



Appropriatezza prescrittiva in Medicina di Laboratorio: dalla conoscenza scientifica alla pratica clinica

I test reflex.

L'esempio del TSH reflex e del PSA reflex

Federica D'Aurizio

Istituto di Patologia Clinica

Dipartimento di Medicina di Laboratorio

Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale – ASU FC

Udine, 26 Ottobre 2024

I test reflex.

L'esempio del TSH reflex e del PSA reflex

Agenda

- *Total Testing Process*
- *Appropriatezza in Medicina di Laboratorio*
- *Test Reflex*
- *Test Reflective*
- *Commenti interpretativi*

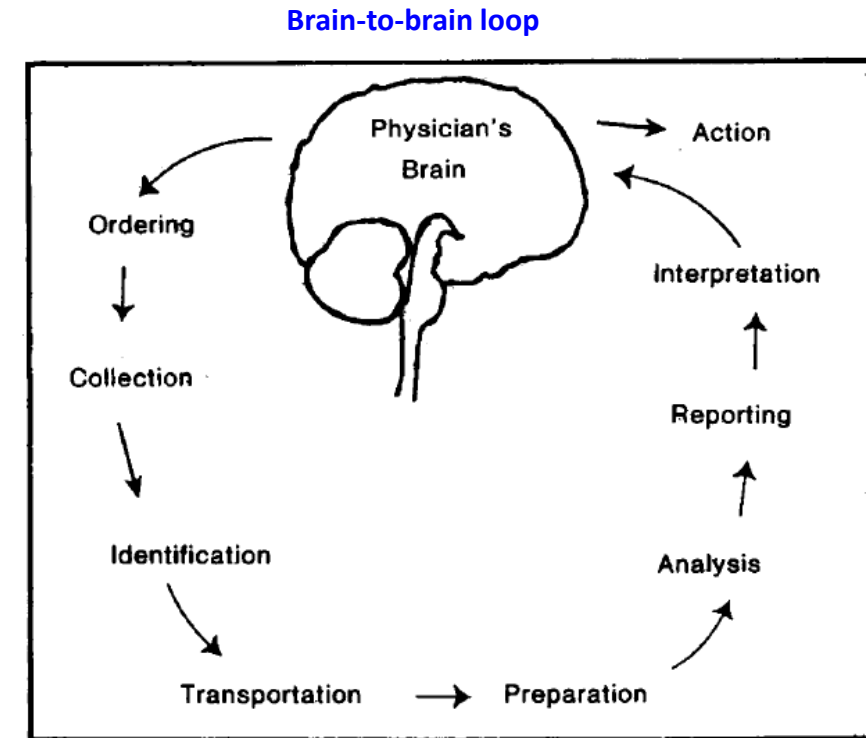
TOTAL TESTING PROCESS

Acting on Significant Laboratory Results

For what shall it profit a hospital, if its laboratory shall do the finest tests in the whole world, but the clinicians don't act on the important results?

The nine steps in the performance of any laboratory test include ordering, collection, identification (at several stages), transportation, separation (or preparation), analysis, reporting, interpretation, and action.¹ Unless the appropriate action occurs, it is as if the cycle had never begun and is, at the most, a tragedy and, at the least, a waste.

Several years ago, we coined the phrase "brain-to-brain turnaround time" in which we envisioned a loop such as is shown in the Figure.

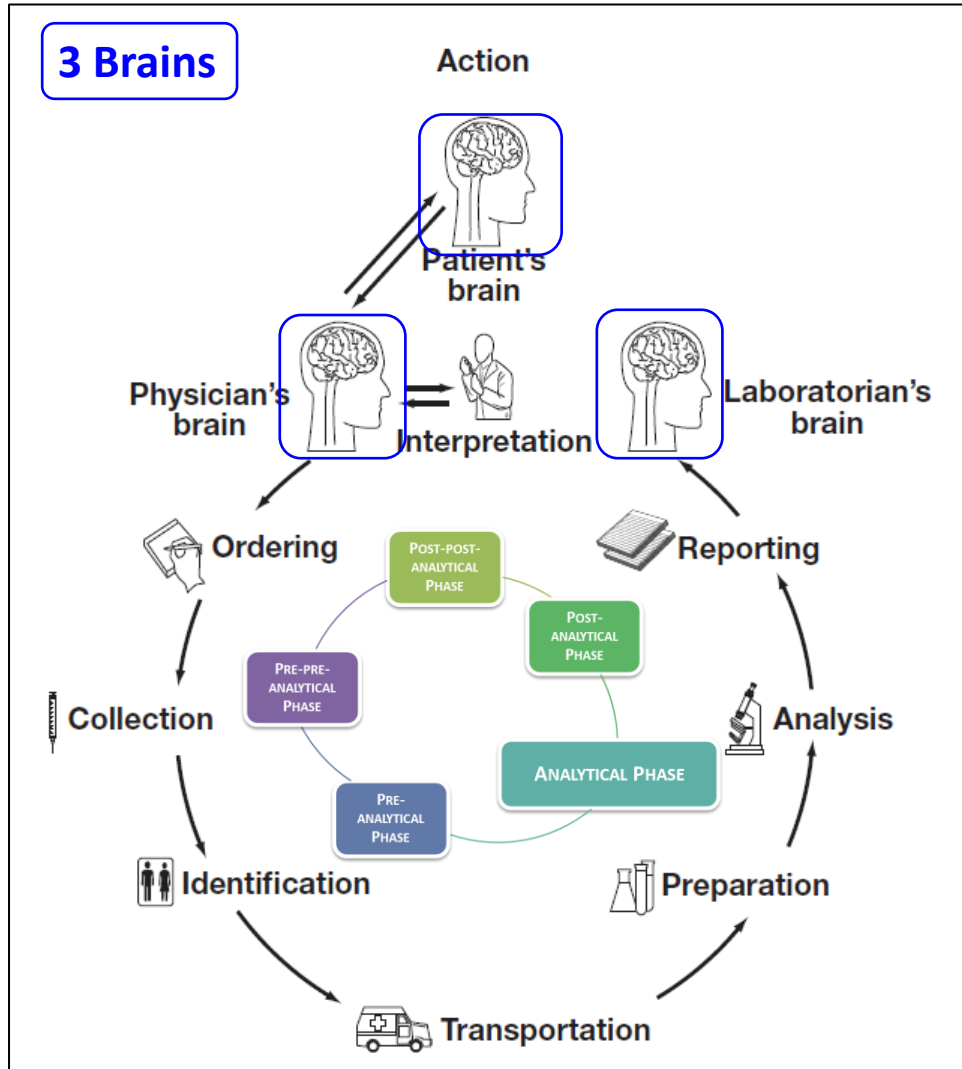


The nine steps in the performance of any laboratory test. The brain-to-brain turnaround time loop.

George D. Lundberg, MD, University of California

JAMA, May 1, 1981—Vol 245, No. 17

TOTAL TESTING PROCESS



Adattato da Plebani M et al, Am J Clin Pathol 2011

The Brain-to-Brain Loop Concept for Laboratory Testing 40 Years After Its Introduction

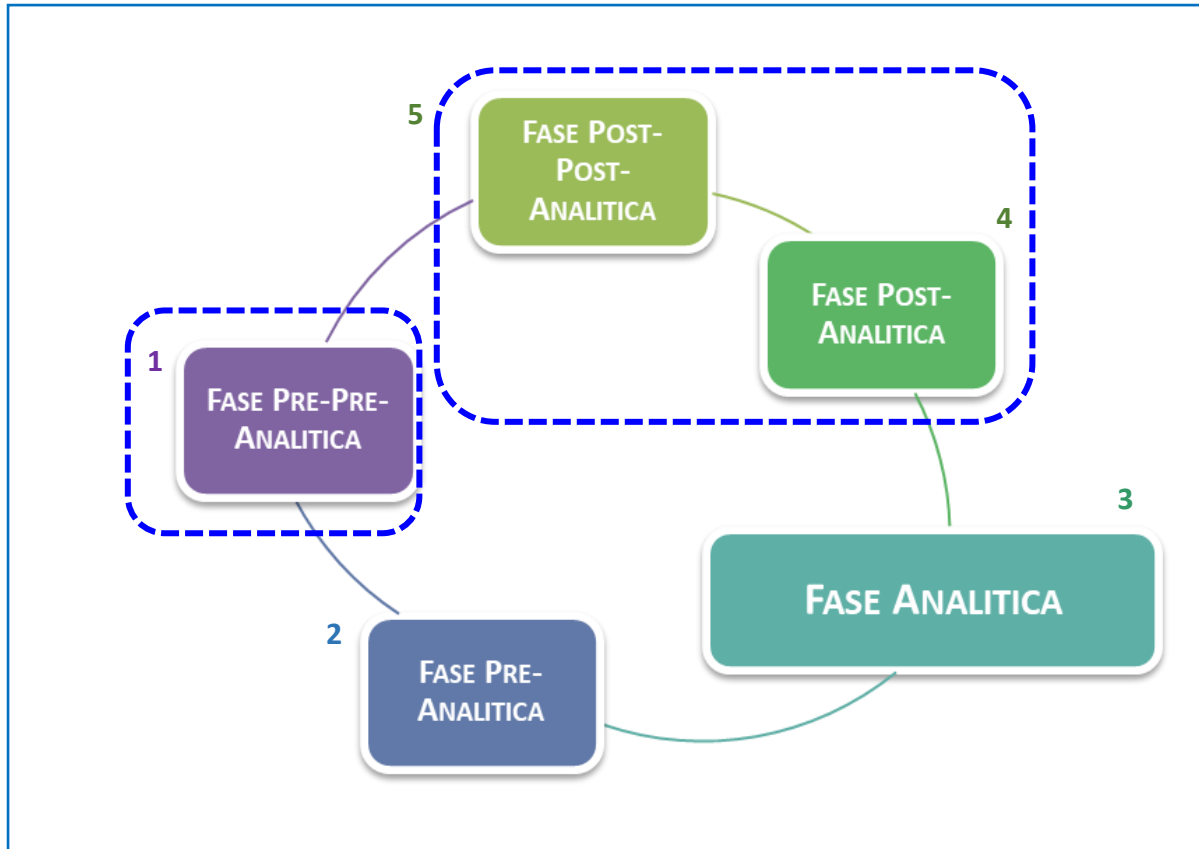
Mario Plebani, MD,¹ Michael Laposata, MD, PhD,² and George D. Lundberg, MD³

Key Words: Brain-to-brain loop; Laboratory test selection; Laboratory error; Error analysis; Error reduction; Decision making

Brain-to-brain loop (Total Testing Process): oltre al cervello del medico, sono presenti i **cervelli del laboratorio, del clinico e del paziente**, ad indicare il ruolo sempre più rilevante assunto dal laboratorio clinico e dal paziente nella gestione complessiva dell'esame di laboratorio.

Rilevante è il **mutamento della figura del paziente** sempre più informato e interessato a conoscere i vari aspetti dell'esame di laboratorio (es.: utilità, costo, tempo richiesto per l'accesso al servizio e per l'ottenimento dei risultati).

TOTAL TESTING PROCESS



Plebani M, Clin Chem Lab Med 2016

Il laboratorio si è progressivamente allargato dalla gestione della fase analitica alla sempre maggiore possibilità di governo delle fasi iniziali e finali del ciclo.

La qualità nella medicina di laboratorio dovrebbe essere definita come la garanzia che **ogni fase del processo di analisi** sia eseguita correttamente, assicurando così un puntuale processo decisionale e un'efficace assistenza al paziente.

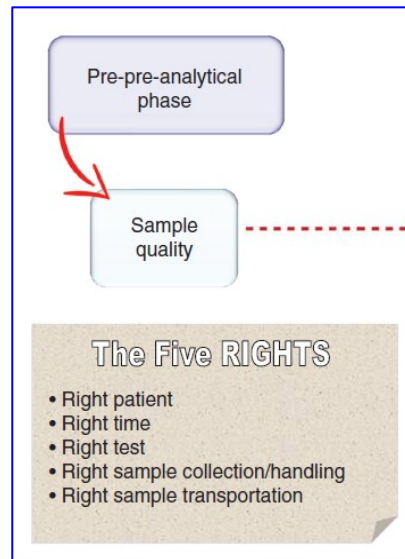
Il TTP rappresenta la migliore sintesi di descrizione pratica e di visione teorica della generazione dell'informazione in Medicina di Laboratorio.

APPROPRIATEZZA IN MEDICINA DI LABORATORIO

Definizioni di appropriatezza in medicina di laboratorio

Anno	Riferimento	Autore	Definizione
1975	12	Lundberg GD	Gli esami di laboratorio non dovrebbero essere mai richiesti senza avere prima formalizzato un piano su come utilizzare l'informazione che ne deriva
1996	13	College of American Pathologists	Il grado con il quale una particolare procedura, esame o servizio, è efficace, chiaramente indicato, non eccessivo, adeguato in quantità ed eseguito in regime ospedaliero, ambulatoriale, a domicilio o in altri ambiti indicati a rispondere ai bisogni dei pazienti
1998	14	Lundberg GD	Il reale motivo per richiedere un'analisi di laboratorio è migliorare gli esiti per il singolo paziente o per la salute pubblica
2003	15	Price CP	Un esame appropriato è quello per il quale il risultato fornisce una risposta ad un quesito, rendendo possibili una decisione e un'azione clinica conseguente
2013	16	Fryer AA	Una richiesta inappropriata è quella che non dovrebbe essere eseguita in quanto effettuata sul paziente sbagliato, al tempo sbagliato, con modalità sbagliata o per un esame sbagliato
2016	17	Plebani M	L'appropriatezza in medicina di laboratorio si fonda sul principio delle "5 cose giuste" da fare nelle diverse fasi dell'esame di laboratorio (dalla fase pre-pre-analitica e fino a quella post-post-analitica).

Il modello basato sulle «5 cose giuste» da fare in tutte le fasi del *total testing process*, evidenzia la necessità di **un'adeguata richiesta** nonché di **un'adeguata interpretazione** delle informazioni di laboratorio per garantire i giusti risultati per il paziente.



APPROPRIATEZZA IN MEDICINA DI LABORATORIO

Cause di inappropriatezza in medicina di laboratorio

Richiesta iniziale inappropriata



} **Appropriatezza prescrittiva**

Ripetizione inappropriata dell'esame

Raccolta/manipolazione del campione scorretta

Processo analitico scorretto

Validazione dati/refertazione scorretta

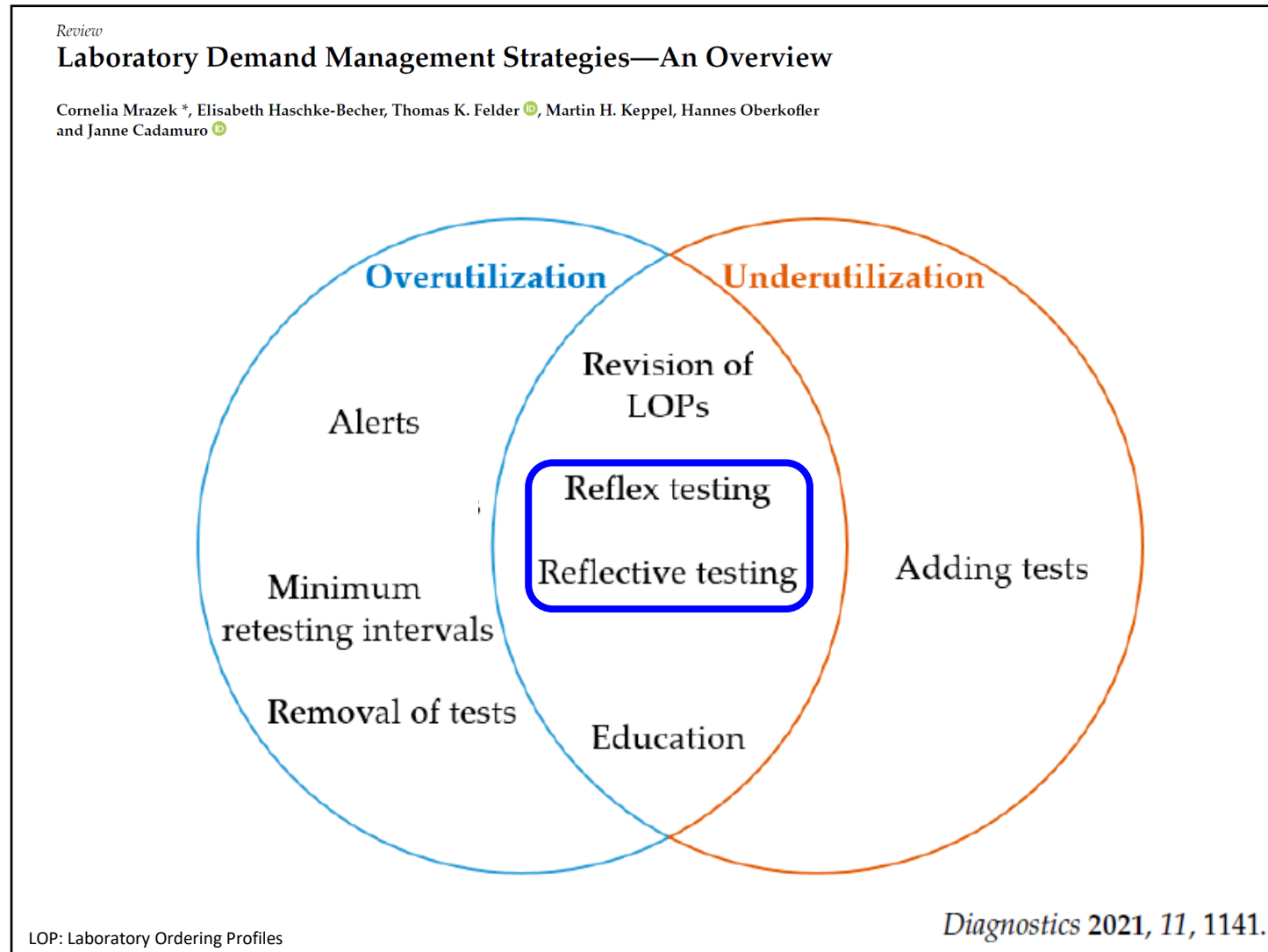
Comunicazione del referto scorretta/ritardata

Recepimento/interpretazione dell'informazione ritardati/errati

APPROPRIATEZZA IN MEDICINA DI LABORATORIO

L'inappropriatezza prescrittiva si può configurare come **sovra-prescrizione** (in caso di esami prescritti ma non necessari), ma anche come **sotto-prescrizione** (in caso di esami necessari ma non prescritti).

Nel primo caso rientrano gli **esami prescritti nonostante una probabilità a priori bassa**, quelli che non cambierebbero la gestione o le decisioni diagnostiche indipendentemente dal risultato e **quelli ripetuti inappropriatamente o con tempistica inappropriata**.



APPROPRIATEZZA IN MEDICINA DI LABORATORIO

TEST REFLEX

Il test riflesso consiste nell'aggiunta automatica di test secondo una regola prestabilita

Mrazek C et al., Diagnostics 2021



Grazie alla regola stabilita:

- Non è possibile saltare i test successivi (sottoutilizzo)
- Non è necessario prescrivere tutti i test contemporaneamente (sovrautilizzo)

APPROPRIATEZZA IN MEDICINA DI LABORATORIO

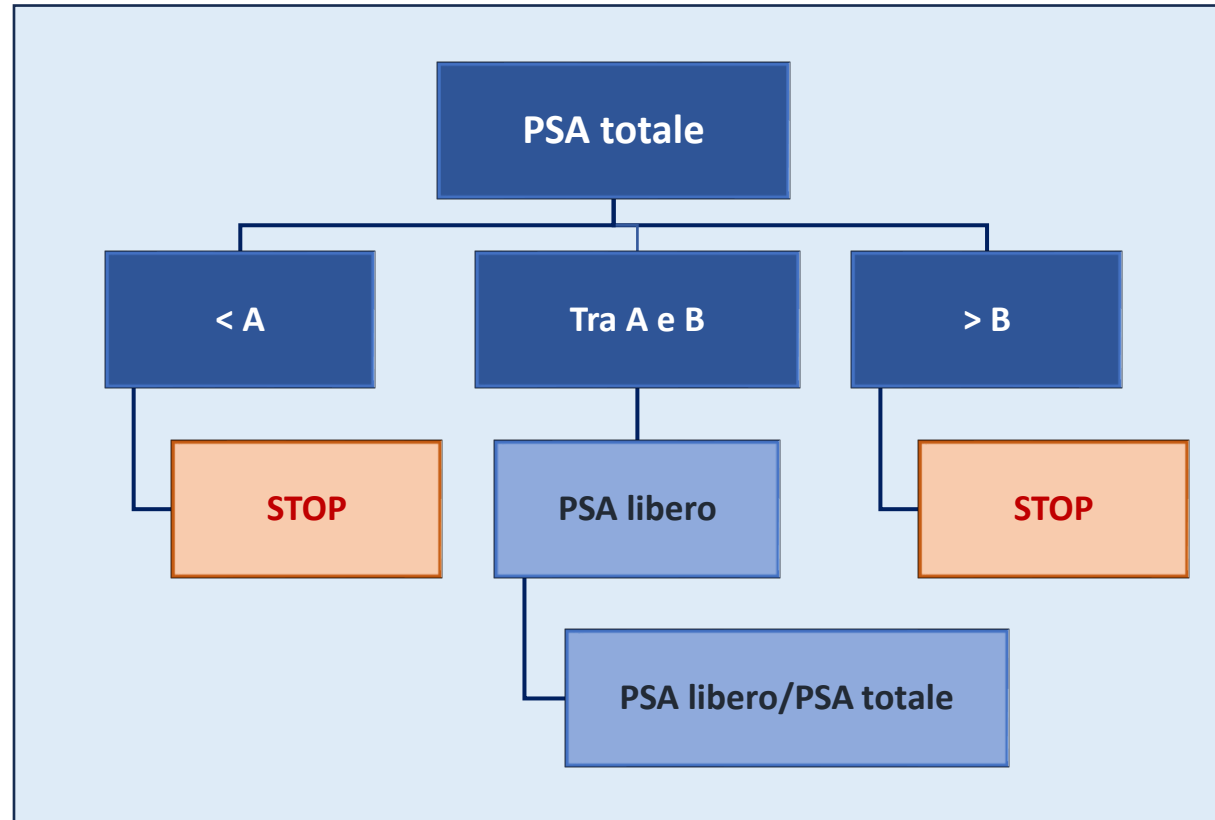
TEST REFLEX

L'utilizzo dei test riletti (*reflex testing*) è praticato in numerosi laboratori clinici come **strumento di appropriatezza**.

Gli esempi più noti sono quelli nella diagnostica delle patologie prostatiche per il PSA (**PSA reflex**) e delle patologie tiroidee per il TSH (**TSH reflex**) ma l'applicazione dei test reflex si estende a numerosi ambiti della Medicina di Laboratorio.

PSA REFLEX

Unico prelievo e
unico campione di sangue



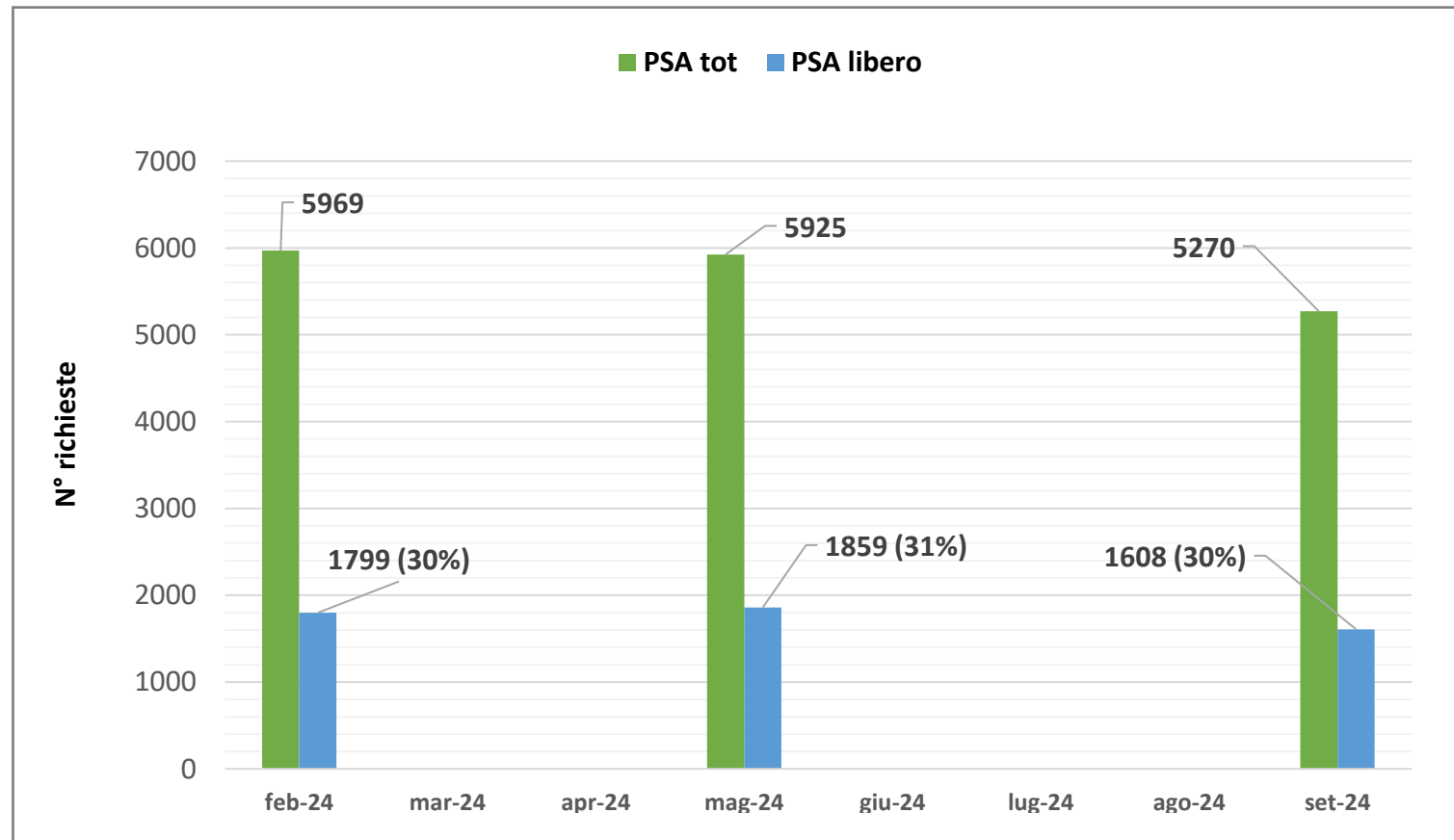
A: limite inferiore dell'intervallo stabilito

B: limite superiore dell'intervallo stabilito

AA.VV. Prostate Cancer Risk management programme. <https://www.gov.uk/guidance/prostatecancer-risk-management-programme-overview>

PSA REFLEX

Istituto di Patologia Clinica – ASU FC



Determinazione dell'antigene prostatico specifico per la diagnosi di adenocarcinoma della prostata: come ridurre i danni da sovradiagnosi e migliorare il processo decisionale

Simona Ferraro, Mauro Panteghini
*UOC Patologia Clinica, ASST Fatebenefratelli-Sacco, e Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche "Luigi Sacco",
Università degli Studi, Milano*

Ligandassay 26 (1) 2021

- «Negli ultimi due anni si è assistito a una **ridefinizione delle raccomandazioni relative alla diagnosi precoce di cancro della prostata**, finalizzata a ottimizzare il rapporto rischio/beneficio relativo all'utilizzo del dosaggio PSA e all'interpretazione dei suoi risultati ai fini dello screening della malattia e delle decisioni cliniche.
- **Stratificare il rischio a livello individuale sulla base dell'età e del valore di PSA** è stato considerato l'approccio più promettente per riequilibrare il rapporto rischio/beneficio, per raccomandare la biopsia solo ai pazienti a rischio di tumore avanzato e per promuovere la 'sorveglianza attiva' di tumori a basso grado di invasività.
- Ulteriori aspetti sono stati quelli di definire, sulla base del rischio individuale, **l'intervallo di tempo adeguato a ripetere la valutazione del PSA** nello stesso soggetto, e l'utilizzo del risultato di PSA nel percorso decisionale finalizzato a identificare i pazienti che possono verosimilmente beneficiare del trattamento.
- Gli studi longitudinali della durata di 10-15 anni hanno utilizzato risultati di PSA **derivati da metodi diversi**, da calibrazioni diverse e conseguenti **soglie decisionali** non sempre omogenee. È possibile concludere che questi limiti metodologici abbiano contribuito a creare un considerevole bias di classificazione tra i diversi studi».

Determinazione dell'antigene prostatico specifico per la diagnosi di adenocarcinoma della prostata: come ridurre i danni da sovradiagnosi e migliorare il processo decisionale

Simona Ferraro, Mauro Panteghini

UOC Patologia Clinica, ASST Fatebenefratelli-Sacco, e Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche "Luigi Sacco",
Università degli Studi, Milano

Ligandassay 26 (1) 2021

Tabella 1

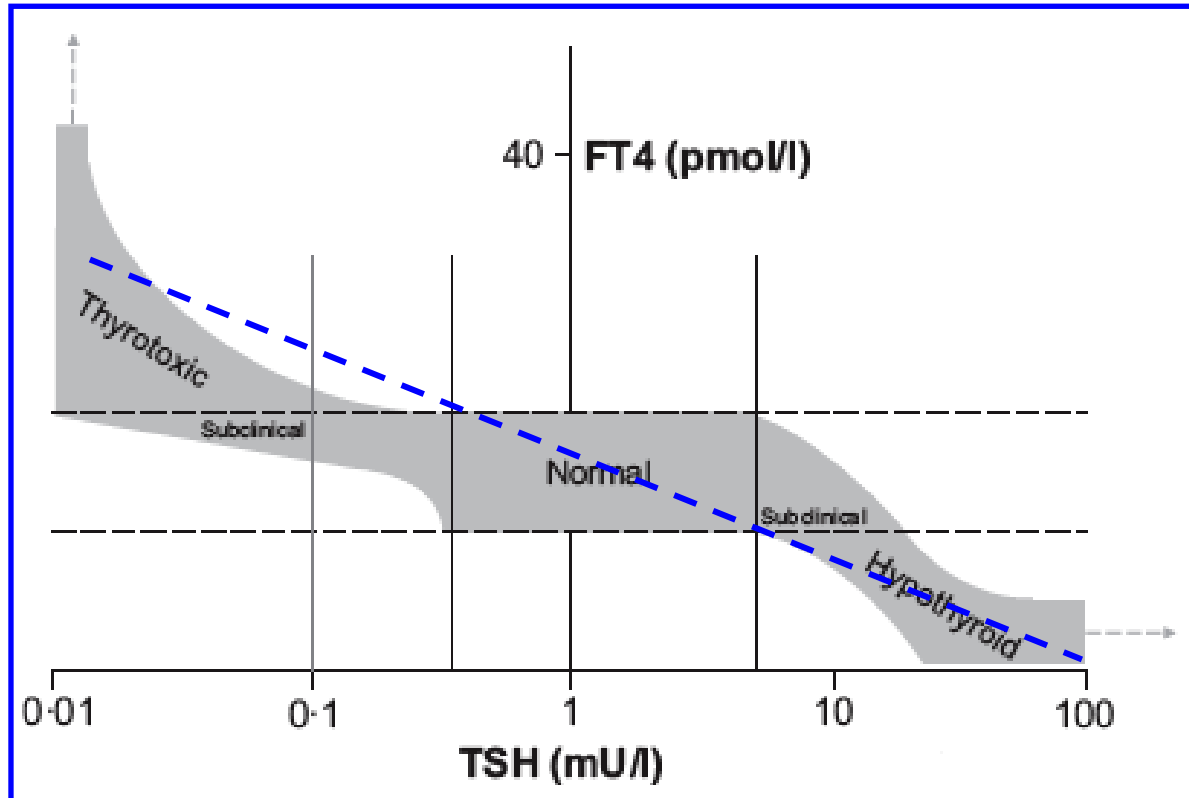
Sintesi delle raccomandazioni più recenti relative alla rivalutazione del dosaggio del PSA, basate su soglie di rischio definite per età e concentrazione di PSA.

Linea guida, anno	Età, anni	Concentrazione di PSA (µg/L) assunta come soglia di rischio	Intervallo di rivalutazione (anni)	Concentrazione di PSA (µg/L) assunta come livello decisionale per raccomandare la biopsia prostatica
Società Europea di Urologia, 2019 (4)	≥45	≥1,0	2-4	Non disponibile
		<1,0	Fino a 8	
US National Comprehensive Cancer Network, 2019 (17)	45-75	1,0-3,0	1-2	45-75 anni: >3,0
		<1,0	2-4	>75 anni: ≥4,0
Associazione Americana di Urologia, 2018 (3)	55-69	≥1,0	2	Non disponibile
		<1,0	4	
US Preventive Services Task Force, 2018 (5)	55-69	Nessuna	2-4	Non disponibile
American Cancer Society, 2010 (18)	Tutti	≥2,5	1	≥4,0 (tutti i pazienti a rischio intermedio)
		<2,5	2	

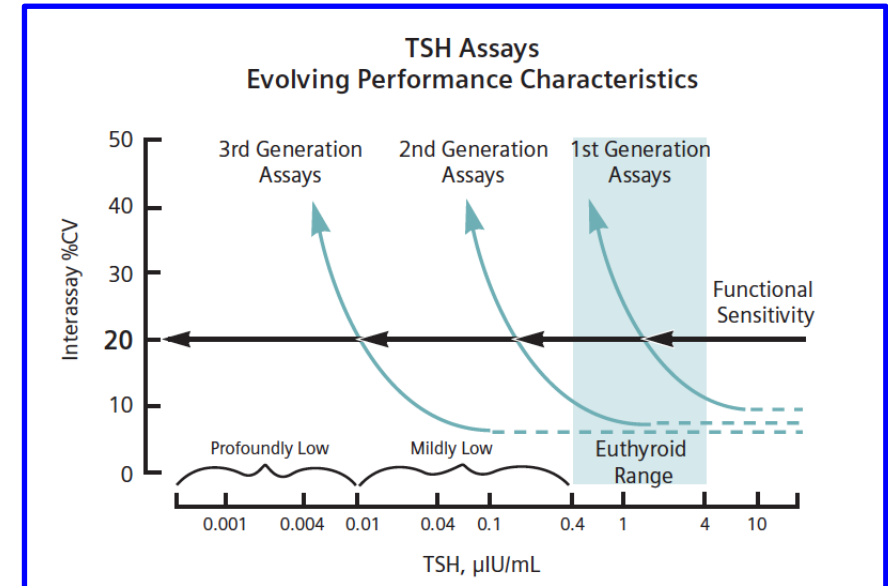
Risultati età-dipendenti

Risultati metodo-dipendenti

TSH REFLEX

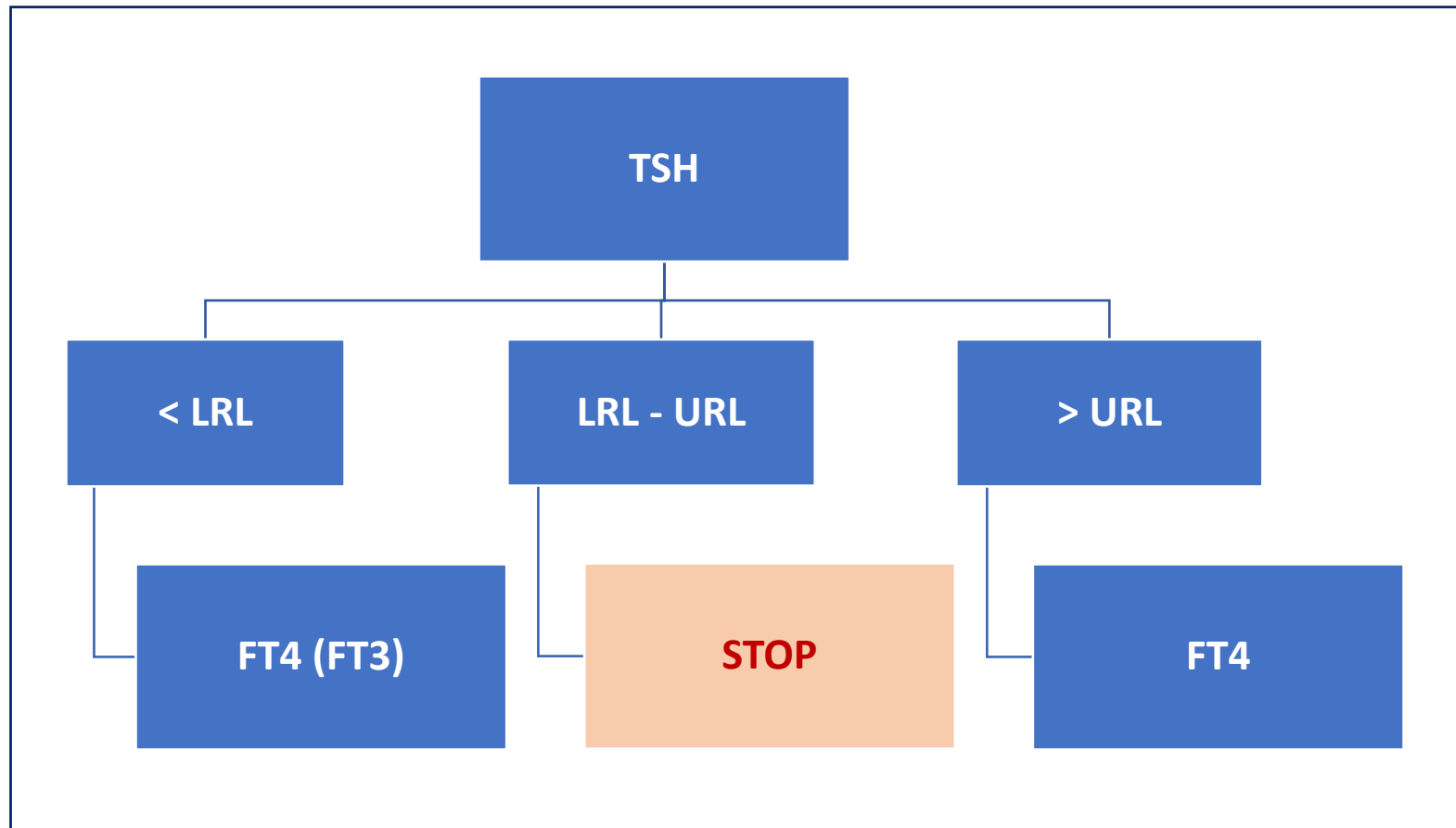


Relazione logaritmico-lineare inversa tra TSH e FT4 (Koulouri et al. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2013;27:745-762)



Profili di imprecisione per tre generazioni di TSH (Spencer et al, *J Clin Immunoassay* 1989; 12:82-9)

TSH REFLEX



LRL: Limite inferiore dell'intervallo di riferimento
URL: Limite superiore dell'intervallo di riferimento

**Unico prelievo e
unico campione di sangue**

LE TIREOPATIE

Epidemiologia delle tireopatie in Europa

Ipotiroidismo

Prevalenza: 1-2% popolazione generale
Incidenza: 700 casi/100.000 abitanti/anno

Iperitiroidismo

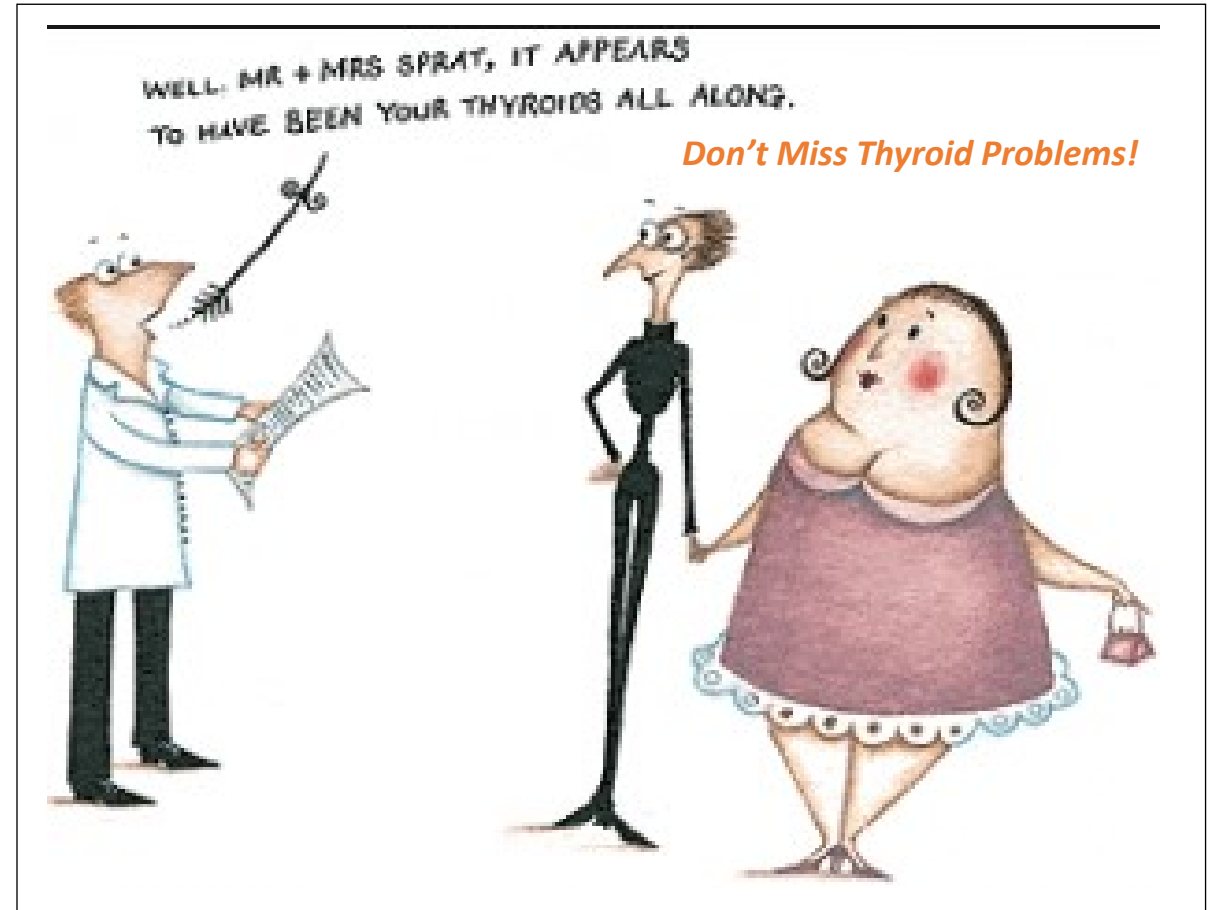
Prevalenza: 0,2-1,3% popolazione generale
Incidenza: 51 casi/100.000 abitanti/anno

Crafa A. et al, L'Endocrinologo. 2021;22:399-407

Prevalenza:

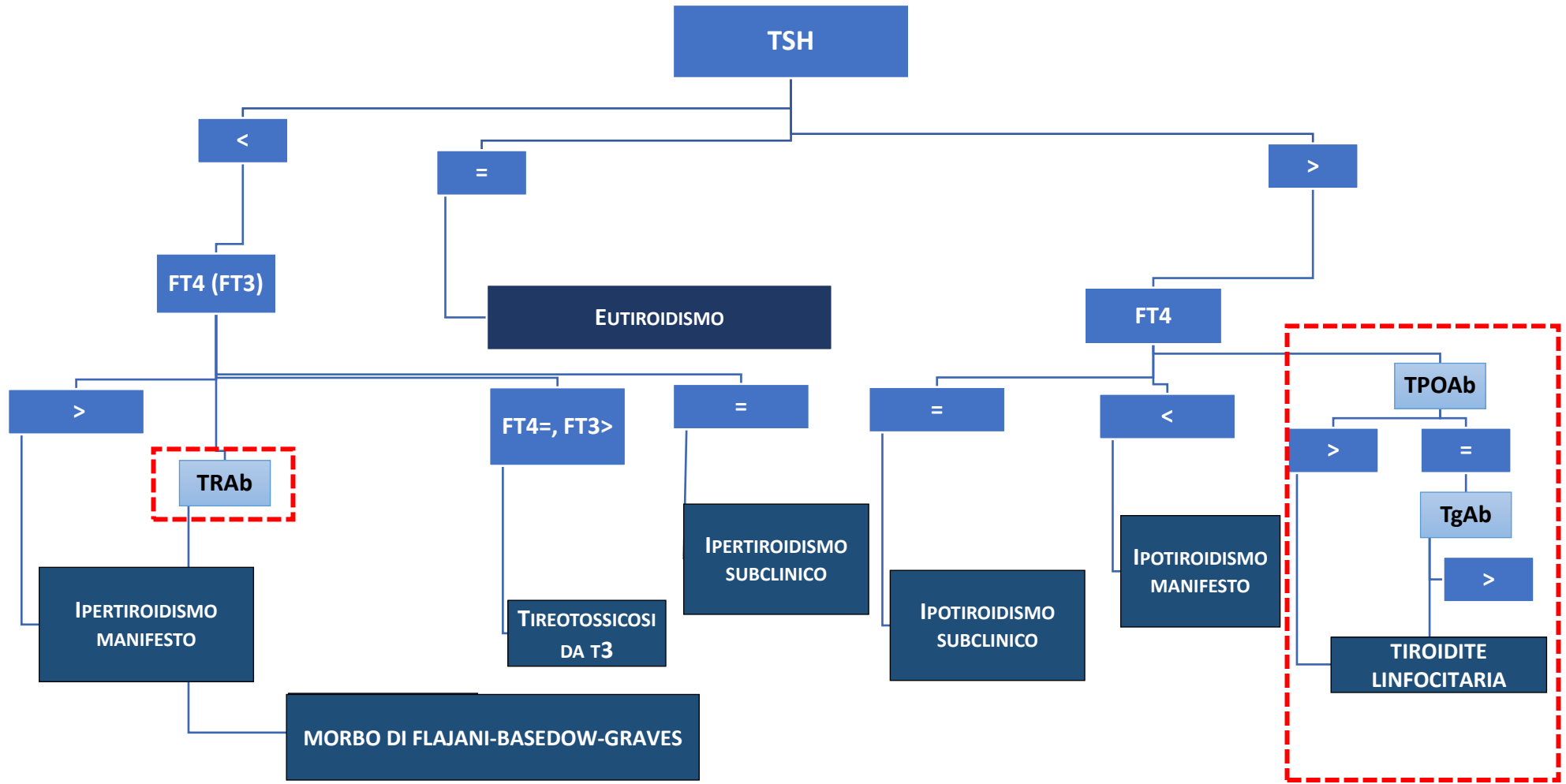
- Età
- Sesso
- Apporto di iodio

Test di funzionalità tiroidea



www.outsmarthyormones.com/2011/01/19/doctor-missing-thyroid-problem/

TSH REFLEX ESTESO



Editorial

Mario Plebani and Luca Giovanella

Reflex TSH strategy: the good, the bad and the ugly

TSH Reflex

- È indicato nello screening (ma attenzione!)
- È valido quando si applicano i limiti di reflex adatti alla “giusta” popolazione e al “giusto” contesto clinico
- È molto efficace nel diminuire l’esecuzione di F4 e FT3, inappropriati nello screening di tireopatie
- È poco appropriato nel sospetto di patologie dell’ipofisi (ipotiroidismo centrale), nella prima fase del trattamento con levotiroxina o nella *sick euthyroid syndrome*.



Pratiche a rischio d’inappropriatezza di cui medici e pazienti dovrebbero parlare

1	<p>Non sottoporre a screening soggetti asintomatici. Non richiedere un pannello esteso di esami di funzionalità tiroidea nel sospetto di una alterazione della funzione tiroidea; limitarsi al TSH o al TSH Reflex in tutti i casi in cui non sia controindicato. Non richiedere la determinazione dell’FT3 per il monitoraggio della terapia con levotiroxina nei pazienti con ipotiroidismo.</p> <p>Le prove disponibili al momento sono insufficienti per valutare il rapporto tra benefici e danni dello screening delle disfunzioni tiroidee negli adulti asintomatici. Pannelli estesi di esami di funzionalità tiroidea impiegati in ambito ospedaliero e, in particolare, ambulatoriale sono risultati meno efficaci ed efficienti di richieste mirate come il TSH o il TSH Reflex. Tuttavia questi due test non consentono di valutare pazienti come quelli con ipotiroidismo centrale, in situazioni di funzionalità tiroidea instabile, come la sick euthyroid syndrome e nella prima fase del trattamento con levotiroxina. Le poche linee guida che trattano la determinazione dell’FT3 nella terapia con levotiroxina raccomandano che non sia eseguita.</p>
---	---

1. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults. *Endocr Pract* 2012; 18:988-1028. DOI: 10.4158/EP12280.
2. LeFevre ML, U.S. Preventive Services Task Force Screening for thyroid disease: recommendation statement. *Ann Intern Med* 2015; 162: 641-50. DOI: 10.7326/M15-0483.
3. Plebani M, Giovanella L. Reflex TSH strategy: the good, the bad and the ugly. *Clin Chem Lab Med* 2019; 58:1-2. DOI: 10.1515/cclm-2019-0625.
4. Brenta G, Vaisman M, Sgarbi JA, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypothyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2013;57:265-91. DOI: 10.1590/s0004-27302013000400003
5. Thyroid disease: assessment and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2019 Nov 20. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng145> (ultimo accesso marzo 2024).

TEST REFLECTIVE

Il test «riflessivo» prevede l'aggiunta di test e/o commenti dopo che lo specialista di laboratorio ha interpretato i risultati in relazione alle informazioni cliniche disponibili.

Mrazek C et al., Diagnostics 2021

“The term reflective testing seems appropriate to describe the practice of adding on tests because it is discretionary and is based on the clinical judgement of a laboratory clinician in the interpretation of laboratory results”

J R Paterson, R Paterson

J Clin Pathol 2004;57:273-275.

COMMENTO INTERPRETATIVO: UNO STRUMENTO PER MIGLIORARE IL DIALOGO TRA CLINICI E LABORATORIO

- Evoluzione della conoscenza tecnologica e informatica
- Incremento dei carichi di lavoro per i clinici
- Minor tempo per la discussione inter-disciplinare



Minore familiarità del clinico con i test di laboratorio rispetto al passato e quindi a una maggiore necessità e richiesta di consulenza nell'interpretazione dei risultati.

Plebani M, CCA 2009

Diversi studi hanno dimostrato che **i commenti interpretativi sono uno strumento efficace** per migliorare l'accuratezza diagnostica, ridurre i test non necessari e risparmiare tempo e ulteriori test.

La **qualità interpretativa** dei commenti interpretativi, tuttavia, è una questione aperta.

I programmi di valutazione esterna di qualità sono già stati istituiti e sono riconosciuti come attività di sviluppo professionale continuo.

I commenti interpretativi possono essere «registrati» (sigle precostituite) o «liberi» (adattati al singolo caso).

Pant V et al, eJIFC 2022

Interpretative Commenting

Samuel Vasikaran

Clin Biochem Rev Vol 29 Suppl (i) August 2008

I risultati dei test di funzionalità tiroidea rappresentano uno dei settori in cui il laboratorio clinico mette in pratica il commento interpretativo.

What should be done when thyroid function tests do not make sense?

Mark Gurnell*, David J. Halsall† and V. Krishna Chatterjee*

Clinical Endocrinology (2011) 74, 673–678

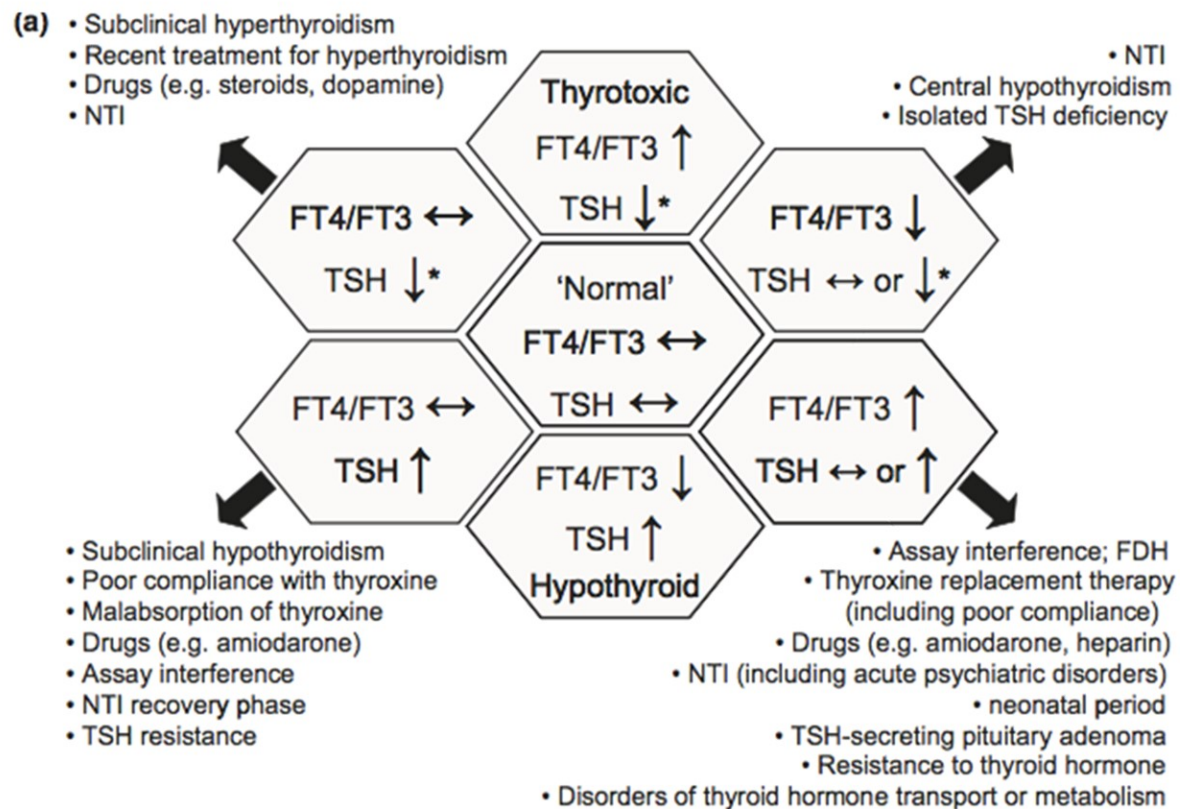
Pitfalls in the measurement and interpretation of thyroid function tests

Olympia Koulouri, David Halsall, Krishna Chatterjee, Mark Gurnell

Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 27 (2013) 745–762

Interpretative commenting in clinical chemistry with worked examples for thyroid function test reports

Samuel Vasikaran^{a,*}, Tze Ping Loh^b Practical Laboratory Medicine 26 (2021) e00243



Interpretative Commenting

Samuel Vasikaran

Clin Biochem Rev Vol 29 Suppl (i) August 2008



Interpretative commenting in clinical chemistry with worked examples for thyroid function test reports

Samuel Vasikaran^{a,*}, Tze Ping Loh^b *Practical Laboratory Medicine* 26 (2021) e00243

Clinical context is important in commenting and patient details need to be available and, if not, sought before commenting.



Table 4. Example 6.

Thyroid Function Tests

Free T4 14 pmol/L (10-23)

TSH > 5.90 mU/L (0.40-4.00)

The comment, depending on the context, could be:

Mild elevation of TSH may be found in patients with subclinical hypothyroidism or non-thyroidal illness. Thyroid antibody testing may be useful in subclinical hypothyroidism.

or

Elevated TSH suggests inadequate thyroid hormone replacement if the dose has not been changed for at least 6 weeks and the patient has been taking the medication regularly. Suggest review of thyroid hormone treatment and repeat TFTs in 2-3 months.

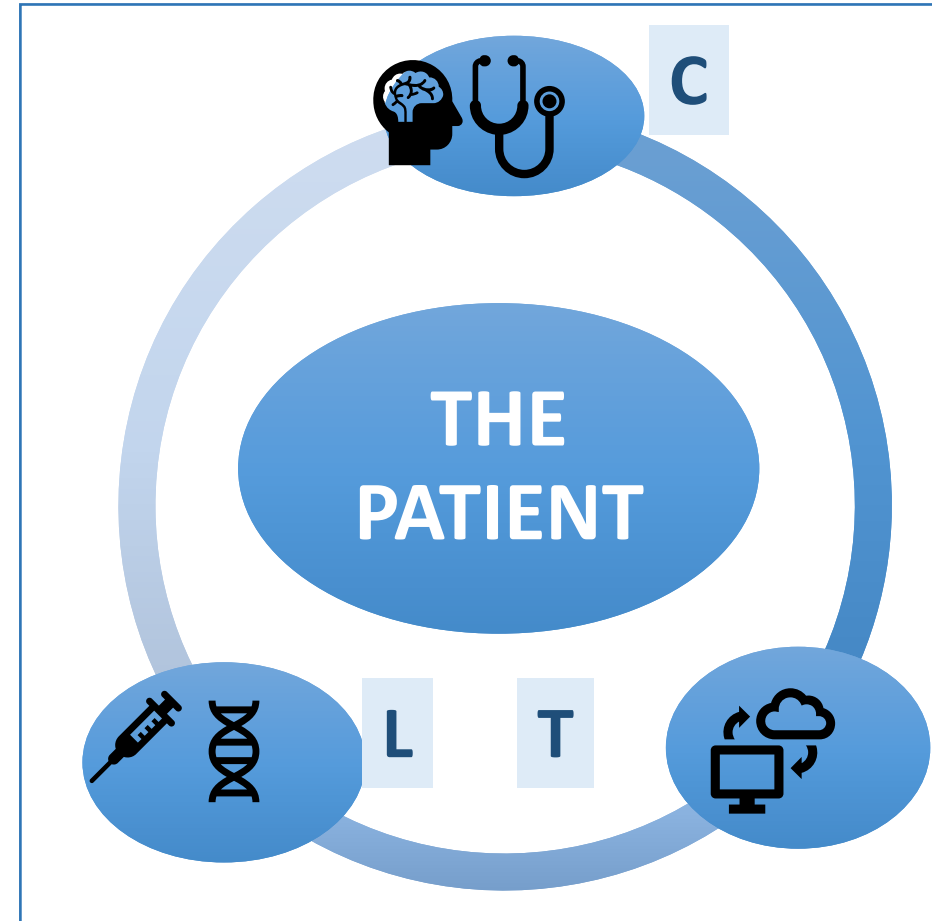
[Contesto del commento interpretativo](#)

TAKE HOME MESSAGE

C - Il clinico deve fornire al laboratorio una richiesta contenente le informazioni cliniche del paziente.


L - Il personale di laboratorio dovrebbe informare i clinici sulle limitazioni analitiche e sulle interferenze dei test e fornire loro intervalli di riferimento appropriati per l'armonizzazione tra diversi tipi di metodi disponibili in commercio (*Clinical Laboratory Stewardship*).

T - Le innovazioni tecnologiche dovrebbero soddisfare le esigenze di un'assistenza sanitaria all'avanguardia.





 **ASU FC**
Azienda sanitaria
universitaria
Friuli Centrale

 REGIONE AUTONOMA FRIULI VENEZIA GIULIA

Istituto di Patologia Clinica
Dipartimento di Medicina di Laboratorio
Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale (ASU FC)