma, come abbiamo già detto, dipendono dalle azioni intraprese o non intraprese, che derivano dal test e che seguono temporalmente la diagnosi stessa. L'*outcome* del paziente raramente dipende solamente dall'efficacia dell'esame; le azioni che seguono la diagnosi sono critiche per l'*outcome*.



Ma anche valutando l'efficacia dell'esame basandosi solo sulla sua capacità di discriminare i positivi dai negativi, questo approccio presenta importanti differenze rispetto agli studi di efficacia terapeutica.

Gli studi controllati randomizzati forniscono le prove più forti per l'efficacia relativa di un trattamento. In questi studi, siano essi di natura medico/farmacologica o chirurgica, viene valutato un singolo parametro: il rischio relativo (RR), o in alternativa e più comunemente, l'*Odds Ratio* (OR). Per calcolare questi indici, si valuta la presenza degli effetti desiderati (o avversi), gli *outcome*, nei due bracci dello studio, dove nel primo è applicato il trattamento oggetto dello studio, nell'altro il placebo, oppure la terapia "vecchia" o nessuna terapia. La percentuale di *outcome* nei soggetti trattati definisce la Frequenza di Eventi nel gruppo Sperimentale (in inglese *Experimental Event Rate*, EER); la percentuale nei controlli definisce la Frequenza di Eventi nel gruppo di Controllo (in inglese *Control Event Rate*, CER). Il rapporto tra EER e CER è il rischio relativo, RR.

L'*Odds Ratio* di un trattamento è il rapporto della frequenza di *outcome* nel gruppo trattato e la frequenza dello stesso *outcome* nel gruppo di controllo (Tab. 1).

Negli studi di Accuratezza diagnostica (DTA) ci sono almeno due, ma frequentemente più di due indicatori di efficacia: la Sensibilità (Se) e la Specificità (Sp), ma anche il Valore Predittivo Positivo (PV+) e Negativo (PV-), il quoziente di probabilità o all'inglese Likelihood Ratio, positivo e negativo (LR), l'*Odds Ratio Diagnostico* (DOR), le curve operative caratteristiche o curve ROC.

	Outcome presente	Outcome assente
Gruppo trattato	A	B
Gruppo controllo	C	D

Frequenza di Eventi nel gruppo Sperimentale, ERR = $A/(A+B)$
 Frequenza di Eventi nel gruppo di Controllo, CER = $C/(C+D)$
 Rischio Relativo, RR = EER/CER .
 Odds ratio, OR = $(A/B)/(C/D)$.

Tabella 1. Come calcolare il rischio relativo e l'Odds Ratio

Valutare l'accuratezza

Sensibilità e specificità

Ogni medico ha incontrato Se e Sp molte volte durante la propria vita lavorativa, e ognuno ha talvolta provato frustrazione nel ricordare le definizioni: che $Se = TP/TP+FN$, dove TP è il numero dei veri positivi, e FN il numero dei falsi negativi; e similmente che $Sp = TN/TN+FP$, dove TN è il numero dei veri negativi e FP il numero dei falsi positivi.

Se e Sp furono usati per la prima volta come indici di accuratezza di un test diagnostico nel 1947. "Se" è la capacità di riconoscere il "positivo", il malato, mentre "Sp" è la capacità di riconoscere le persone sane, i "negativi". Se le popolazioni d'individui sani e malati fossero completamente separate rispetto alla concentrazione di un biomarcatore o di un test, un livello decisionale corretto potrebbe essere in grado di dividere esattamente il sano dal malato. In realtà, come mostrato nella Fig. 4, le distribuzioni dei valori nella popolazione sana e nella "malata" si sovrappongono frequentemente. Qualsiasi valore di *cut off* (livello decisionale) scelto causerà una serie di risultati falsi positivi e/o falsi negativi. Nell'esempio riportato in Fig. 4, tra le 100 persone sane, il livello decisionale scelto classifica correttamente 93 persone (TN), mentre sette sono classificati come positivi (FP); questa è la Sp del test a questo livello decisionale. La capacità di riconoscere il negativo in questo caso è di $93/100 = 0.93$. Lo stesso *cut off* classifica correttamente 97 persone con la malattia (TP), mentre 3 sono erroneamente classificati (FN). Questo è la Se del test a quel livello decisionale. La capacità di riconoscere il positivo in questo caso è di $97/100 = 0.97$. I rettangoli tratteggiati rappresentano le aree di calcolo: La Sp è calcolata nella popolazione sana, dalla quale



si attendono risultati "negativi"; la Se invece è calcolata sulla popolazione affetta dalla patologia, che dovrebbe avere un risultato al test positivo.

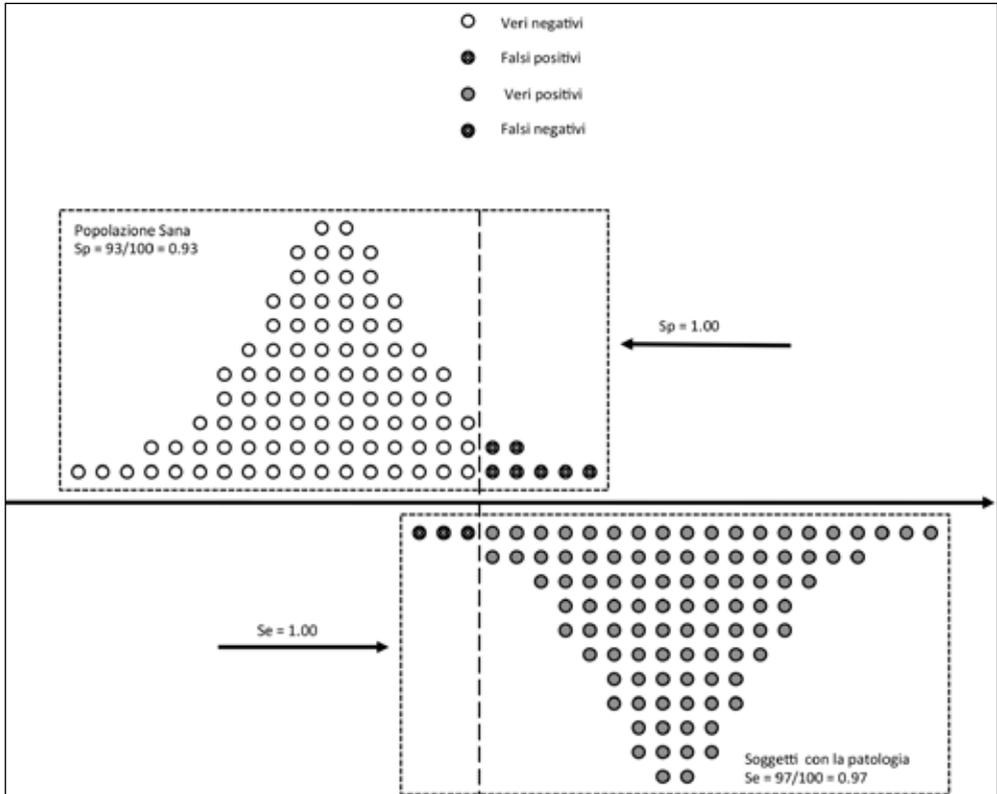


Figura 4. La specificità misura la capacità discriminante nei soggetti sani (negativi); la sensibilità è la qualità di riconoscere i "positivi", cioè i soggetti con la malattia (da ref. 8)

Valore predittivo Positivo e Negativo

Il Valore predittivo positivo (PV+) per un esame diagnostico è la probabilità condizionale che un paziente sia realmente affetto da una determinata patologia, visto che l'esame è risultato positivo $[TP / (TP + FP)]$; parimenti, il valore predittivo dell'esame (PV-) è la probabilità che un paziente non abbia quella malattia, visto che il risultato del test è negativo $[TN / (TN + FN)]$.

Tuttavia, va osservato che il valore predittivo non è un buon indice di accuratezza, giacché fortemente dipendente dalla probabilità pre-test del risultato. Per esempio, se consideriamo nuovamente l'esempio in Fig. 4, che rappresenta un test con $Se = 0.97$ e $Sp = 0.93$, la reale condizione del test operativo su 100 persone sane e 100 persone con la malattia dà una probabilità pre-test pari a 0.50. Quando abbiamo un risultato positivo, potrebbe essere 1 del 97 TP o 1 del 7 FP; così, il $PV +$ è $97 / (97 + 7) = 0.93$. Ma una probabilità pre-test di 0.50, che indica una prevalenza di malattia del 50%, è molto elevata e non comune; di solito la prevalenza della malattia è molto più bassa e quindi molto più bassa è la probabilità pre-test. Ipotizziamo ad esempio una prevalenza di malattia del 9%, con 1000 persone sane e 100 soggetti con la malattia. In questa situazione, la probabilità pre-test è 0.09 (100/1100). Utilizzando lo stesso test, con $Se = 0.97$ e $Sp = 0.93$, avremo lo stesso numero di TP, 97 su 100, ma 10 volte il numero di falsi positivi, cioè 70 invece di 7. Quindi, un risultato positivo potrebbe essere uno dei 97 TP o 1 del 70 FP; $PV +$ sarà $97 / (97 + 70) = 0.58$.

Se la probabilità pre-test fosse 0.0009 (10.000 sani e 100 malati), il $PV +$ sarebbe $97 / (97 + 700) = 0.12$. Analoghe considerazioni possono essere fatte per il $PV -$.

Pertanto l'uso del $PV +$ e $PV -$ non è raccomandato e quando si incontra nelle pubblicazioni scientifiche dovrebbe essere guardato con sospetto, dal momento che le probabilità pre-test nel corso degli studi clinici sono spesso più elevate rispetto alla situazione operativa reale e i nostri VP non saranno altrettanto buoni.

Curve ROC

La maggior parte dei test diagnostici non sono dicotomici (positivo o negativo), ma hanno valori continui e la definizione dei risultati positivi e negativi dipende dall'impostazione della soglia. Di conseguenza, Se e Sp dipendono dal livello decisionale del test.

L'andamento della Se e della Sp osservate quando la *performance* di un test viene valutata a diverse soglie diagnostiche (cut off) è rappresentato nelle curve ROC. In particolare, una curva ROC rappresenta la percentuale di veri positivi (Se) in funzione della percentuale dei falsi positivi ($1 - Sp$); Se è sull'asse y, mentre $1 - Sp$ è sull'asse x. La Fig. 5 può aiutare a capire il rapporto tra cut off e curva ROC. In questo esempio, i risultati positivi sono inferiori a quelli negativi (popolazione positiva è sulla sinistra). Partendo con la cut off in A, la percentuale dei veri positivi (Se) è 1,0 (100%), in quanto tutti i positivi sono riconosciuti; ma anche tutti i negativi sono classificati come



positivi, vale a dire la percentuale dei falsi positivi ($1-Sp$) è uguale a 1.0 (100%) (quindi $Sp = 0.0$).

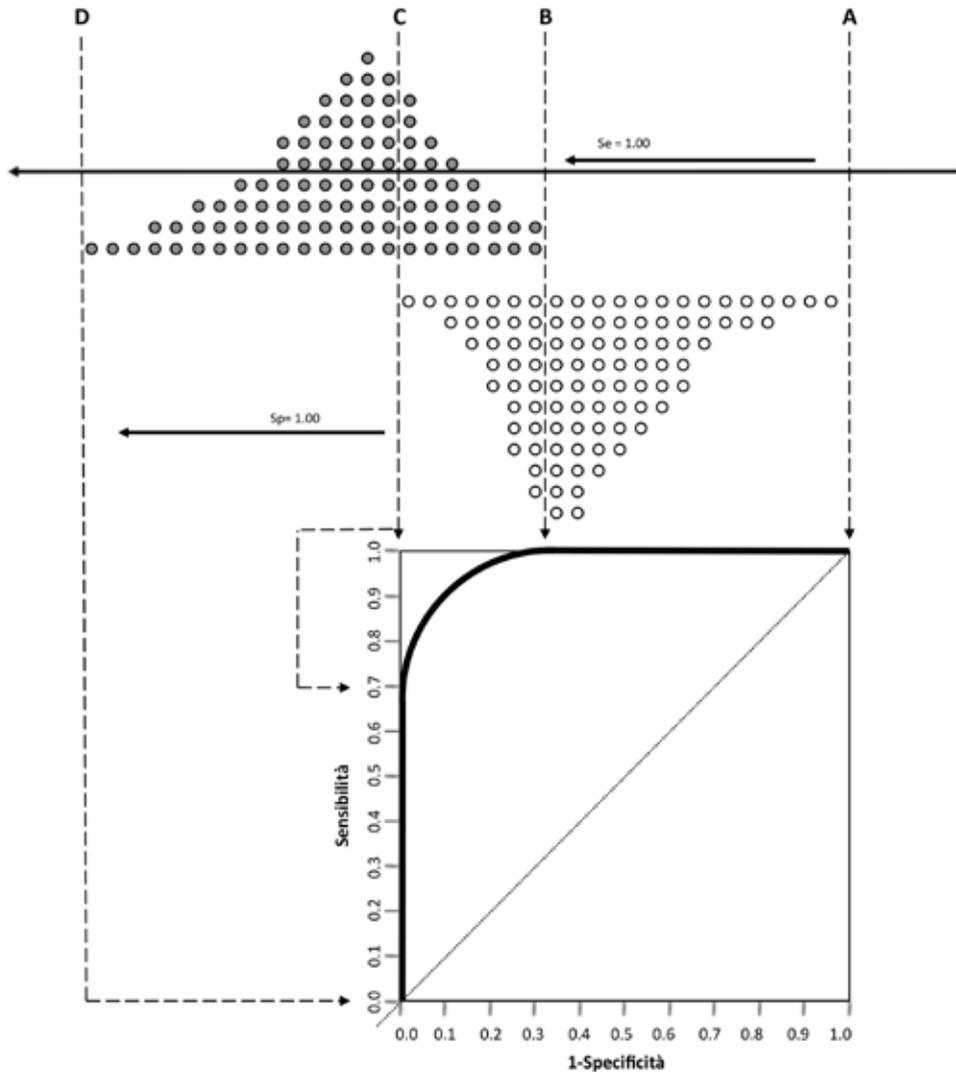


Figura 5. Il valore soglia /cut-off) cambia la sensibilità e la specificità di un test. Relazione tra la sensibilità e la specificità, come può essere osservata in una curva ROC (da ref. 8).

Spostando la soglia da A a B, la precisione nel riconoscimento dei positivi (Se) rimane massima (1.0) ma la percentuale di falsi positivi si riduce progressivamente all'aumentare della Sp, in questo esempio fino a 0,7. Oltre la soglia B il miglioramento delle Sp causa una riduzione di Se, fino alla soglia in C, quando la percentuale di falsi positivi (1-Sp) diventa zero (Sp = 1.0). Oltre la soglia C verso D c'è una perdita inutile di Se, poiché Sp è già massima.

La curva generata variando il valore di soglia per la positività sull'intero range di valori possibili delimita un'area (area sotto la curva, AUC) che è una misura della capacità generale del test di discriminare i soggetti con la malattia da quelli senza.

Una linea retta derivante dall'origine con una pendenza di 1 (angolo di 45°) fornisce una AUC del 50%, che è come una capacità discriminante pari a quella di lanciare una moneta per testa o croce.

Più grande è l'AUC, migliore è la performance dell'esame, per cui la capacità diagnostica complessiva di un test può essere giudicata misurando l'area sotto la curva. Test scadenti hanno curve ROC vicino alla diagonale, mentre le curve ROC per esami eccellenti salgono rapidamente e passano vicino all'angolo in alto a sinistra, in cui sia il Se e Sp sono prossime a 1.



Quoziente di probabilità (likelihood ratio) positivo e negativo: probabilità pre-test e probabilità post-test

Il likelihood ratio è il rapporto tra la probabilità di avere un particolare risultato di un esame in un soggetto affetto dalla patologia la stessa probabilità in un soggetto non affetto. Per un test binario, dove i risultati possono essere solamente due, positivo o negativo, le formule di calcolo sono:

$$LR (+) = \frac{(\text{probabilità di risultato positivo in paziente affetto})}{(\text{probabilità di risultato positivo in paziente non affetto})} = \frac{Se}{1-Sp}$$

$$LR (-) = \frac{(\text{probabilità di risultato negativo in paziente affetto})}{(\text{probabilità di risultato negativo in paziente non affetto})} = \frac{1-Se}{Sp}$$

LR (-) va da zero a 1; LR (+) da 1 a infinito. Un LR uguale a 1 rappresenta un risultato di esame completamente non discriminante, con uguale probabilità nella popolazione dei sani e dei soggetti affetti; tanto più il valore di LR si allontana da 1 valore 1, tanto più probabile è che al valore corrisponda la condizione patologica (o non patologica, nel caso di LR(-)).

Un valore di LR elevato (> di 10) indica che l'esame può essere usato per porre diagnosi, mentre un valore basso (<0.1) può permettere di escludere la malattia. Se un test può essere utilizzato per porre diagnosi di malattia, significa che la probabilità post-test della malattia è molto elevata. Il teorema di Bayes può essere applicato per ottenere affermazioni probabilistiche circa il rischio di malattia in un individuo sulla base di un risultato di un test, a partire dalla probabilità pre test. Di là dalle formule derivanti dal teorema di Bayes, un modo più semplice per calcolare la probabilità post-test a partire dalla probabilità pre-test è il nomogramma Fagan.

Come esempio (Fig. 6), possiamo supporre che la prevalenza di lupus eritematoso sistemico (LES) in pazienti che richiedono il test anticorpi anti nucleo (ANA) sia del 3%. Considerando l'uso di un test ANA con una Se di 0.98 e una Sp di 0.93, la LR (+) sarebbe 14 e LR (-) 0.02.

Come mostrato dal nomogramma di Fagan, questo test ANA è molto efficiente nell'escludere la malattia, con una probabilità post-test per un risultato negativo inferiore allo 0.1%; al contrario, un risultato positivo migliora la probabilità di malattia dal 3 al 30%, il che è buono ma significa anche che il 70% dei pazienti sottoposti ad esame per sospetto LES e un test positivo ANA, in realtà non sono affetti da LES.



Diagnostic odds ratio (DOR)

L'odds ratio diagnostico (DOR) esprime la probabilità di risultati positivi nei pazienti con malattia rispetto alle probabilità di risultati positivi in quelli senza la malattia. La formula per calcolare la DOR è:

$$\text{DOR} = \frac{\text{LR}(+)}{\text{LR}(-)}$$

Il DOR riassume in un unico valore l'accuratezza di un test, mentre gli altri indici di accuratezza sono indicatori accoppiati. Un importante vantaggio di DOR è che non dipende dalla prevalenza della malattia bersaglio, e può essere più facile da comprendere, anche se è meno comune e intuitivo di Se e Sp. Può essere utilizzato anche come *odds ratio* in studi RCT, soprattutto in meta-analisi, superando anche il problema delle diverse soglie in diversi studi.

Il valore di DOR va da 0 a infinito, con valori più alti che indicano una migliore performance discriminante del test. Un valore pari a 1 indica che il test non discrimina tra i pazienti con la malattia e quelli senza. Un valore inferiore a 1 depone per una prova fuorviante (risultati più frequentemente positivi in persone sane o negative nei malati).

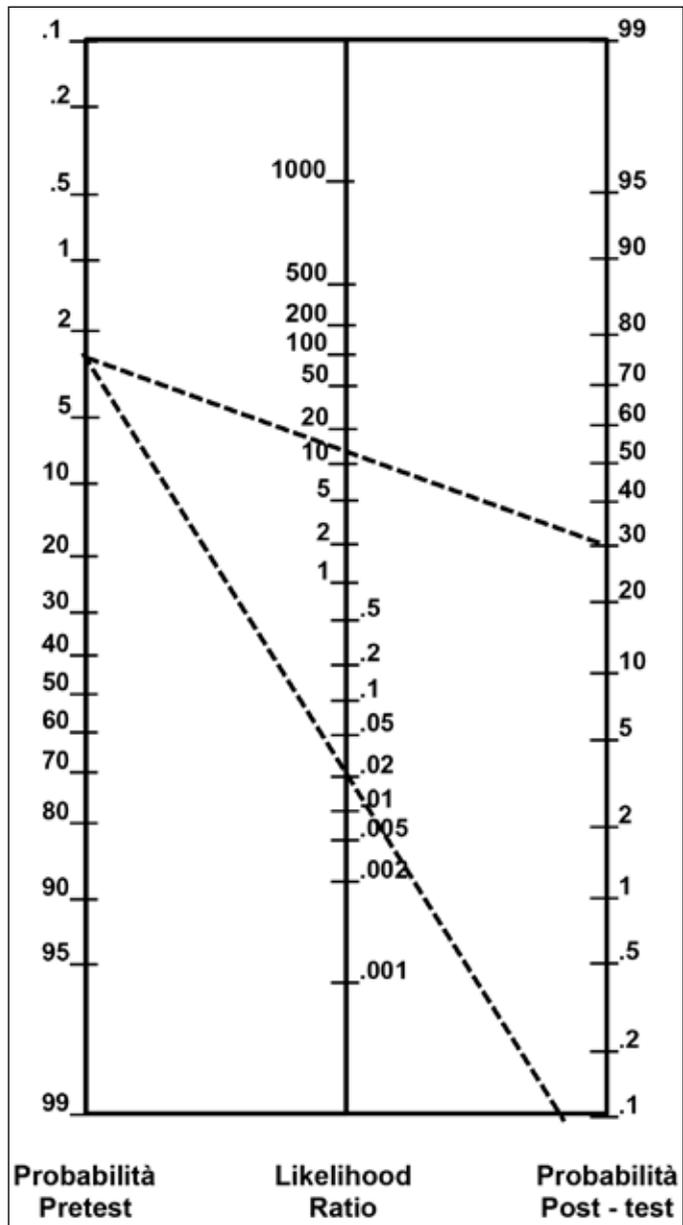


Figura 6. Nomogramma di Fagan. Le linee tratteggiate rappresentano la stima della probabilità post-test per un esame ANA ($Se=0,98$ e $Sp=0,93$), da una probabilità pre test del 3%. (da ref. 8)

Strumenti EBLM in pubblicazioni secondarie

Ci si sente talora confusi davanti all'enorme letteratura medica disponibile, sia per la difficoltà nel trovare e leggere tutte quelle informazioni, sia per la mancanza di strumenti per una valutazione critica. Le revisioni, o *review* all'inglese, sintesi della letteratura disponibile su un argomento, sono diventate uno strumento importante per tenersi aggiornati e cercare le prove che ci servono. Tuttavia, le *review* narrative spesso non sono ben fatte, in quanto possono comprendere numerosi difetti (*bias*), per non aver considerato tutte le informazioni disponibili (*bias* di pubblicazione, di lingua, di selezione, ...) e per essere condizionate all'opinione di chi ha redatto la *review* stessa.

Una revisione sistematica ben condotta può invece superare molti di questi problemi. Dal lavoro fondamentale di Archibald Cochrane, nel 1980 è stato proposto un metodo formale di condurre revisioni sistematiche. Come indicato nella Cochrane Library Glossary, una revisione sistematica è "una revisione di una domanda chiaramente formulata che utilizza metodi espliciti e sistematici per individuare, selezionare e valutare criticamente ricerche pertinenti, e per raccogliere e analizzare i dati degli studi inclusi nella revisione; metodi statistici particolari (meta-analisi e curve ROC cumulative) possono talora essere utilizzati per analizzare e riassumere i risultati degli studi inclusi". Una revisione sistematica deve rispondere ad una domanda ben definita, deve contenere una ricerca completa per trovare tutti i lavori originali (studi primari) sul tema di interesse, deve valutare criticamente i lavori e loro conclusioni, sulla base di una sintesi degli studi che soddisfi criteri di qualità predefiniti.

Anche una revisione sistematica dovrebbe essere valutata dal lettore con lo stesso rigore. La conoscenza degli strumenti statistici utilizzati nelle revisioni sistematiche può essere utile per comprendere e valutare criticamente questo tipo di pubblicazione.

Metanalisi

La meta-analisi sono condotte per riassumere i risultati di più studi che riguardano uno stesso argomento di ricerca. La prima fase è di rappresentare i singoli risultati di ciascuno studio. Come per gli studi clinici, anche gli studi di accuratezza possono essere raggruppati in questo particolare tipo di grafici chiamati *Forest Plot*. È possibile tracciare, in diversi *Forest Plot*, Se,



Sp, LR (+) LR (-) e DOR. La statistica di ogni singolo studio è rappresentata da un punto, tagliato da una linea orizzontale, larga quanto l'intervallo di confidenza (IC) associato.

LIMITI DI CONFIDENZA.

Intervallo di valori costruito in modo tale che al suo interno è compreso (con una probabilità definita, di solito il 95%) il valore vero della variabile di interesse (ad esempio, Se, Sp, LR, DOR). In statistica inferenziale, si vogliono stimare parametri della popolazione utilizzando i dati ottenuti da un campione di popolazione. I risultati ottenuti da un solo campione di popolazione sono soggetti a un'incertezza statistica, che è legata alla dimensione del campione. L'IC indica questa incertezza ed è inversamente proporzionale alla dimensione del campione. Indici di accuratezza ottenuti da campioni di grandi dimensioni avranno intervalli di confidenza più stretti e l'evidenza sarà più forte.

In Fig. 7, è rappresentata una meta-analisi su 10 studi per Se e Sp. L'area di ogni quadrato rappresenta la dimensione dello studio; le linee orizzontali sono gli intervalli di confidenza, e le loro lunghezze mostrano chiaramente la relazione inversa con la dimensione del campione.

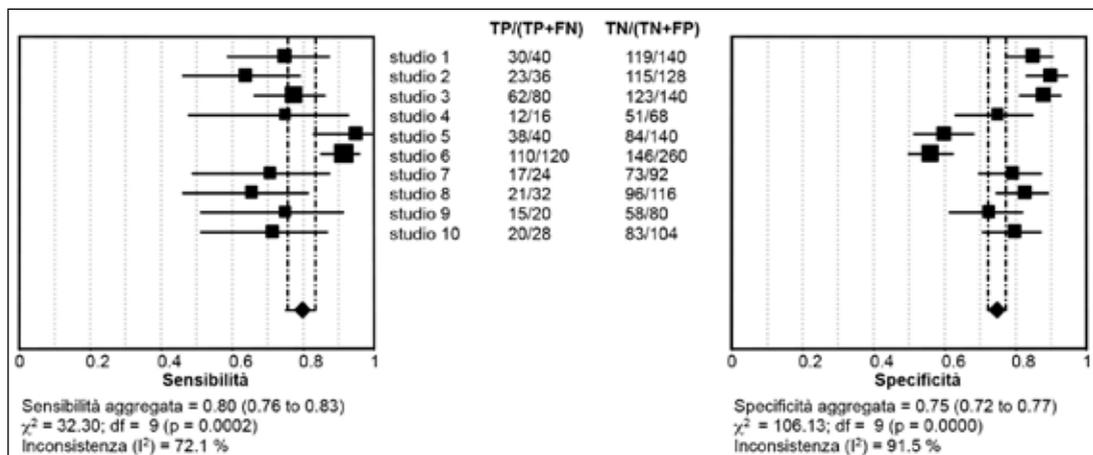


Figura 7. Forest plot di 10 studi di accuratezza diagnostica ipotetici: valutazione di Se e Sp. (da ref. 8)

Il diamante (rombo) in basso nel grafico rappresenta la sensibilità e la specificità aggregata, con il rispettivo intervallo di confidenza. Con la stessa pro-

cedura possono essere rappresentati anche LR e DOR (Fig. 8 e Fig. 9). Se, Sp e LR dovrebbero essere rappresentati in questa forma aggregata solamente in assenza di variabilità dei cut-off tra gli studi, ma questa informazione non sempre è disponibile. La variabilità dei cut-off è una delle principali cause di eterogeneità tra gli studi di accuratezza. La presenza o meno di eterogeneità condiziona la scelta dei metodi matematici per il calcolo della statistica aggregata, per LR e DOR. Semplificando, "l'effetto fisso" viene scelto come metodo di calcolo in assenza o con bassa eterogeneità tra gli studi; "l'effetto random" dovrebbe essere scelto in alternativa, quando esiste maggiore eterogeneità. Inoltre, quest'ultimo tipo di calcolo dà più importanza agli studi di piccole dimensioni.

L'omogeneità tra i risultati degli studi può in primo luogo essere valutata visivamente nei *Forest plot*. La consistenza o meno di ogni statistica (Se, Sp, LR, DOR) può essere desunta dalla sovrapposizione dei singoli intervalli di confidenza. Se vi sono aree libere (non sovrapposte) tra un intervallo di confidenza di uno studio e un altro, l'eterogeneità tra gli studi è elevata.

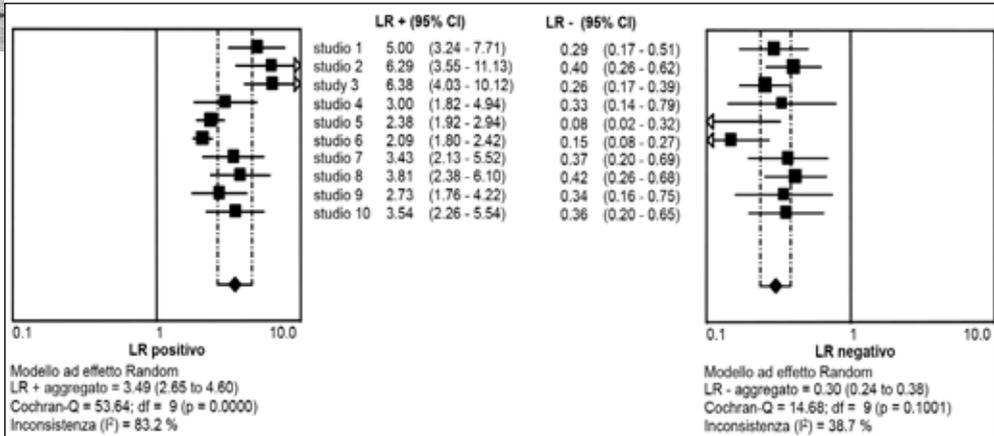


Figura 8. Forest plot degli stessi 10 studi di accuratezza diagnostica ipotetici: valutazione di LR+ e LR- (da ref. 8)

Ci sono due opzioni "numeriche", quantitative, per esprimere l'eterogeneità: il test di (Cochran Q test) e il test di Inconsistenza.

Il primo produce una statistica χ^2 calcolata come la somma ponderata dei quadrati delle differenze tra la stima aggregata e i risultati di ciascuno studio, con un valore di p per l'ipotesi nulla (minore è p sotto 0.05, minore è l'omogeneità).

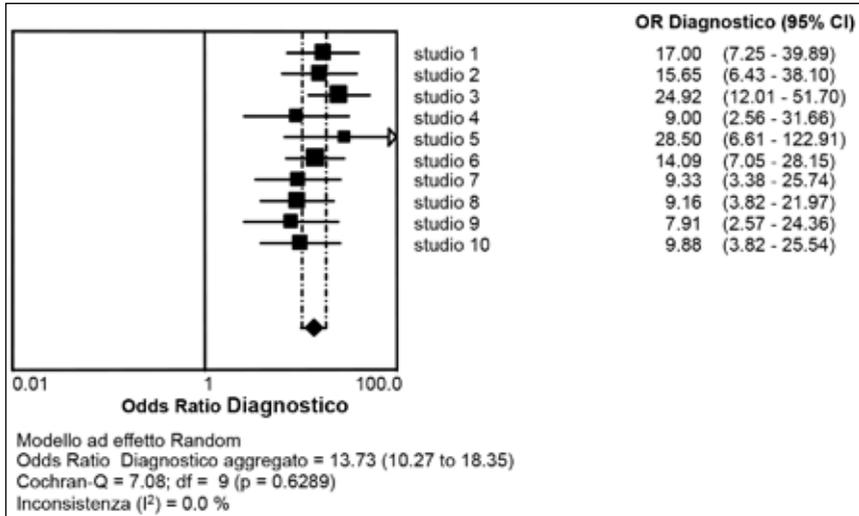


Figura 9. Forest plot degli stessi 10 studi di accuratezza diagnostica ipotetici: valutazione del DOR (da ref. 8)



Il secondo metodo (test d'inconsistenza, I^2), esprime eterogeneità in percentuale (da 0 a 100%), con valori più alti che indicano maggiore eterogeneità tra gli studi ($I^2 = 100\% \times (Q - df) / Q$, dove Q è il risultato del test di Cochran e df sono i gradi di libertà). I^2 è preferibile quando si considerano solo pochi studi di piccole dimensioni, dal momento che Cochran Q test è troppo sensibile per rilevare l'eterogeneità in queste situazioni.

L'eterogeneità è normale in una meta-analisi: sarebbe sorprendente se diversi studi, eseguiti da team diversi in luoghi diversi, con metodi diversi, finissero tutti per stimare lo stesso effetto allo stesso modo. Anche se qualche variazione dovuta al caso deve essere messa in conto, altri fattori, come la variabilità dei disegni di studio, l'eterogeneità dei metodi analitici utilizzati per test diagnostici e la selezione dei pazienti, possono aumentare l'eterogeneità osservata.

Un'importante, ulteriore, fonte di eterogeneità è la variazione dovuta alle modifiche del cut-off, che possono essere casuali o intenzionali. Guardando un *Forest plot* possiamo individuare un possibile effetto cut-off dall'osservazione di distribuzioni opposte per i valori di Se e Sp. In Fig. 7, per esempio, si vede che studi 5 e 6 sono molto diversi dagli altri, in quanto mostrano un valore di Se migliore rispetto agli altri studi, con corrispondente valore di Sp diminuito. Questo è un tipico effetto dovuto all'abbassamento del valore di cut-off.

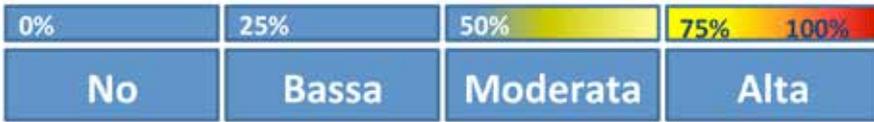


Figura 10. un valore di inconsistenza inferiore al 50% è da considerarsi non significativo e le statistiche aggregate esprimono in modo robusto le prove disponibili dai singoli studi primari.

Curve ROC cumulative (sROC)

Un altro modo per riassumere diversi studi di accuratezza in un unico grafico è rappresentato dalle curve ROC cumulative (curve sROC). Plottando la percentuale di veri positivi (Se) contro la percentuale di Falsi Positivi (1-Sp) di ciascuno studio considerato, si può interpolare una curva che meglio rappresenti l'accuratezza complessiva ottenuta dai diversi studi. L'area sotto la curva, come nelle curve ROC, riflette la performance complessiva del test. Se i punti dei diversi studi sono distribuiti lungo la curva, provano una probabile disomogeneità nei cut-off, mentre se vi sono punti molto scostati dalla curva, esistono altri motivi d'inconsistenza.

Il punto $Q^{*(1)}$ che interseca l'anti diagonale dell'area rappresenta in indicatore di accuratezza generale, dove $Se = Sp$. Più vicino è Q^* all'angolo in alto a sinistra, migliore è l'accuratezza del test. Nell'esempio in Fig 11 Q^* è 0.79.



1 L'asterisco è messo per distinguere Q^* dal Q del test di Cochran.

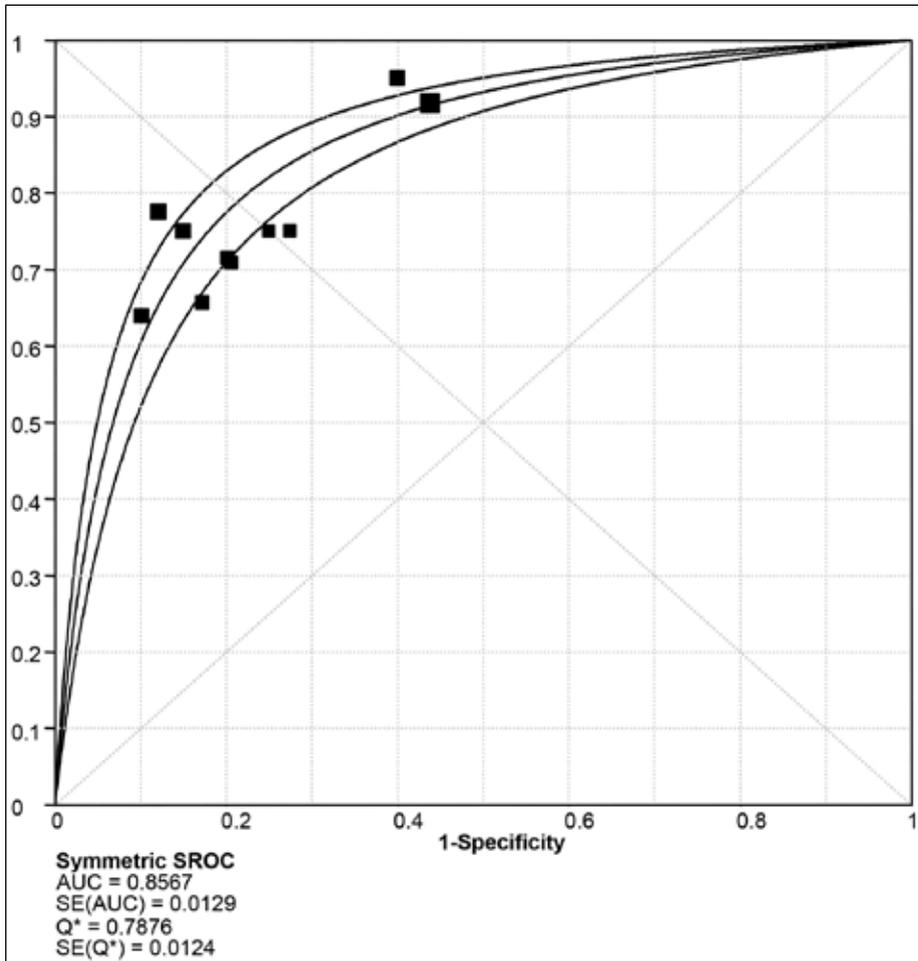


Figura 11. Curva SROC per gli stessi 10 studi di accuratezza diagnostica ipotetici. Le linee sottili rappresentano i limiti di confidenza (da ref. 8)

Index	Acronimo	Formula	Significato	Note
Sensibilità	Se	$\frac{TP}{TP+FN}$	Qualità del riconoscere i "positivi", la malattia	Utile per escludere una diagnosi: <i>SNOUT: high Sensitivity and Negative results rule OUT the diagnosis</i>
Specificità	Sp	$\frac{TN}{TN+FP}$	Qualità del riconoscere i "negativi", i malati	Utile per confermare una diagnosi <i>SPIN: high Specificity and Positive results rule IN the diagnosis</i>
Valore Predittivo Positivo	PV+	$\frac{TP}{TP+FP}$	Probabilità che un paziente abbia una determinata malattia dato il risultato positivo del test	Non è un buon indice , poiché dipende dalla probabilità pre test (prevalenza)
Valore Predittivo negativo	PV-	$\frac{TN}{TN+FN}$	Probabilità che un paziente non abbia una determinata malattia dato il risultato negativo del test	Non è un buon indice , poiché dipende dalla probabilità pre test (prevalenza)
Curva delle caratteristiche operative relative (curve ROC)	ROC Curve	Plot: $Se=f(1-Sp)$	Rappresenta la percentuale dei veri positivi (Se) come funzione dei falsi positivi (1- Sp), valutati ai diversi livelli soglia (cut off)	Misura di una generale capacità del test nel discriminare i soggetti veri positivi (affetti) dai sani
Area sotto la Curva ROC	AUC	$\int_0^1 Se=f(1-Sp)$	Misura di una generale capacità del test nel discriminare i soggetti veri positivi (affetti) dai sani	Maggiore è l'area, maggiori sono le performance del test. L'area massima misura 1



Likelihood Ratio positivo	LR+	$LR(+)=\frac{Se}{1-Sp}$	Rapporto tra la probabilità di avere un risultato positivo in un paziente con la malattia e in uno senza malattia	Un valore elevato di LR (ad es. LR > 10) indica che il test può essere usato per confermare la malattia
Likelihood Ratio negativo	LR-	$LR(-)=\frac{1-Se}{Sp}$	Rapporto tra la probabilità di avere un risultato negativo in un paziente con la malattia e in uno senza malattia	Un valore basso di LR+ (ad es. LR < 0.1) indica che il test può essere usato per escludere la malattia
Diagnostic Odds Ratio	DOR	$DOR=\frac{LR(+)}{LR(-)}$	Descrive quante volte sia maggiore la probabilità di ottenere un risultato positivo del test in un malato piuttosto che una persona non malata	Accuratezza espresso con un singolo valore. Va da zero a infinito. Un valore di 1 è un valore non discriminante. I valori più elevati indicano una migliore capacità discriminante del test



Tabella 2. Glossario e formulario dei principati indicatori di accuratezza diagnostica.

EBM: trasferire le “PROVE” nella pratica clinica

Fare la cosa giusta (praticare l'EBM) significa trasferire le prove nella pratica. Se per ogni professionista il punto è l'uso della conoscenza disponibile, delle prove, è anche intuitivo come il modello EBM si ponga il problema di portare a sintesi le diverse prove disponibili, attraverso processi di qualità. Le collaborazioni Cochrane, ad esempio, nascono^{8,9} e si consolidano^{10,11} come gruppi che effettuano revisioni sistematiche, allo scopo di produrre documenti di sintesi, pubblicazioni secondarie, che forniscano in un unico documento la migliore prova disponibile.

Tuttavia, non si può avere una buona sintesi, se le prove prodotte non sono sufficientemente valide, robuste. Il movimento EBM si è strettamente integrato con tutte quelle attività che negli ultimi due decenni hanno cercato di costituire un corpus di conoscenza e di standard per la produzione di buone prove, di studi primari ben condotti.

Il mondo del laboratorio è particolarmente interessato da questo problema, negli ultimi due decenni. La svolta inizia verso la fine degli anni '90. In quegli anni la qualità degli studi primari è ancora scarsa; le informazioni sull'accuratezza degli esami sono ancora spesso solo un corollario di altri studi. La standardizzazione, la randomizzazione, la sistematicità sono molto lontane, rispetto agli studi clinici/terapeutici. Molti uomini impegnati nel fronte dell'EBM per il laboratorio clinico sono anche coinvolti in azioni di miglioramento degli studi primari. Un gruppo guidato da Bossuyt nel 2003 pubblica lo STARD, *Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy*. Il documento viene adottato da gran parte delle riviste scientifiche¹² che pubblicano studi di accuratezza diagnostica e ha grande impatto nel miglioramento della qualità delle prove in medicina di laboratorio¹³. Più o meno gli stessi autori sono contemporaneamente coinvolti nello sviluppo di un altro standard, il QUADAS¹⁴, strumento per la *quality assessment of studies of diagnostic accuracy* inclusi in revisioni sistematiche. Il documento è complesso ed è stato rivisto nel 2011¹⁵. L'analisi di questi documenti esula dagli scopi di questa monografia. Tuttavia essi rappresentano un aspetto fondamentale nel miglioramento dell'uso delle prove fornite dagli studi clinici e di accuratezza diagnostica. Se oggi e nei prossimi anni avremo migliori prove di efficacia degli esami diagnostici, avremo anche maggiori strumenti oggettivi per parlare di appropriatezza e di ruolo clinico del laboratorio. La qualità delle prove che vengono ogni giorno prodotte impatta fortemente sul futuro dei laboratori e sul destino di molti pazienti.



STARD

E' un documento, composto da una *checklist* di 25 punti e da un albero decisionale per la conduzione di uno studio sull'accuratezza, scaturito dal consenso tra esperti della materia e ottenuto partendo da una revisione delle varie liste di controllo più o meno attinenti, reperibili su Medline, Embase, BIOSIS e banca dati metodologica Cochrane. Due sono gli obiettivi di questa lista di controllo: migliorare la qualità degli studi sull'accuratezza e renderli confrontabili.



L'EBM nella medicina di laboratorio

Nata dai pensieri e dal lavoro di of Archibald Cochrane, il principale obiettivo della EBM fu all'inizio quello di dimostrare l'efficacia dei trattamenti medici, poiché non vi può essere efficienza senza efficacia¹⁶.

Nella realtà, non molti sono i trial clinici controllati randomizzati su test diagnostici, per una fondamentale ragione: gli interessi economici legati dell'introduzione di nuovi farmaci o nuovi trattamenti in generale, sono alla base del finanziamento di tutta la ricerca clinica; il valore economico della diagnostica è infinitamente più ridotto e non ci sono interessi sufficienti a sostenere questo tipo di ricerche, anche perché i meccanismi di competizione commerciale passano raramente attraverso la valutazione dell'efficacia diagnostica¹⁷.

Questo però non significa che non ci siano lavori e raccomandazioni sull'utilizzo dei test. Al contrario, nonostante l'Evidence Based sia latente o evanescente per gran parte dei test, esistono una miriade di linee guida cliniche, documenti di consenso, raccomandazioni governative e documenti correlati che cercano di fornire indicazioni basate sull'evidenza di review e trials clinici. Queste informazioni sono sparse attraverso tutta la letteratura medica e governativa, hanno diversi livelli di sistematicità, obiettività e forza e non sono facilmente reperibili e prontamente disponibili al medico, sia clinico sia anche specialista di laboratorio.

Orientarsi e giudicare un test di laboratorio con una visione EBM diviene quindi un esercizio difficile. Tuttavia, alcuni strumenti sono stati affinati nel corso degli ultimi anni e consentono sia la produzione di migliori evidenze, sia una più efficace e meno faticosa valutazione critica.

Non esistono motivi per ritenere che l'approccio alla pratica dell'EBM per la diagnostica debba essere differente all'approccio per i trattamenti. La salute del paziente e la cura della sua malattia guidano sia il giudizio sulle diagnosi che sulle terapie. La scuola di Oxford, con il suo Centro per la Medicina Basata sulle Prove, diretta all'inizio da Dave Sackett, ha costruito e contribuito a diffondere la metodologia della pratica dell'EBM, fondata su quattro passaggi essenziali:

- 1. trasforma il problema in una domanda corretta cui sia possibile rispondere;**
- 2. cerca le informazioni che rispondono alla domanda;**
- 3. valuta criticamente le informazioni;**



4. applica e verifica, con giudizio e coscienza.

Seguendo questo semplice schematismo, si possono discutere alcuni aspetti specifici della diagnostica. Un ultimo passaggio di valutazione continua di ciò che si è fatto o non fatto, completa questa metodologia, definendo il metodo delle 5 A (vedi oltre) ¹⁸.



Avere un problema = dover trovare una risposta a una domanda

Trasformare un problema in una precisa domanda costituisce il primo elemento fondamentale per cercare e trovare le risposte adeguate.

Trasformare il bisogno di informazioni per prendere decisioni in domande cui sia possibile rispondere non è così semplice e naturale. Poter rispondere a una domanda significa essere in grado di trovare le evidenze, le prove, poterle valutare criticamente rispetto ad alternative e rispetto all'outcome.

Un metodo abbastanza semplice per una corretta formulazione di quesiti clinici è il modello PICO. L'acronimo PICO sta per *Patient* (o *population* o *problem*), *Intervention*, *Comparison* (o *condition* o *control*), *Outcome*.



PAZIENZE. La domanda deve identificare esattamente quali pazienti saranno interessati dal processo diagnostico, chi avrà l'esito finale.

INTERVENTO. La domanda deve dire qual è l'esame preso in considerazione: un nuovo esame, un esame da valutare se debba essere eliminato, un esame per una particolare patologia, ecc.

CONFRONTO. Non esiste domanda se non in un sistema di riferimento. La valutazione deve essere fatta rispetto a uno standard, un altro test, ad un altro approccio diagnostico, oppure a nessun test. Il confronto deve essere chiaro e definito.

OUTCOME. Ciò che conta, alla fine, è quello che succede al PAZIENTE. In una strutturazione di un problema, occorre riuscire a esplicitare l'esito finale che si vuole raggiungere.

Nell'accezione originale dell'approccio PICO, l'*outcome* è l'*outcome* clinico associato ai quesiti relativi all'efficacia dell'intervento terapeutico. Nel caso delle indagini di laboratorio la questione è resa più complicata, dalla multifattorialità del processo che porta all'*outcome* e dalla capacità di attribuire all'esame valenza causale. I comuni *outcome* clinici presi in considerazione, come mortalità, morbilità, costi, possono non essere facilmente disponibili o direttamente correlabili al test. Molto spesso si è costretti a utilizzare degli *outcome* "surrogati", che si possono sommariamente classificare in clinici, operativi ed economici. Essi tendono a dare una misura dell'efficacia del test all'interno di un intervento terapeutico (classico esempio la misura del-

l'HbA1c nel trattamento del diabete, correlata alla diminuzione dei tempi di degenza o alla sopravvivenza del soggetto senza complicanze maggiori). Talora anche l'accuratezza è considerata una misura surrogata di *outcome*, ma l'accuratezza non garantisce di per sé l'uso efficiente del test. Nella Tab. 3 è riportato un esempio delle varie alternative che possono essere prese in considerazione nel formulare una domanda "PICO".

Esempio: utilità del dosaggio di NGAL	
PAZIENTE	Screening in pronto soccorso, paziente ad alto rischio, paziente anurico, paziente post operatorio, ecc
INTERVENTO	NGAL
CONFRONTO	Nulla, Creatinina, Cistatina C, altri marcatori (KIM-1, ...)
OUTCOME	Sopravvivenza, recupero funzionalità renale, migliore gestione delle terapie, riduzione dei trattamenti dialitici, riduzione del numero di ricoveri, riduzione dei costi...

Tabella 3. Esempio di domande strutturate secondo la metodologia PICO

E' utile l'NGAL nella diagnostica della insufficienza renale acuta (AKI)? A questa domanda non si può rispondere, perché generica, troppo ampia e non definita. Esempi di domande PICO, derivabili dalla tabella potrebbero essere:

1) In pazienti che si presentino in pronto soccorso con sintomatologia compatibile con AKI (P), la misura della concentrazione di NGAL urinario (I), rispetto alla creatinina (C), può servire come esame di primo livello per escludere la diagnosi (O)?

2) In pazienti operati al cuore con circolazione extracorporea (P), il dosaggio di NGAL in prima e seconda giornata (I), rispetto alla creatinina (C), anticipa il trattamento dialitico e riduce la mortalità nei casi di AKI (O)?

3) In pazienti con AKI (P), il dosaggio dell'NGAL (I), rispetto al non dosaggio (C), predice il recupero funzionale del rene e consente di anticipare il distacco dal trattamento dialitico (O)?



Applicare l'EBM nella medicina di laboratorio: il metodo delle 5 A

ASK= poni la domanda giusta

Sul ruolo determinante delle domanda e sulla metodologia PICO per strutturarla si è già detto nelle pagine precedenti. La focalizzazione del problema sulla domanda è alla base dell'efficienza di un sistema sanitario. La domanda corretta, infatti, definisce e circoscrive il problema, con un effetto fondamentale per l'ottimizzazione delle risorse (tempo, denaro) per il miglior *outcome* possibile. Il metodo PICO, strutturando la domanda in Paziente, Intervento, Confronto e Outcome, porta l'attenzione sull'applicazione della conoscenza e dell'esperienza nella cura della malattia e nella scelta dei test diagnostici per migliorare l'*outcome* del paziente, piuttosto che sulle generali conoscenze di base legate alla fisiopatologia delle malattia e alle caratteristiche del test diagnostico considerato. Nel mondo anglosassone si parla di spostamento dell'attenzione dalle domande di fondo (*background question*) alle domande in primo piano (*foreground question*). La capacità di restringere sempre più la domanda sugli elementi fondamentali per decidere cresce con l'esperienza del clinico con il test e con la condizione patologica (Fig. 12). L'EBM, anche il laboratorio, non fornisce mai soluzioni pronte, ma strumenti per decidere, che amplificano le possibilità e le capacità professionali degli operatori.

Se prendiamo un esame di laboratorio, ad esempio un marker di malattia, domande circa la relazione tra la patologia e l'identificazione del marker oppure sulla misura del marker rispetto alla variabilità analitica e biologica, sono domande di fondo, generali. Chiedere se i risultati differenziano chi ha una particolare condizione da chi non è affetto o se i pazienti che eseguono il test hanno un *outcome* migliore rispetto a chi non esegue il test è invece chiedere ciò che serve a decidere se fare il test o meno: è porre una domanda di primo piano.



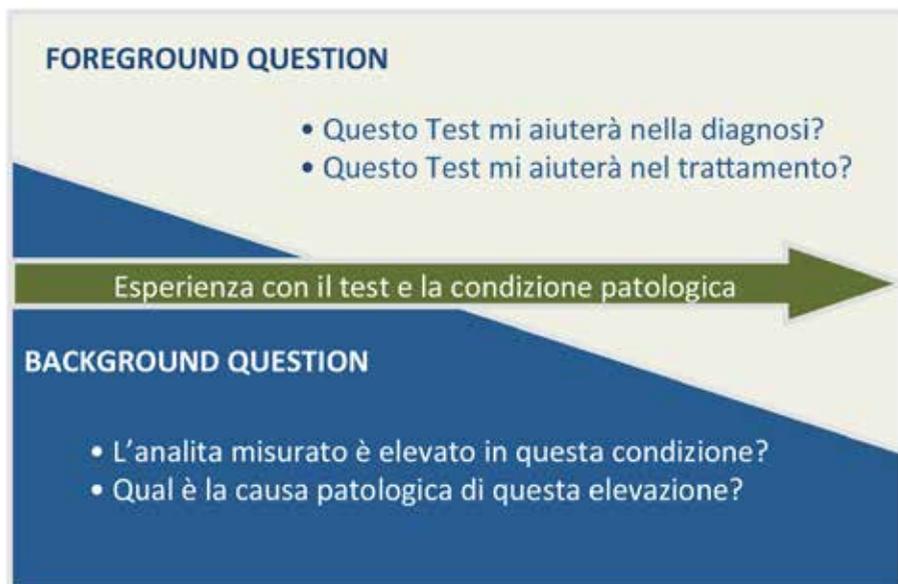


Figura 12. Informazioni di fondo e in primo piano: spostare l'attenzione della scienza di base, dalla fisiopatologia, alla clinica e alle decisioni¹⁸.



ACQUIRE= cerca tutte le prove disponibili

Trovare le prove di efficacia nella sterminata letteratura scientifica disponibile sarebbe un'impresa titanica, se oggi non avessimo l'ausilio dell'informatica e del WEB. Ma anche cercare efficacemente le informazioni con questi mezzi può aver bisogno di qualche struttura e metodo. In sintesi, si può schematizzare in tre problemi fondamentali:

1. Cosa si deve trovare
2. Dove cercare
3. Come cercare

Se si è ben strutturata, la domanda definisce esattamente cosa dobbiamo trovare: le prove che rispondano alla domanda. La domanda guida anche il "come cercare", sui diversi motori di ricerca. L'uso delle quattro parole chiave che sono identificate dal PICO (Paziente, Intervento, Confronto e Outcome), costituisce una buona base di partenza per una ricerca.

Dove cercare è forse un po' più complicato, poiché a fronte di centinaia di migliaia di informazioni disponibili, si pongono due problemi, che sono due facce della stessa medaglia: trovare tutte le informazioni necessarie e valutare di chi fidarsi. Il WEB è uno strumento molto democratico ma i motori di ricerca generalisti non misurano la qualità delle informazioni, utilizzano meccanismi di indicizzazione automatica, hanno spesso valenze o interessi commerciali e in genere offrono pochi sistemi di filtro per selezionare le informazioni. Il sistema di *peer review* utilizzato dalle riviste scientifiche, per il quale ogni articolo sottomesso per la pubblicazione viene valutato da "pari", ossia da esperti nel campo di cui l'articolo tratta, offre qualche garanzia di maggiore validità delle informazioni fornite. Anche dati dedicate, come Medline, Embase, Scopus, ecc. indicizzano solamente questo tipo di pubblicazioni e offrono un ambiente dove cercare con maggiore fiducia prove valide. Pubmed¹⁹ è il motore di ricerca più utilizzato, per la sua gratuità, ed è una buona partenza per la ricerca delle informazioni.

Un altro valido supporto sono le cosiddette pubblicazioni secondarie, che sono uno dei principali prodotti editoriali della EBM. Sono così definite perché i ricercatori prendono i dati da studi già pubblicati (o anche non pubblicati), ne riassumono ed analizzano i risultati combinati. Sono pubblicazioni che contengono un considerevole volume di letteratura in relazione a due criteri: rilevanza clinica ed aderenza a standard metodologici predefiniti. Le revisioni sistematiche rappresentano il prodotto maggiormente strutturato, in senso EBM, e quando sia disponibile una revisione sistematica, questa rappresenta una fonte sintetica, completa, robusta e valida delle prove disponibili in letteratura.



APPRAISE= valuta le prove

I risultati e le conclusioni delle pubblicazioni, devono essere sempre valutate nel proprio contesto, sia per qualità che per rilevanza. Esiste innanzitutto in Validità interna, determinata dal disegno dello studio e dai potenziali errori in esso contenuti, e una Rilevanza clinica, data dalla stima dell'effetto che il test avrà in termini di beneficio per il paziente (end point misurati, numero di pazienti studiati, ecc.). Ma esiste anche una Validità esterna, ossia la valutazione se i risultati riportati nello studio sono applicabili nella propria pratica clinica (universalità o applicabilità: criteri di selezione dei pazienti, *setting* assistenziale: organizzativo, tecnologico, professionale motivazioni: staff, pazienti). Ultima ma non meno importante deve essere considerata la Consistenza dello studio, determinata sulla riproducibilità

della ricerca ed eventualmente sull'analisi metanalitica dei diversi studi sull'argomento (vedi metanalisi).

APPLY= decidi e applica

Quando si pensa di aver individuato e valutato le prove in grado di rispondere al quesito posto, ci si deve preoccupare di come applicarla al proprio specifico problema. Si tratta in sintesi di verificare se le proprie condizioni siano sufficientemente simili a quelle riportate negli studi per attendersi risultati ed esiti simili. Si possono ripercorrere i punti PICO, per controllare la confrontabilità ed eventualmente definire modifiche e adattamenti. Ad es. possono essere verificati i livelli decisionali, le variazioni di altri esami diagnostici, le variazioni operative (modalità di campionamento, tempi di risposta, ecc.), le necessità formative, i tempi per la realizzazione del cambiamento, ecc. Andranno valutate le opinioni dei pazienti e i possibili rischi; infine anche i costi e l'accessibilità del nuovo intervento dovrà essere valutato in termini di sostenibilità. Queste azioni di applicazione costituiscono anche le basi per misurare l'effetto del cambiamento e costruire un sistema misurabile per la verifica di ciò che è stato fatto e dei suoi effetti.



ASSESS= valuta se funziona

Esiste sempre differenza tra quello che vorremmo fare, ciò che facciamo e ciò che otteniamo. Nelle logiche del miglioramento continuo possiamo però rivedere e correggere, modificare. In un ciclo continuo simile ai cicli della qualità, possiamo periodicamente ritornare sulle decisioni per apportare correzioni e miglioramenti (fig. 13).

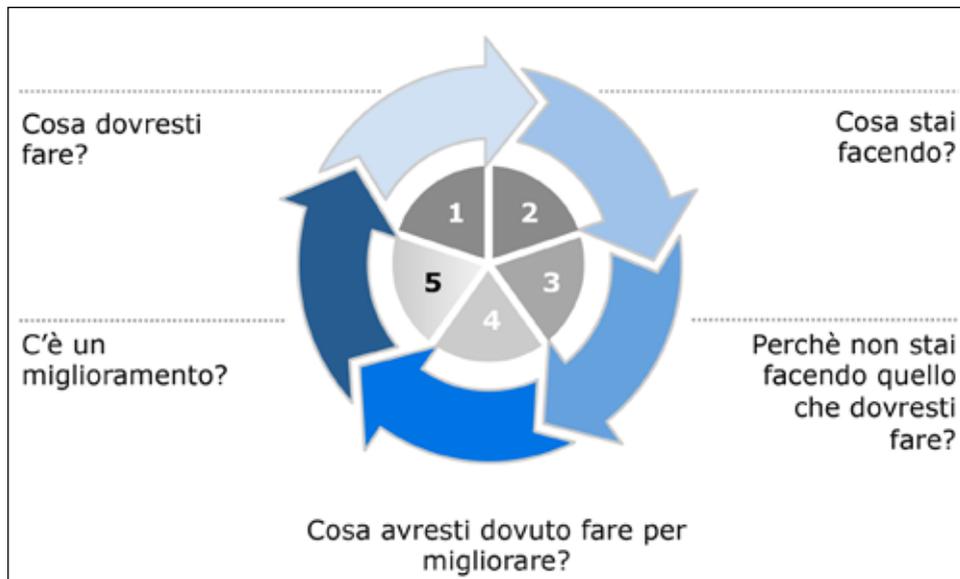


Figura 13. Assess. Ciclo dell'Audit Clinico. Da J. Barth, 2005, *Il ruolo dell'audit clinico*²⁰



Appropriatezza

In tempi di crisi economica, l'appropriatezza sembra essere l'ancora di salvezza per poter continuare a garantire un livello adeguato di cura (elevato? minimo? essenziale?) con le limitate o anche decrescenti risorse economiche.

Nella diagnostica di Laboratorio, l'appropriatezza è divenuta quasi sinonimo di "riduzione" dei test richiesti per paziente, partendo dal presupposto che esista un elevato livello d'inappropriatezza e uno spreco di esami, rispetto alle esigenze del paziente. Si può discutere molto sul valore economico della diagnostica biochimica, sia in ragione della piccola percentuale che essa rappresenta nel complesso dei costi di cura, sia in considerazione degli effetti indiretti dei test diagnostici su altri costi, determinati da ulteriori diagnostiche, dalle scelte di terapia, dai tempi di permanenza in ricovero, ecc. Tuttavia, è corretto porsi il problema e affrontare in quest'ottica l'uso del Laboratorio, non solo per i risvolti economici, ma anche per una migliore pratica della medicina.

Quanto un test è appropriato? Esistono diversi livelli di definizione dell'appropriatezza. Alcune tendono a descrivere un prerequisito, in senso positivistic (appropriato è tutto ciò che può essere benefico per il paziente, o in cui i benefici possibili superano le eventuali conseguenze negative di un margine sufficientemente ampio che la procedura valga la pena di essere praticata), o in senso negativo (è inappropriato quanto può essere eliminato senza particolare nocimento per il paziente). Inutile dire che questa seconda definizione va per la maggiore, perché più legata all'effetto economico, ai "tagli". Basti pensare al concetto di Livelli Essenziali di Assistenza; si valuta la prestazione e se ne giudica l'ammissibilità. Ma in una medicina sempre più complessa e costosa, occorre evitare che alcuni pazienti abbiano l'intervento di cui non necessitano, ma anche garantire che altri ottengano l'intervento di cui hanno realmente bisogno.

Definizioni più moderne di appropriatezza spostano quindi l'attenzione da caratteristiche intrinseche alla procedura all'effetto finale che la procedura determina. Per gli esami di laboratorio, appropriato può essere il test in cui il risultato fornisce una risposta al quesito clinico e mette in grado di prendere una decisione o intraprendere un'azione. E' questa una definizione nello stile Evidence Based Medicine. Sono le prove di efficacia a determinare quali sono le scelte corrette.

Per le terapie, la valutazione delle prove è abbastanza "semplice" o per lo meno strutturata. I trials clinici controllati randomizzati e i metodi di sintesi (revisioni sistematiche, meta-analisi) consentono una oggettiva valutazione dell'efficacia dei trattamenti.



I test diagnostici rappresentano un problema più complesso, per molti motivi: spesso sono valutati negli studi sperimentali come argomento secondario o minore; non esiste una letteratura corposa di studi randomizzati controllati sulla comparazione di test diversi per la stessa patologia; gli obiettivi dei test diagnostici sono molto più numerosi degli obiettivi terapeutici, comprendendo la diagnosi, il monitoraggio, il follow-up, la stratificazione di rischio, la prevenzione attraverso screening, la prognosi, ecc.

Per molti anni, per la valutazione dell'efficacia di un test diagnostico si è allora vicariato con l'accuratezza, ovvero con la valutazione delle caratteristiche intrinseche dei test nel riconoscere i positivi e i negativi. La sensibilità e la specificità del test nel riconoscere la malattia sono stati considerati surrogati di efficacia diagnostica. Sicuramente sono più facili da misurare e da riassumere in revisioni sistematiche, anche se non esistono trials clinici robusti come per le terapie, sostanzialmente perché mancano gli interessi a sostenere economicamente questi studi (i test diagnostici valgono molto meno del farmaco).



In ogni caso, se crediamo che la definizione corretta dell'appropriatezza di un test sia "test in cui il risultato fornisce una risposta al quesito clinico e mette in grado di prendere una decisione", la sola accuratezza non basta. Se il fine della medicina è il paziente, occorre non solo che il test riconosca accuratamente una condizione, ma anche che tale condizione possa essere curata o che il riconoscimento ne determini un vantaggio per il paziente. Non che questo renda più semplice la valutazione di ciò che è appropriato e meno (pochi studi anche in questo campo) ma almeno chiarisce un concetto fondamentale: **l'appropriatezza di un test di laboratorio non dipende solo dal test o dalla condizione in cui è utilizzato, ma dal fatto che determini un vantaggio al paziente.** In ciò, la valutazione è complessiva, assieme all'appropriatezza delle cure (Fig. 14).

Infine, anche quando si sia definito con buona certezza cosa e quanto è appropriato o non appropriato, per realizzare processi diagnostici basati sull'evidenza, sono comunque essenziali la comunicazione e la condivisione delle evidenze disponibili e delle strategie diagnostiche implementate con gli utilizzatori del laboratorio.

Qualche altra considerazione si può sostenere infine per esami che non hanno un obiettivo definito, di screening specifico, di diagnosi o di monitoraggio, ma rappresentano una valutazione biochimica del paziente, una sorta di esame obiettivo di laboratorio: i profili di ingresso.

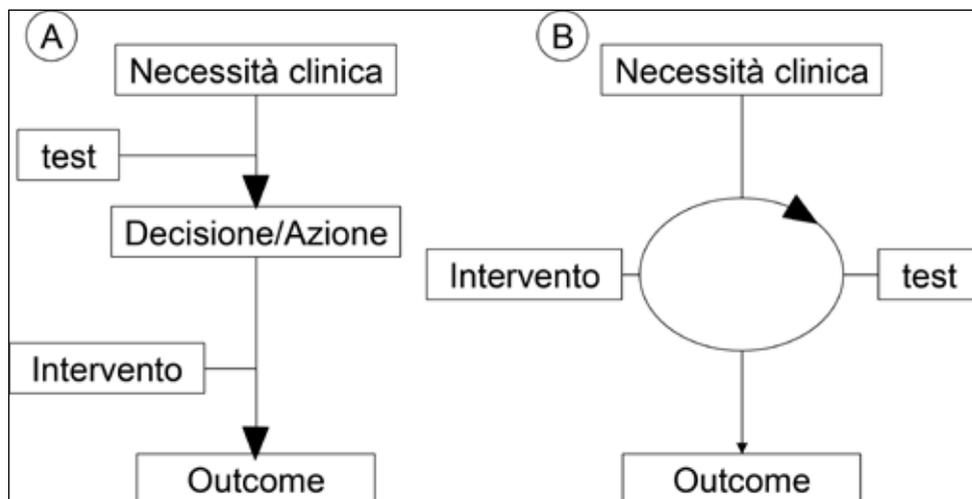


Figura 14. Test e interventi terapeutici intervengono nel determinismo dell'outcome, sia nella situazione critica, dove il test determina la decisione (A), sia nei processi complessi, in cui si instaura un ciclo di interventi modulati e controllati dai risultati dei test, per determinare l'outcome (B). Da Price CP, modificato



Un esempio: Appropriatezza dei profili di ingresso

I profili d'ingresso sono un argomento difficile e in qualche modo sbagliato in origine. L'appropriatezza di un esame clinico dovrebbe dipendere esclusivamente dal quesito clinico, per cui sarebbe opportuno identificare per ogni paziente il sospetto diagnostico e poi chiedere gli esami. Di conseguenza, i profili d'ingresso non dovrebbero esistere. Tuttavia, i profili generali possono avere almeno due spiegazioni accettabili:

1. Ci sono situazioni particolarmente frequenti nella tipologia dei pazienti osservati, per cui diventa "economico" eseguire su tutti alcuni esami che indagano quelle situazioni. Ad esempio, gran parte dei pazienti ricoverati in un reparto di psichiatria assume farmaci che possono stimolare l'ipofisi, per cui può essere opportuno controllare a tutti un ormone ipofisario, come la prolattina. Ma questo vale solamente per quel reparto, la probabilità in altri setting di trovare alterazioni ipofisarie è estremamente bassa.

2. La seconda possibilità è quella di intendere gli esami di ingresso come “un esame obiettivo di laboratorio”, decidendo che alcune patologie non possono sfuggire ad un paziente comunque ricoverato, anche se per uno specifico problema non inerente. È il caso, ad esempio, dell’HbSAg per indagare l’epatite B, della glicemia per valutare il diabete, ecc.

Questo secondo concetto cozza con il sistema di rimborso secondo DRG, per i quali le prestazioni eseguite dovrebbero essere congruenti solamente con il DRG assegnato al paziente: allora fare una glicemia ad un ricoverato per una riduzione di frattura ossea non sarebbe appropriato.

Ma la medicina è anche pragmatismo ed è spesso un gioco di equilibri economici e di opportunità clinica. La domanda allora potrebbe essere: quali e quanti test per un profilo d’ingresso? Per il numero, pochi. Un eccessivo allargamento dei test “d’ingresso” espone ad un rischio di false positività: un vecchio adagio recita che se i test avessero ipoteticamente una specificità del 95%, sbaglierebbero 5 volte su 100 nel riconoscere i negativi; ma se facciamo 20 esami tutti con questa caratteristica, abbiamo il 100% di probabilità che almeno uno sia falsamente positivo. Per quanto riguarda invece la tipologia, innanzitutto sono da considerare le probabilità con cui si riscontrano le patologie in uno specifico reparto. Esistono poi delle peculiarità dei singoli test, che posso consigliarne o sconsigliarne l’uso, ma solamente se inquadrati nelle cornici sopra delineate. Infine ci sono le condizioni pre analitiche che sono particolarmente diverse nei pazienti ricoverati. Ad esempio, le condizioni di diversa alimentazione, il riposo e la postura supina incidono notevolmente su molti esami, dai lipidi agli ormoni per fare solo un esempio, e per i quali la valutazione in ambito ospedaliero non è ottimale.

Concordare un profilo d’esami con un reparto rappresenta una interessante palestra EBM, per mettere in azione tutte le azioni che a partire dalle “prove”, ottengono il migliore *outcome* per i pazienti e siano accettabili e sostenibili.



Linee guida ed EBLM

Le linee guida pratiche dovrebbero avere lo scopo di assistere gli operatori sanitari delle decisioni cliniche, mediante la descrizione di una serie di approcci accettabili, in linea generale, per la diagnosi, la gestione e la prevenzione di specifiche malattie o condizioni.

Ci sono linee guida ovunque, in medicina. Sono sempre state utilizzate, in qualche modo, ma l'esplosione del loro impiego inizia attorno agli anni '90. Due sono gli indirizzi cui vengono orientate: il primo, i problemi della sostenibilità e della responsabilità in sanità. Un'eccessiva variabilità nelle pratiche sanitarie, un aumento esponenziale dei costi e la preoccupazione di un sovra utilizzo o di un uso sbagliato delle risorse sanitarie spinge i professionisti a cercare rimedi in comportamenti "standard". L'altra molla è il crescente convincimento che le decisioni nella pratica clinica e nelle politiche sanitarie dovrebbero esser guidate dalle migliori prove disponibili di efficacia, ma che questo sia sempre più difficile per il singolo professionista, visto il numero scoraggiante di riviste mediche e la valanga di studi che su di esse vengono pubblicate²¹.



Una linea guida, specie se creata per la pratica clinica, potrebbe soddisfare entrambe queste esigenze, rispondendo a molte necessità:

- Diffondere la buona pratica
- Ridurre la variabilità delle pratiche cliniche e diagnostiche
- Migliorare l'attendibilità delle decisioni mediche
- Migliorare la qualità delle cure e degli *outcomes*
- Ridurre i rischi per i pazienti e per gli operatori
- Facilitare l'etica professionale, rendendo esplicito l'operato
- Facilitare l'addestramento e l'educazione continua
- Aiutare la ricerca per le aree d'incertezza (evidenziazione)
- Fornire strumenti a politici, amministratori e manager
- Ridurre i costi

Le linee guida sono quindi documenti di sintesi e di raccomandazioni. Tuttavia, il loro numero è aumentato nel tempo in modo preoccupante, mostrando numerosi punti critici. Due o più linee guida possono raccomandare comportamenti divergenti per trattare la stessa condizione, il più delle volte per carenza di multidisciplinarietà nel gruppo che le ha redatte. Talora le raccomandazioni non sono specifiche o sono troppo ambigue, oppure non sono accettate da altri professionisti. In qualche caso le raccomandazioni non sono esenti da interessi commerciali. Spesso non sono

accompagnate da strumenti appropriati per la loro applicazione, oppure sono difficili da implementare perché non sono state previste adeguate risorse o incentivi e perché ci sono contingenze culturali e sociali sfavorevoli.

La sostanza è che le linee guida non sono uno strumento valido “per sé”, ma hanno diversi gradi di qualità e diversi gradi di applicabilità. Una prima sostanziale differenziazione può essere fatta sulla base del processo di creazione della linea guida. Con una discreta approssimazione, possiamo dividere tre grandi categorie (Tab. 4).

Linee guida basate su opinioni

Si fondano generalmente sull'autorevolezza di uno o pochissimi esperti. Un esempio odierno può essere quello delle raccomandazioni dei gruppi di studio delle società scientifiche: anche se talora questi gruppi seguono processi di consenso o di EBM, il più delle volte basano la raccomandazione sull'autorevolezza dei componenti dei gruppi stessi. Per definizione, non sono basate su prove e offrono la maggiore probabilità di trovare raccomandazioni contrastanti.



Linee guida basate sul consenso

Raccolgono raccomandazioni accettate da ampi gruppi di esperti e professionisti. Sono democratiche, potendo prevedere anche la revisione aperta a tutti i professionisti, attraverso processi di pubblicazione di “draft”, di raccolta di commenti e critiche e di revisione. Complessivamente sono meno costose di una linea guida EBM. Un classico esempio di questo tipo di raccomandazioni sono gli standard del *Clinical Laboratory Standard Institute*. Il loro principale punto debole è la mancanza di sistematicità, che può condurre a *bias* e a contraddizioni. Sono comunque strumenti molto utilizzati e di significativa utilità.

Linee Guida basate sulle prove

Sono linee guida che hanno la pretesa di essere oggettive, sistematiche ed esplicite. Dichiarano l'obiettivo, il processo e le conclusioni, con la misura delle forze delle prove e del grado delle raccomandazioni. In teoria, sono le linee guida migliori²².

	Pro	Contro
Linee guida basate su opinioni	- Opinioni di uno o pochi esperti	Non basate su prove e non mediate/ condivise
	- Autorevolezza	Altri esperti possono avere opinioni opposte
Linee guida basate sul consenso	- Molti esperti	Non sistematiche
	- Democratiche	- Bias
	- Poco costose	- Contraddizioni
Linee guida basate su prove	- Esplicite	Settoriali
	- Sistematiche	Non sempre contestuali
	- Misuranti:	Molto incentrate sulla metodologia
	o Forza delle prove	
	o Grado della raccomandazione	Talora con obiettivi diversi dai bisogni



Tabella 4. Linee Guida a confronto.

Esiste quindi la necessit  di **valutare** le linee guida, alla stessa stregua delle valutazioni delle prove negli studi primari, poich  esse non sono tutte uguali e possono rispondere in modo alquanto variabile alla necessit  pratica clinica. Sommariamente, le qualit  principali di una linea guida dovrebbero essere: l'orientamento all'outcome, l'essere multidisciplinare, avere avuto validazioni interne ed esterne, l'affidabilit  a terziet , la flessibilit , l'essere periodicamente e frequentemente aggiornata, essere diffusa e applicata, avere prove di efficienza e prevedere strumenti di verifica degli effetti derivanti dalla sua applicazione (Tab. 5).

Esistono diverse organizzazioni che eseguono valutazioni formali di linee guida: nel Regno Unito, la *Health Care Evaluation Unit*; l'agenzia tedesca per la Qualit  in Medicina; in Ungheria, la rete TUDOR per la pratica basata sull'evidenza; l'Associazione Medica Canadese; la scozzese *Intercollegiate Guidelines Network*; e molte altre.... Ognuna di queste ha propri criteri di

valutazione. Quasi tutte considerano l'applicabilità clinica; molte valutano affidabilità, la riproducibilità, la flessibilità clinica, la revisione programmata oppure la chiarezza; solo alcune la disseminazione, l'implementazione, la rivalutazione periodica.

orientata all'outcome	<u>Obiettivi mal definiti o sbagliati</u>
valida internamente	<u>Qualità dello studio bassa</u>
<u>affidabile</u>	<u>Conflitto di interessi, bias, errori</u>
multidisciplinare	<u>Monodisciplinare</u>
<u>valida esternamente</u>	<u>teorica</u>
<u>flessibile</u>	<u>Rigida</u>
<u>rivista e aggiornata</u> regolarmente	<u>datata</u>
<u>diffusa ed implementata</u> in modo appropriato	<u>locale</u>
<u>efficiente</u>	<u>senza prove</u>
adatta a misurare il proprio impatto sulla pratica clinica	autoreferente

Tabella 5. Qualità positive e negative di una linea guida

Nel 2001 è stata pubblicata la prima versione di AGREE (*Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation*), uno strumento per valutare la qualità delle linee guida, definita come «la ragionevole probabilità che le potenziali distorsioni nella produzione delle linee guida siano state adeguatamente gestite e che le raccomandazioni prodotte siano valide e applicabili in pratica²³». Nel 2010 l'AGREE Next Step Consortium ha pubblicato AGREE II, la nuova versione dello strumento, la cui traduzione ufficiale in italiano è stata realizzata dalla Fondazione GIMBE²⁴.

AGREE

Lo strumento *Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation* (AGREE)²⁵ è stato sviluppato per gestire adeguatamente la variabile qualità delle Linee guida. Si fonda sulla valutazione di sei ambiti, chiamate dimensioni:

- Dimensione 1. Obiettivi e ambiti di applicazione
- Dimensione 2. Coinvolgimento dei soggetti portatori d'interesse (*stakeholders*)
- Dimensione 3. Rigore metodologico
- Dimensione 4. Chiarezza espositiva
- Dimensione 5. Applicabilità
- Dimensione 6. Indipendenza editoriale

Ogni dimensione è articolata in una serie di sottopunti, per un totale di 23 articoli. Ogni articolo è valutato, secondo criteri esattamente definiti nel manuale d'uso, con un punteggio da 1 a 7. Questo permette di costruire un punteggio quantitativo, che è poi espresso in percentuale sul punteggio massimo ottenibile.

AGREE II è uno strumento metodologico generico, che può essere applicato a linee guida che riguardano tutte le patologie/condizioni, gestite in qualsiasi setting assistenziale, per raccomandazioni relative a tutti gli interventi sanitari, compresi quelli diagnostici.

Valutare le linee guida con un approccio sistematicamente critico può riservare interessanti sorprese.

Nel 2012 un gruppo di ricercatori canadesi ha applicato l'AGREE per valutare 11 linee guida prodotte dalla *National Academy of Clinical Biochemistry* (NACB)²⁶. L'NACB ha iniziato a produrre linee guida agli inizi degli anni '90. Sono documenti "autorevoli", molto considerati dalla comunità scientifica e professionale dei laboratori, disponibili sul sito della NACB²⁷. Le linee guida dovrebbero essere riviste ogni 5 anni. Alcune con più di 5 anni sono comunque scaricabili dal sito, in archivio. Il gruppo canadese guidato da Don-Wauchope ha utilizzato AGREE per valutarne 11, con conclusioni non proprio positive: *"La qualità delle linee guida ... è generalmente scarsa. La linea guida più recente, su diabete, ottiene l'85% in 5 su 6 dimensioni, ma le altre 10 linee guida non raggiungono il 50% su gran parte, se non in tutte le dimensioni. Il punteggio medio è 42%. Per 'rigore nello sviluppo' solo 3 su 11 superano il 50% (diabete, biomarcatori cardiaci, point-of-care); sei sono sotto il 20%"*.

Questo esempio, non isolato, mostra come vi siano ampi margini di miglioramento e che in ogni caso la linea guida sul diabete dimostra che è



possibile ottenere alti punteggi di qualità anche per linee guida pratiche di laboratorio.

Il problema è come si costruisce una linea guida. Non basta solo che sia “basata su prove”, occorre una metodologia. La metodologia oggi più accreditata è GRADE.

GRADE

Il gruppo di lavoro GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) nasce agli inizi di questo secolo come una collaborazione informale di persone accumulate dall'interesse di affrontare le carenze degli attuali sistemi di valutazione della sanità. Ha sviluppato un approccio condiviso, ragionevole e trasparente per la classificazione della qualità delle prove e la forza delle raccomandazioni²⁸. Il metodo proposto cambia in primo luogo la visione dei concetti “qualità delle prove” e “forza delle Raccomandazioni”^{29,30} (Fig. 15).

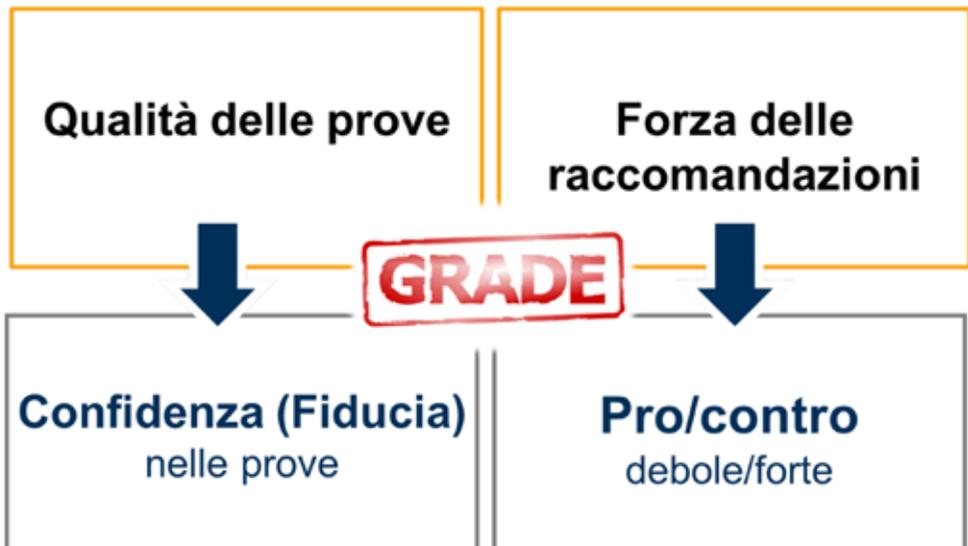


Figura 15. Rivoluzione del metodo GRADE nella strutturazione di linee guida. La qualità delle prove è misurata come fiducia che altri studi non modificheranno le attuali convinzioni (vedi tabella seguente). La forza delle raccomandazioni è divisa in due sole aree, pro o contro.

La qualità delle prove è espressa in termini di “fiducia” che esse non “tradiscano” in ciò che sostengono. Viene misurata su una scala di 4 livelli, alta, moderata, bassa, molto bassa (Tab 6).

QUALITÀ della Prova	Descrizione
⊕⊕⊕⊕ A (Alta)	E' molto improbabile che ulteriori studi cambino la fiducia nella stima dell'effetto osservato
⊕⊕⊕○ B (Moderata)	Ulteriori studi possono avere un impatto importante sulla fiducia nella misura dell'effetto osservato e possono cambiare la stima
⊕⊕○○ C (Bassa)	È molto probabile che ulteriori studi abbiano un impatto importante sulla fiducia nella stima dell'effetto osservato ed è probabile che cambino la stima
⊕○○○ D (Very low)	Studi ulteriori avranno un impatto importante sulla fiducia nella stima degli effetti ed è molto probabile che cambino la stima degli effetto osservato. Ogni stima di effetto è molto incerta



Tabella 6. Espressione delle qualità delle prove secondo GRADE II.

La qualità delle prove costituisce però solo uno dei quattro elementi chiave, per la definizione della forza delle raccomandazioni (Fig. 16). Il primo fattore chiave è rappresentato dal **bilancio tra le conseguenze desiderate e indesiderate** delle strategie alternative d'intervento. Se non vi è molta differenza nelle conseguenze, le azioni non hanno grande impatto e le raccomandazioni non possono essere forti. Il secondo fattore chiave è quindi l'efficacia, **la qualità delle prove**, valutata nelle quattro classi sopradette. Terzo fattore, **l'incertezza o la variabilità dei valori e delle preferenze dei pazienti**. La centralità del paziente, nei suoi valori e nelle sue preferenze, rappresenta un elemento consolidato della EBM. Ultimo elemento, il **costo**. La sostenibilità economica degli interventi di salute è uno dei motivi fondamentali nella proliferazione di linee guida e rappresentano un vincolo imprescindibile.

La forza delle raccomandazioni è espressa solamente su due gradi, debolmente o fortemente, e può essere: raccomandato, oppure non raccomandato (Tab. 7).

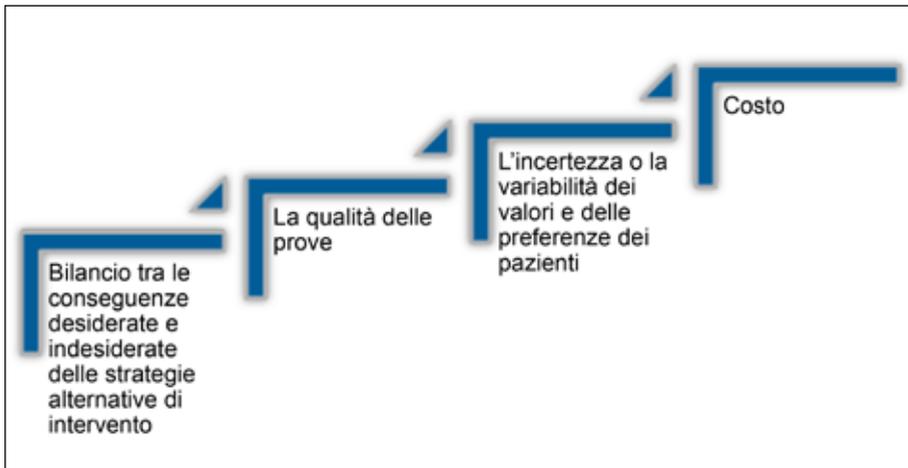


Figura 16. GRADE II. I quattro livelli successivi per la definizione della raccomandazione.



Il processo GRADE per la costruzione di una linea guida è complesso, ma sintetizza in sé gran parte degli aspetti fondamentali della EBM³¹. Parte dalla costituzione di gruppo o panel multidisciplinare, che opererà per consenso, ma sulla base delle prove attraverso un'attività di revisione sistematica delle stesse. Molto succintamente, in una prima fase, il gruppo deve definire i quesiti delle linea guida (PICO), selezionare gli esiti (outcome) e deciderne l'importanza. Poi un lavoro di revisione sistematica delle prove disponibili deve produrre tabelle comparative, dove la qualità delle prove possa essere valutata e messa a confronto, per una classificazione nei 4 gradi sopra descritti. In questa fase vengono valutati anche i rischi di errore, inconsistenza, imprecisione, bias di pubblicazione, così come sono pesati in senso positivo l'effetto dose, l'ampiezza dell'effetto, la resistenza a fattori confondenti. Le prove "gradate" tornano quindi al gruppo che in consenso definisce le raccomandazioni, positive o negative, deboli o forti, sulla base dei quattro fattori: bilancio effetto/alternative, qualità delle prove, preferenze-valori dei pazienti, costo³². Il gruppo GRADE ha infine sviluppato competenze specifiche anche per la diagnostica³³.

FORZA della Raccomandazione	Descrizione
↑↑ oppure 1	Forte raccomandazione ad utilizzare un intervento (Si raccomanda di utilizzare...)
↑? oppure 2	Debole raccomandazione ad utilizzare un intervento (Si consiglia di utilizzare...)
↓? oppure 2	Debole raccomandazione contro l'uso di un intervento (Si consiglia di non utilizzare...)
↓↓ oppure 1	Forte raccomandazione contro l'uso di un intervento (Si raccomanda di non utilizzare...)

Tabella 7. Espressione della forza delle raccomandazioni secondo GRADE II.



Conclusioni

L'EBM e l'EBLM non è altro che un metodo per trasferire le prove di efficacia nella pratica clinica. L'uso delle prove sta diventando una parte essenziale dell'attività clinica, oltre che un fenomeno culturale rilevante.

Formulare un quesito clinico e ricercare le prove costituiscono un modo valido per accrescere le proprie conoscenze, la lucidità di giudizio e l'esperienza, tutti elementi che concorrono a raggiungere il miglior esito per il nostro paziente e anche a costruire nel tempo la propria competenza professionale. L'esperienza clinica e diagnostica e le preferenze dei pazienti si confrontano e si uniscono alle prove disponibili, per prendere le migliori decisioni per il paziente. Non vi è dubbio che l'approccio EBM coinvolge la scienza e la pratica clinica a tutti i livelli, e tutti sono coinvolti in un nuovo modo di affrontare la materia, con nuovi strumenti. Se solo pochi sono quotidianamente coinvolti nel produrre le "prove", oppure nel riassumerle in documenti di sintesi, sicuramente tutti sono interessati ad avere qualche strumento per orientarsi in una marea di informazioni, nel prendere decisioni difficili sotto la pressione del tempo limitato, delle risorse razionate e degli interessi crescenti, dei pazienti e dei loro cari, degli amministratori e, per il laboratoristi, dei colleghi clinici (Fig 17). Se non tutti sono "produttori" di EBM, tutti possono avere bisogno di usare questo metodo di "praticare l'EBM"³⁴.



Figura 17. livelli di competenza e d'uso dell'EBM.

Bibliografia

- 1 Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine: a new approach to teaching the practice of medicine. JAMA 1992;268:2420-5.
- 2 Guyatt G. Evidence-based medicine. ACPJ Club 1991; 114:A-16.
- 3 <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1001>, (ultima visita, 20/02/2014)
- 4 Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. BMJ 1996; 312:71-2.
- 5 Guyatt G, Rennie D, eds. User's guide to the medical literature. A manual for Evidence-Based clinical practice. Chicago: JAMA and Archive Journals, American Medical Association, 2002:706pp.
- 6 Price CP, Christenson Rh. Evidence-Based Laboratory Medicine: from principle to outcomes. Washington D.C.: AACC Press; 2003
- 7 Herxheimer A. The Cochrane Collaboration: making the results of controlled trials properly accessible. Postgrad Med J. 1993;69:867-8
- 8 Giavarina D Tools for critical appraisal of evidence in studies of diagnostic accuracy. Autoimmun Rev 2012; 12: 89-96.
- 9 Herxheimer A. Randomised controlled trials: the Cochrane collaboration. J R. Coll Physicians Lond. 1993 Apr;27:180.
- 10 Smith R. The Cochrane collaboration at 20. BMJ. 2013;347:f7383
- 11 Meyer S. Evidence-based healthcare and the Cochrane Collaboration: an unfinished journey as yet! J Evid Based Med. 2013;6:302-4.
- 12 Giavarina D. Dall'accuratezza all'appropriatezza: il documento STARD. Riv Med Lab – JLM 2004; 5:143-6.
- 13 Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, Lijmer JG, Moher D, Rennie D, de Vet HC; Standards for Reporting



ting of Diagnostic Accuracy. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy. Clin Chem. 2003 ;49:1-6. / Croat Med J 2003;44(5):635-8. / Ann Clin Biochem 2003;40:357-63. / Clin Chem Lab Med 2003;41:68-73. / Clin Biochem. 2003;36:2-7. / Ann Intern Med. 2003;138:40-4. / BMJ 2003;326:41-4. / etc.

- 14 Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, Bossuyt PM, Kleijnen J. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. BMC Med Res Methodol. 2003 Nov 10;3:25.
- 15 Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, Leeflang MM, Sterne JA, Bossuyt PM; QUADAS-2 Group. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. Ann Intern Med. 2011;155:529-36.
- 16 Cochrane AL. Effectiveness and efficiency: random reflections on health services. London: Nuffield Provincial Hospitals Trust, 1973
- 17 Giavarina D. Evidence Based Diagnostic. Decidere in medicina 2009;9:23-8.
- 18 Applying Evidence-Based Laboratory Medicine. A step-by-step guide. Price CP, Glenn JL, Christenson Rh (eds); Washington DC: AACC press; 2009.
- 19 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (ultima visita, 29/06/2014)
- 20 Barth JH. The role of clinical audit. In: Evidence-based Laboratory Medicine: From Principles to Practice. Price CP, Christenson RH (eds). Washington: AACC Press; 2003. p.209-24
- 21 Bossuyt PM. Room for improvement in national academy of clinical biochemistry laboratory medicine practice guidelines. Clin Chem 2012;58:1392-4.
- 22 Jaeschke R, Guyatt GH, Dellinger P, Schünemann H, Levy MM, Kunz R, Norris S, Bion J; GRADE working group. Use of GRADE grid to reach decisions on clinical practice guidelines when consensus is elusive. BMJ. 2008 Jul 31;337:a744



- 23 AGREE Collaboration. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project. *Qual Saf Health Care* 2003; 12: 18-23.
- 24 <http://www.gimbe.org/pagine/569/it/agree-ii>. (ultima visita, 28/03/2014)
- 25 <http://www.agreetrust.org/>. (ultima visita, 28/03/2014)
- 26 Don-Wauchope AC, Sievenpiper JL, Hill SA, Iorio A. Applicability of the AGREE II instrument in valuating the development process and quality of current National Academy of Clinical Biochemistry guidelines. *Clin Chem* 2012;58:1426-37.
- 27 <http://www.aacc.org/publications/practiceguidelines/Pages/default.aspx>. (ultima visita, 28/03/2014)
- 28 <http://www.gradeworkinggroup.org/index.htm>. (ultima visita, 28/03/2014)
- 29 Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ, for the GRADE Working Group. Rating quality of evidence and strength of recommendations GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924-926
- 30 Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ; GRADE Working Group. Rating quality of evidence and strength of recommendations: What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *BMJ*. 2008 May 3;336(7651):995-8
- 31 Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, Schünemann HJ; GRADE Working Group. Rating quality of evidence and strength of recommendations: Going from evidence to recommendations. *BMJ*. 2008 May 10;336(7652):1049-51
- 32 Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Jaeschke R, Helfand M, Liberati A, Vist GE, Schünemann HJ; GRADE working group. Rating quality of evidence and strength of recommendations: Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. *BMJ*. 2008 May 24;336(7654):1170-3



- 33 Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, Vist GE, Williams JW Jr, Kunz R, Craig J, Montori VM, Bossuyt P, Guyatt GH; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ*. 2008 May 17;336(7653):1106-10
- 34 Guyatt GH, Meade MO, Jaeschke RZ, Cook DJ, Haynes RB. Practitioners of evidence based care. Not all clinicians need to appraise evidence from scratch but all need some skills. *BMJ* 2000;320:954-5.
- 35 Applying Evidence-Based Laboratory Medicine. A step-by-step guide. Price CP, Glenn JL, Christenson Rh (eds); Washington DC: AACC press; 2009.
- 36 Applying Evidence-Based Laboratory Medicine. A step-by-step guide. Price CP, Glenn JL, Christenson Rh (eds); Washington DC: AACC press; 2009.
- 37 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (ultima visita, 29/06/2014)
- 38 Barth JH. The role of clinical audit. In: Evidence-based Laboratory Medicine: From Principles to Practice. Price CP, Christenson RH (eds). Washington: AACC Press; 2003. p.209-24
- 39 Bossuyt PM. Room for improvement in national academy of clinical biochemistry laboratory medicine practice guidelines. *Clin Chem* 2012;58:1392-4.
- 40 Jaeschke R, Guyatt GH, Dellinger P, Schünemann H, Levy MM, Kunz R, Norris S, Bion J; GRADE working group. Use of GRADE grid to reach decisions on clinical practice guidelines when consensus is elusive. *BMJ*. 2008 Jul 31;337:a744
- 41 AGREE Collaboration. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project. *Qual Saf Health Care* 2003; 12: 18-23.
- 42 <http://www.gimbe.org/pagine/569/it/agree-ii>. (ultima visita, 28/03/2014)
- 43 <http://www.agreetrust.org/>. (ultima visita, 28/03/2014)
Don-Wauchope AC, Sievenpiper JL, Hill SA, Iorio A. Applicability of the A



- 44 GREE II instrument in valuating the development process and quality of current National Academy of Clinical Biochemistry guidelines. Clin Chem 2012;58:1426–37.
- 45 <http://www.aacc.org/publications/practiceguidelines/Pages/default.aspx> . (ultima visita, 28/03/2014)
- 46 <http://www.gradeworkinggroup.org/index.htm>. (ultima visita, 28/03/2014)
- 47 Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ, for the GRADE Working Group. Rating quality of evidence and strength of recommendations GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008;336:924-926
- 48 Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ; GRADE Working Group. Rating quality of evidence and strength of recommendations: What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? BMJ. 2008 May 3;336(7651):995-8
- 49 Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, Schünemann HJ; GRADE Working Group. Rating quality of evidence and strength of recommendations: Going from evidence to recommendations. BMJ. 2008 May 10;336(7652):1049-51
- 50 Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Jaeschke R, Helfand M, Liberati A, Vist GE, Schünemann HJ; GRADE working group. Rating quality of evidence and strength of recommendations: Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. BMJ. 2008 May 24;336(7654):1170-3
- 51 Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, Vist GE, Williams JW Jr, Kunz R, Craig J, Montori VM, Bossuyt P, Guyatt GH; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. BMJ. 2008 May 17;336(7653):1106-10
- 52 Guyatt GH, Meade MO, Jaeschke RZ, Cook DJ, Haynes RB. Practitioners of evidence based care. Not all clinicians need to appraise evidence from scratch but all need some skills. BMJ 2000;320:954-5.



Indice

Editoriale	pag. 3
Fà la cosa giusta	» 5
Efficacia tecnica	» 8
Accuratezza diagnostica	" 8
Decisione diagnostica	" 9
Decisione terapeutica	" 9
Esito per paziente	" 9
Valutazione economica	" 9
Strumenti dell'EBLM	" 10
Valutare l'accuratezza	" 11
Sensibilità e Specificità	" 11
Valore predittivo Positivo e Negativo	" 12
Curve ROC	" 13
Quoziente di probabilità (likelihood ratio) positivo e negativo:	
Probabilità pre-test e probabilità post-test	" 15
Diagnostic odds ratio (DOR)	" 16
Strumenti EBLM in pubblicazioni secondarie	" 18
Metanalisi	" 18
Curve ROC cumulative (sROC)	" 22
EBM: trasferire le "PROVE" nella pratica clinica	" 26
L'EBM nella medicina di laboratorio	" 28
Avere un problema = dover trovare una risposta ad una domanda	" 30
Applicare l'EBM nella medicina di laboratorio: il metodo delle 5 A	" 32
ASK= poni la domanda giusta	" 32
ACQUIRE= cerca tutte le prove disponibili	" 33



APPRAISE= valuta le prove " 34

APPLY= decidi e applica... " 35

ASSESS= valuta se funziona " 35

Appropriatezza " 37

Un esempio: Appropriatezza dei profili di ingresso. " 39

Linee guida ed EBLM. " 41

 Linee guida basate su opinioni » 42

 Linee guida basate sul consenso.. » 42

 Linee guida basate sulle prove. » 42

AGREE " 45

GRADE " 46

Conclusioni " 50

Bibliografia... » 51

Indice. " 56



Caleidoscopio

Italiano

... il futuro ha il cuore antico  MEDICAL SYSTEMS SpA

1. Rasso S.: *Principi generali di endocrinologia*. Gennaio '83
2. Rasso S.: *L'ipotalamo endocrino*. Giugno '83
3. Rasso S.: *L'ipofisi*. Dicembre '83
4. Alagna., Masala A.: *La prolattina*. Aprile '84
5. Rasso S.: *Il pancreas endocrino*. Giugno '84
6. Fiorini I., Nardini A.: *Citomegalovirus, Herpes virus, Rubella virus (in gravidanza)*. Luglio '84.
7. Rasso S.: *L'obesità*. Settembre '84
8. Franceschetti F., Ferraretti A.P, Bolelli G.F., Bulletti C.: *Aspetti morfofunzionali dell'ovaio*.
Novembre '84.
9. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (1)*. Dicembre '84.
10. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (2) parte prima*. Gennaio '85.
11. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (2) parte seconda*. Febbraio '85.
12. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (3) parte prima*. Aprile '85.
13. Nacamulli D, Girelli M.E, Zanatta G.P, Busnardo B.: *Il TSH*. Giugno '85.
14. Facchinetti F. e Petraglia F.: *La β -endorfina plasmatica e liquorale*. Agosto '85.
15. Baccini C.: *Le droghe d'abuso (1)*. Ottobre '85.
16. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (3) parte seconda*. Dicembre '85.
17. Nuti R.: *Fisiologia della vitamina D: Trattamento dell'osteoporosi post-menopausale*.
Febbraio '86
18. Cavallaro E.: *Ipnosi: una introduzione psicofisiologica*. Marzo '86.
19. Fanetti G.: *AIDS: trasfusione di sangue emoderivati ed emocomponenti*. Maggio '86.
20. Fiorini I., Nardini A.: *Toxoplasmosi, immunologia e clinica*. Luglio '86.
21. Limone P.: *Il feocromocitoma*. Settembre '86.
22. Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Flamigni C.: *Il Testicolo. Aspetti morfo-funzionali e clinici*. Novembre '86.
23. Bolcato A.: *Allergia*. Gennaio '87.
24. Kubasik N.P.: *Il dosaggio enzimologico e fluoroimmunologico*. Febbraio '87.
25. Carani C.: *Patologie sessuali endocrino-metaboliche*. Marzo '87.
26. Sanna M., Carcassi R., Rasso S.: *Le banche dati in medicina*. Maggio '87.
27. Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Jasonni V.M., Flamigni C.: *L'amenorrea*. Giugno '87.
28. Zilli A., Pagni E., Piazza M.: *Il paziente terminale*. Luglio '87.
29. Pisani E., Montanari E., Patelli E., Trinchieri A., Mandressi A.: *Patologie prostatiche*.
Settembre '87.
30. Cingolani M.: *Manuale di ematologia e citologia ematologica*. Novembre '87.
31. Kubasik N.P.: *Ibridomi ed anticorpi monoclonali*. Gennaio '88.



32. Andreoli C., Costa A., Di Maggio C.: *Diagnostica del carcinoma mammario*. Febbraio '88.
33. Jannini E.A., Moretti C., Fabbri A., Gnessi L., Isidori A.: *Neuroendocrinologia dello stress*. Marzo '88.
34. Guastella G., Cefalù E., Carmina M.: *La fecondazione in vitro*. Maggio '88.
35. Runello F., Garofalo M.R., Sicurella C., Filetti S., Vigneri R.: *Il gozzo nodulare*. Giugno '88.
36. Baccini C.: *Le droghe d'abuso (2)*. Luglio '88.
37. Piantino P., Pecchio F.: *Markers tumorali in gastroenterologia*. Novembre '88.
38. Biddau P.F., Fiori G.M., Murgia G.: *Le leucemie acute infantili*. Gennaio '89.
39. Sommariva D., Branchi A.: *Le dislipidemie*. Febbraio '89.
40. Butturini U., Butturini A.: *Aspetti medici delle radiazioni*. Marzo '89.
41. Cafiero F., Gipponi M., Paganuzzi M.: *Diagnostica delle neoplasie colo-rettali*. Aprile '89.
42. Palleschi G.: *Biosensori in Medicina*. Maggio '89.
43. Franciotta D.M., Melzi D'Eril G.V. e Martino G.V.: *HTLV-I*. Giugno '89.
44. Fanetti G.: *Emostasi: fisiopatologia e diagnostica*. Luglio '89.
45. Contu L., Arras M.: *Le popolazioni e le sottopopolazioni linfocitarie*. Settembre '89.
46. Santini G.F., De Paoli P., Basaglia G.: *Immunologia dell'occhio*. Ottobre '89.
47. Gargani G., Signorini L.F., Mandler F., Genchi C., Rigoli E., Faggi E.: *Infezioni opportunistiche in corso di AIDS*. Gennaio '90.
48. Banfi G., Casari E., Murone M., Bonini P.: *La coriagonadotropina umana*. Febbraio '90.
49. Pozzilli P., Buzzetti R., Procaccini E., Signore E.: *L'immunologia del diabete mellito*. Marzo '90.
50. Cappi F.: *La trasfusione di sangue: terapia a rischio*. Aprile '90.
51. Tortoli E., Simonetti M.T.: *I micobatteri*. Maggio '90.
52. Montecucco C.M., Caporali R., De Gennaro F.: *Anticorpi antinucleo*. Giugno '90.
53. Manni C., Magalini S.I. e Proietti R.: *Le macchine in terapia intensiva*. Luglio '90.
54. Goracci E., Goracci G.: *Gli allergo-acari*. Agosto '90.
55. Rizzetto M.: *L'epatite non A non B (tipo C)*. Settembre '90.
56. Filice G., Orsolini P., Soldini L., Razzini E. e Gulminetti R.: *Infezione da HIV-1: patogenesi ed allestimento di modelli animali*. Ottobre '90.
57. La Vecchia C.: *Epidemiologia e prevenzione del cancro (I)*. Gennaio '91.
58. La Vecchia C.: *Epidemiologia e prevenzione del cancro (II)*. Febbraio '91.
59. Santini G.F., De Paoli P., Mucignat G., e Basaglia G., Gennari D.: *Le molecole dell'adesività nelle cellule immunocompetenti*. Marzo '91.
60. Bedarida G., Lizioli A.: *La neopterina nella pratica clinica*. Aprile '91.
61. Romano L.: *Valutazione dei kit immunochimici*. Maggio '91.
62. Dondero F. e Lenzi A.: *L'infertilità immunologica*. Giugno '91.
63. Bologna M. Biordi L. Martinotti S.: *Gli Oncogeni*. Luglio '91.
64. Filice G., Orsolini P., Soldini L., Gulminetti R., Razzini E., Zambelli A. e Scevola D.: *Infezione-malattia da HIV in Africa*. Agosto '91.
65. Signore A., Chianelli M., Fiore V., Pozzilli P., Andreani D.: *L'immunoscintigrafia nella diagnosi delle endocrinopatie autoimmuni*. Settembre '91.
66. Gentilomi G.A.: *Sonde genetiche in microbiologia*. Ottobre '91.
67. Santini G.F., Fornasiero S., Mucignat G., Besaglia G., Tarabini-Castellani G. L., Pascoli L.: *Le sonde di DNA e la virulenza batterica*. Gennaio '92.
68. Zilli A., Biondi T.: *Il piede diabetico*. Febbraio '92.



69. Rizzetto M.: *L'epatite Delta*. Marzo '92.
70. Bracco G., Dotti G., Pagliardini S., Fiorucci G.C.: *Gli screening neonatali*. Aprile '92.
71. Tavani A., La Vecchia C.: *Epidemiologia delle patologie cardio e cerebrovascolari*. Luglio '92.
72. Cordido F., Peñalva A., De la Cruz L. F., Casanueva F. F., Dieguez C.: *L'ormone della crescita*. Agosto '92.
73. Contu L., Arras M.: *Molecole di membrana e funzione immunologica (I)*. Settembre '92.
74. Ferrara S.: *Manuale di laboratorio I*. Ottobre '92.
75. Gori S.: *Diagnosi di laboratorio dei patogeni opportunisti*. Novembre '92.
76. Ferrara S.: *Manuale di laboratorio II*. Gennaio '93.
77. Pinna G., Veglio F., Melchio R.: *Ipertensione Arteriosa*. Febbraio '93.
78. Alberti M., Fiori G.M., Biddau P.: *I linfomi non Hodgkin*. Marzo '93.
79. Arras M., Contu L.: *Molecole di membrana e funzione immunologica (II)*. Aprile '93.
80. Amin R.M., Wells K.H., Poiesz B.J.: *Terapia antiretrovirale*. Maggio '93.
81. Rizzetto M.: *L'epatite C*. Settembre '93.
82. Andreoni S.: *Diagnostica di laboratorio delle infezioni da lieviti*. Ottobre '93.
83. Tarolo G.L., Bestetti A., Maioli C., Giovanella L.C., Castellani M.: *Diagnostica con radio-nuclidi del Morbo di Graves-Basedow*. Novembre '93.
84. Pinzani P., Messeri G., Pazzagli M.: *Chemiluminescenza*. Dicembre '93.
85. Hernandez L.R., Osorio A.V.: *Applicazioni degli esami immunologici*. Gennaio '94.
86. Arras M., Contu L.: *Molecole di Membrana e funzione immunologica. Parte terza: I Infociti B*. Febbraio '94.
87. Rossetti R.: *Gli streptococchi beta emolitici di gruppo B (SGB)*. Marzo '94.
88. Rosa F., Lanfranco E., Balleari E., Massa G., Ghio R.: *Marcatori biochimici del rimodellamento osseo*. Aprile '94.
89. Fanetti G.: *Il sistema ABO: dalla sierologia alla genetica molecolare*. Settembre '94.
90. Buzzetti R., Cavallo M.G., Giovannini C.: *Citochine ed ormoni: Interazioni tra sistema endocrino e sistema immunitario*. Ottobre '94.
91. Negrini R., Ghielmi S., Savio A., Vaira D., Miglioli M.: *Helicobacter pylori*. Novembre '94.
92. Parazzini F.: *L'epidemiologia della patologia ostetrica*. Febbraio '95.
93. Proietti A., Lanzafame P.: *Il virus di Epstein-Barr*. Marzo '95.
94. Mazzarella G., Calabrese C., Mezzogiorno A., Peluso G.F., Micheli P, Romano L.: *Immunoflogosi nell'asma bronchiale*. Maggio '95.
95. Manduchi I.: *Steroidi*. Giugno '95.
96. Magalini S.I., Macaluso S., Sandroni C., Addario C.: *Sindromi tossiche sostenute da principi di origine vegetale*. Luglio '95.
97. Marin M.G., Bresciani S., Mazza C., Albertini A., Cariani E.: *Le biotecnologie nella diagnosi delle infezioni da retrovirus umani*. Ottobre '95.
98. La Vecchia C., D'Avanzo B., Parazzini F., Valsecchi M.G.: *Metodologia epidemiologica e sperimentazione clinica*. Dicembre '95.
99. Zilli A., Biondi T., Conte M.: *Diabete mellito e disfunzioni conoscitive*. Gennaio '96.
100. Zazzeroni F., Muzi P., Bologna M.: *Il gene oncosoppressore p53: un guardiano del genoma*. Marzo '96.
101. Cogato I. Montanari E.: *La Sclerosi Multipla*. Aprile '96.
102. Carosi G., Li Vigni R., Bergamasco A., Caligaris S., Casari S., Matteelli A., Tebaldi A.:

Malattie a trasmissione sessuale. Maggio '96.

103. Fiori G. M., Alberti M., Murtas M. G., Casula L., Biddau P.: *Il linfoma di Hodgkin*. Giugno '96.
104. Marcante R., Dalla Via L.: *Il virus respiratorio sinciziale*. Luglio '96.
105. Giovanella L., Ceriani L., Roncari G.: *Immunodosaggio dell'antigene polipeptidico tissutale specifico (TPS) in oncologia clinica: metodologie applicative*. Ottobre '96.
106. Aiello V., Palazzi P., Calzolari E.: *Tecniche per la visualizzazione degli scambi cromatici (SCE): significato biologico e sperimentale*. Novembre '96.
107. Morganti R.: *Diagnostica molecolare rapida delle infezioni virali*. Dicembre '96.
108. Andreoni S.: *Patogenicità di Candida albicans e di altri lieviti*. Gennaio '97.
109. Salemi A., Zoni R.: *Il controllo di gestione nel laboratorio di analisi*. Febbraio '97.
110. Meisner M.: *Procalcitonina*. Marzo '97.
111. Carosi A., Li Vigni R., Bergamasco A.: *Malattie a trasmissione sessuale (2)*. Aprile '97.
112. Palleschi G., Moscone D., Compagnone D.: *Biosensori elettrochimici in Biomedicina*. Maggio '97.
113. Valtriani C., Hurle C.: *Citofluorimetria a flusso*. Giugno '97.
114. Ruggenini Moiraghi A., Gerbi V., Ceccanti M., Barcucci P.: *Alcol e problemi correlati*. Settembre '97.
115. Piccinelli M.: *Depressione Maggiore Unipolare*. Ottobre '97.
116. Pepe M., Di Gregorio A.: *Le Tiroiditi*. Novembre '97.
117. Cairo G.: *La Ferritina*. Dicembre '97.
118. Bartoli E.: *Le glomerulonefriti acute*. Gennaio '98.
119. Bufi C., Tracanna M.: *Computerizzazione della gara di Laboratorio*. Febbraio '98.
120. National Academy of Clinical Biochemistry: *Il supporto del laboratorio per la diagnosi ed il monitoraggio delle malattie della tiroide*. Marzo '98.
121. Fava G., Rafanelli C., Savron G.: *L'ansia*. Aprile '98.
122. Cinco M.: *La Borreliosi di Lyme*. Maggio '98.
123. Giudice G.C.: *Agopuntura Cinese*. Giugno '98.
124. Baccini C.: *Allucinogeni e nuove droghe (I)*. Luglio '98.
125. Rossi R.E., Monasterolo G.: *Basofili*. Settembre '98.
126. Arcari R., Grosso N., Lezo A., Boscolo D., Cavallo Perin P.: *Eziopatogenesi del diabete mellito di tipo I*. Novembre '98.
127. Baccini C.: *Allucinogeni e nuove droghe (II)*. Dicembre '98.
128. Muzi P., Bologna M.: *Tecniche di immunoistochimica*. Gennaio '99.
129. Morganti R., Pistello M., Vatteroni M.L.: *Monitoraggio dell'efficacia dei farmaci antivirali*. Febbraio '99.
130. Castello G., Silvestri I.: *Il linfocita quale dosimetro biologico*. Marzo '99.
131. Aiello V., Caselli M., Chiamenti C.M.: *Tumorigenesi gastrica Helicobacter pylori - correlata*. Aprile '99.
132. Messina B., Tirri G., Fraioli A., Grassi M., De Bernardi Di Valserra M.: *Medicina Termale e Malattie Reumatiche*. Maggio '99.
133. Rossi R.E., Monasterolo G.: *Eosinofili*. Giugno '99.
134. Fusco A., Somma M.C.: *NSE (Enolasi Neurono-Specifica)*. Luglio '99.
135. Chieffi O., Bonferraro G., Fimiani R.: *La menopausa*. Settembre '99.
136. Giglio G., Aprea E., Romano A.: *Il Sistema Qualità nel Laboratorio di Analisi*. Ottobre '99.



137. Crotti D., Luzzi I., Piersimoni C.: *Infezioni intestinali da Campylobacter e microrganismi correlati*. Novembre '99.
138. Giovanella L.: *Tumori Neuroendocrini: Diagnosi e fisiopatologia clinica*. Dicembre '99.
139. Paladino M., Cerizza Tosoni T.: *Umanizzazione dei Servizi Sanitari: il Case Management*. Gennaio 2000.
140. La Vecchia C.: *Come evitare la malattia*. Febbraio 2000.
141. Rossi R.E., Monasterolo G.: *Cellule dendritiche*. Marzo 2000.
142. Dammacco F.: *Il trattamento integrato del Diabete tipo 1 nel bambino e adolescente (I)*. Aprile 2000.
143. Dammacco F.: *Il trattamento integrato del Diabete tipo 1 nel bambino e adolescente (II)*. Maggio 2000.
144. Croce E., Olmi S.: *Videolaparoscopia*. Giugno 2000.
145. Martelli M., Ferraguti M.: *AllergoGest*. Settembre 2000.
146. Giannini G., De Luigi M.C., Bo A., Valbonesi M.: *TTP e sindromi correlate: nuovi orizzonti diagnostici e terapeutici*. Gennaio 2001.
147. Rassu S., Manca M.G., Pintus S., Cigni A.: *L'umanizzazione dei servizi sanitari*. Febbraio 2001.
148. Giovanella L.: *I tumori della tiroide*. Marzo 2001.
149. Dessì-Fulgheri P., Rappelli A.: *L'ipertensione arteriosa*. Aprile 2001.
150. The National Academy of Clinical Biochemistry: *Linee guida di laboratorio per lo screening, la diagnosi e il monitoraggio del danno epatico*. Settembre 2001.
151. Dominici R.: *Riflessioni su Scienza ed Etica*. Ottobre 2001.
152. Lenziardi M., Fiorini I.: *Linee guida per le malattie della tiroide*. Novembre 2001.
153. Fazii P.: *Dermatofiti e dermatofitosi*. Gennaio 2002.
154. Suriani R., Zanella D., Orso Giacone G., Ceretta M., Caruso M.: *Le malattie infiammatorie intestinali (IBD) Etiopatogenesi e Diagnostica Sierologica*. Febbraio 2002.
155. Trombetta C.: *Il Varicocele*. Marzo 2002.
156. Bologna M., Colorizio V., Meccia A., Paponetti B.: *Ambiente e polmone*. Aprile 2002.
157. Correale M., Paradiso A., Quaranta M.: *I Markers tumorali*. Maggio 2002.
158. Loviselli A., Mariotti S.: *La Sindrome da bassa T3*. Giugno 2002.
159. Suriani R., Mazzucco D., Venturini I., Mazzarello G., Zanella D., Orso Giacone G.: *Helicobacter Pylori: stato dell'arte*. Ottobre 2002.
160. Canini S.: *Gli screening prenatali: marcatori biochimici, screening nel 1° e 2° trimestre di gravidanza e test integrato*. Novembre 2002.
161. Atzeni M.M., Masala A.: *La β -talassemia omozigote*. Dicembre 2002.
162. Di Serio F.: *Sindromi coronariche acute*. Gennaio 2003.
163. Muzi P., Bologna M.: *Il rischio di contaminazione biologica nel laboratorio biosanitario*. Febbraio 2003.
164. Magni P., Ruscica M., Verna R., Corsi M.M.: *Obesità: fisiopatologia e nuove prospettive diagnostiche*. Marzo 2003.
165. Magri G.: *Aspetti biochimici e legali nell'abuso alcolico*. Aprile 2003.
166. Rapporto dello Hastings Center: *Gli scopi della medicina: nuove priorità*. Maggio 2003.
167. Beelke M., Canovaro P., Ferrillo F.: *Il sonno e le sue alterazioni*. Giugno 2003.
168. Macchia V., Mariano A.: *Marcatore tumorali nel cancro della vescica*. Luglio 2003.
169. Miragliotta G., Barra Parisi G., De Sanctis A., Vinci E.: *La Tuberculosis Polmonare: Diagnostica di Laboratorio*. Agosto 2003.



170. Aebischer T.: *Il Comitato Internazionale della Croce Rossa ed il Diritto Internazionale Umanitario*. Settembre 2003.
171. Martino R., Frallicciardi A., Tortoriello R.: *Il manuale della sicurezza*. Ottobre 2003.
172. Canigiani S. e Volpini M.: *Infarto acuto del miocardio: biochimica del danno cellulare e marcatori di lesione*. Novembre 2003.
173. La Brocca A., Orso Giaccone G., Zanella D., Ceretta M.: *Laboratorio e clinica delle principali affezioni tiroidee*. Dicembre 2003.
174. Savron G.: *Le Fobie*. Gennaio 2004.
175. Paganetto G.: *Evoluzione storica del rischio di patologie umane per contaminazione chimica ambientale*. Febbraio 2004.
176. Giovanella L.: *Iperparatiroidismo e tumori paratiroidi*. Marzo 2004.
177. Severino G., Del Zompo M.: *Farmacogenomica: realtà e prospettive per una "Medicina Personalizzata"*. Aprile 2004.
178. Arigliano P.L.: *Strategie di prevenzione dell'allergia al lattice nelle strutture sanitarie*. Maggio 2004.
179. Bruni A.: *Malattia di Alzheimer e Demenza Frontotemporale*. Giugno 2004.
180. Perdelli F., Mazzarello G., Bassi A.M., Perfumo M., Dallera M.: *Eziopatogenesi e diagnostica allergologica*. Luglio 2004.
181. Franzoni E., Gualandi P., Pellegrini G.: *I disturbi del comportamento alimentare*. Agosto 2004.
182. Grandi G., Peyron F.: *La toxoplasmosi congenita*. Settembre 2004.
183. Rocca D.L., Repetto B., Marchese A., Debbia E.A.: *Patogeni emergenti e resistenze batteriche*. Ottobre 2004.
184. Tosello F., Marsano H.: *Scientific English Handout*. Novembre 2004.
185. La Brocca A., Orso Giaccone G., Zanella D.: *Iperensione arteriosa secondaria: clinica e laboratorio*. Dicembre 2004.
186. Paganetto G.: *Malattie Neoplastiche: dalla Paleopatologia alle Fonti Storiche*. Gennaio 2005.
187. Savron G.: *La sindrome dai mille tic: il disturbo di Gilles de la Tourette*. Febbraio 2005.
188. Magrì G., Baghino E., Florida M., Ghiara F.: *Leishmania*. Marzo 2005.
189. Lucca U., Forloni G., Tiraboschi P., Quadri P., Tettamanti M., Pasina L.: *Invecchiamento, deterioramento cognitivo e malattia di Alzheimer*. Aprile 2005.
190. Volpe G., Delibato E., Orefice L., Palleschi G.: *Tossinfezioni alimentari e metodiche recenti ed innovative per la ricerca dei batteri patogeni responsabili*. Maggio 2005.
191. Mazzarello M.G., Albalustri G., Audisio M., Perfumo M., L. Cremonese G.: *Aerobiologia ed allergopatie*. Giugno 2005.
192. Scalabrino G., Veber D., Mutti E.: *Nuovi orizzonti biologici per la vitamina B12*. Luglio 2005.
193. Zepponi E.: *Guida pratica per gli utenti del laboratorio analisi*. Settembre 2005.
194. Faricelli R., Esposito S., Martinotti S.: *La sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi*. Ottobre 2005.
195. Baccini C., Bezzi F., Conti M., Tazzari V.: *Doping e antidoping nello sport*. Novembre 2005.
196. Lozzi M.: *La Mediazione pacifica dei conflitti. Una risorsa socio-relazionale in ambito medico-sanitario*. Dicembre 2005.
197. Bracco G.: *Progettare un Laboratorio di Analisi*. Gennaio 2006.



198. Angelucci A.: *Apoptosi e sistema immunitario: regolazione e patologie associate*. Febbraio 2006.
199. Commissione Tecnica sul Rischio Clinico: *Risk management in Sanità. Il problema degli errori*. Marzo 2006
200. Casati G., Marchese E., Roberti V., Vichi M.C.: *La gestione dei processi clinico assistenziali per il miglioramento delle prassi*. Aprile 2006.
201. Zanella D., Ceretta M., Orso Giacone G.: *Peptidi natriuretici: nuove frontiere in cardiologia?* Maggio 2006.
202. Cicala M., Dal Lago U., Vinci P., Maggiorotti M.: *L'accusa di malpractice in ambito medico*. Giugno 2006.
203. Martino R.: *Manuale Qualità UNI EN ISO 9001*. Luglio 2006.
204. Mazzarello M.G., Arata M., Perfumo M., Marchese A., Debbia E.A.: *Tubercolosi e micobatteri*. Settembre 2006.
205. Matrullo R.: *Anoressia: la negazione della sessualità come difesa narcisistica*. Ottobre 2006.
206. Crotti D.: *Le parassitosi intestinali ed uro-genitali*. Novembre 2006.
207. Orso Giacone G., Zanella D., Ceretta M.: *Il referto interpretativo in infettivologia*. Dicembre 2006.
208. Baghino E., Magrì G., Nicoletti L., Novaro G., Vignale C., Mazzei C.: *Stato dell'arte delle aneuploidie fetali, dall'indagine clinica prenatale alla diagnosi anatomo-patologica*. Gennaio 2007.
209. Mazzarello M.G., Brunetti R., Perfumo M., Torriglia A.M., Montresor G.: *Principali Tecniche Analitiche in uso nei Laboratori di Analisi Chimico Cliniche e Microbiologiche*. Febbraio 2007.
210. Orso Giacone G., Zanella D., Ceretta M.: *Celiachia dalla A alla Z*. Marzo 2007.
211. Cingolani M., Sparviero E.: *Decidere ora per allora: il testamento biologico (dichiarazioni anticipate di trattamento)*. Aprile 2007.
212. Barletta G., Pastacaldi V., Peracino A.P.: *La misura dei processi nella medicina di laboratorio*. Maggio 2007.
213. Rassu S., Masia L., Delussu P., Chessa P., Demartis M.G., Moroso G.: *Manuale per il supporto vitale di base e la defibrillazione precoce (BLS-D)*. Giugno 2007.
214. Anchisi R., M. Gambotto Dessy: *Il Burnout del personale sanitario*. Marzo 2008.
215. Gulletta E., Orrico F., Foti D.P.: *Clinical Governance nel Laboratorio Biomedico*. Aprile 2008.
216. Rochira V., Scaltriti S., Zirilli L., Carani C.: *Il ruolo degli estrogeni nel maschio*. Maggio 2008.
217. Gulletta E., Foti D.P., Corsi M.M., Galliera E.: *Citochine e Chemochine*. Giugno 2008.
218. Zambotto F.M.: *La biotecnologia transgenica utilizzata nella produzione degli alimenti di origine vegetale*. Settembre 2008
220. Morra A., Odetto L., Bozza C., Bozzetto P., Agostinis S., Bariona M.: *Compendio di Medicina delle Grandi Emergenze*. Novembre 2008
221. Di Lonardo A., Fagnani C., Pulciani S.: *I Microarray*. Dicembre 2008



- 222. Di Lonardo A., Fagnani C., Pulciani S.:** *Applicazioni dei microarray (1).* **Marzo 2009**
- 223. Di Lonardo A., Fagnani C., Pulciani S.:** *Applicazioni dei microarray (2).* **Giugno 2009**
- 224. Di Carlo A., Mariano A., Macchia V.:** *Struttura e Funzioni delle Matrix Metallo-Proteinasi (MMPs).* **Settembre 2009**
- 225. Torricelli F. Giuliani C.:** *Farmacogenetica: aspetti diagnostici, applicazioni cliniche e prospettive future.* **Febbraio 2010.**
- 226. Montagnana M., Lippi G., Salvagno G.L, Guidi G.C.:** *Vecchi e nuovi marcatori di Sindrome Coronarica Acuta. "Ischemia Modified Albumin": Storia di un marcatore "cardiaco".* **Marzo 2010.**
- 227. Coghe F., Coni P., Orrù G., Gavino G.:** *Determinazione molecolare del KRas.* **Giugno 2013.**
- 228. Tozzoli R., D'Aurizio F.:** *L'Immunochemiluminescenza nella Diagnostica di Laboratorio.* **Gennaio 2014.**
- 229 Giavarina D.:** *Evidence Based Medicine: impiego dei test di laboratorio.* **Luglio 2014.**



Caleidoscopio
Rivista mensile di Medicina
anno 32, numero 229

Direttore Responsabile

Sergio Rassu
Tel. mobile 338 2202502
E-mail: sergiorassu@yahoo.it

Progettazione e Realizzazione



**Restless Architect
of Human Possibilities s.a.s.**

Via Pietro Nenni, 6
07100 Sassari
Tel. 079 270464
<https://sites.google.com/site/rahp80/>

Consulenti di Redazione

Giancarlo Mazzocchi ed
Angelo Maggio

**Responsabile
Ufficio Acquisti**
Giusi Cunietti

Segretaria di Direzione
Maria Speranza Giola

Servizio Abbonamenti
Laura Cecchi

EDITORE

... il futuro ha il cuore antico  **MEDICAL SYSTEMS SpA**

Via Rio Torbido, 40
16165 Genova (Italy)
Tel. 010 83401 Numero Verde 800 801005 (senza prefisso);
Telefax 010/8340310- 809070.
Internet URL: <http://www.medicalsystems.it>

Stampa

Tipolitografia Nuova ATA
Via Gelasio Adamoli, 281 - Genova
Tel. 010 513120 - Fax 010 503320 - info@nuovaata.it - www.nuovaata.it

Registrazione Tribunale di Genova n. 34 del 31/7/1996
Iscrizione al Registro Nazionale della Stampa n° 2661 del 2 Settembre 1989
Iscrizione al Registro degli Operatori di Comunicazione (ROC) n° 1188

Finito di stampare: Luglio 2014
Sped. in Abb. Post. 45%

Pubblcazione protetta a norma di legge dall'Ufficio proprietà letteraria, artistica e scientifica della Presidenza del Consiglio dei Ministri, dedicata all'aggiornamento professionale continuo e riservata ai medici.

Caleidoscopio viene anche letto e rilanciato da:
"L'ECO DELLA STAMPA"
Via Compagnoni, 28 - Milano

*In caso di mancato recapito,
pregasi ritornare al mittente che pagherà la tassa dovuta.*



CALEIDO 229

€ 10,33