



**Servizio
Sanitario
della
Toscana**

Indicazioni per l'appropriatezza prescrittiva



Dipartimento Interaziendale di Area Vasta Nord Ovest:
MEDICINA DI LABORATORIO

INDICAZIONI PER L'APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA

*Simona Barnini** , Laura Caponi** , Roberto Diodati* , Antonello Di Paolo** , Marcello Fiorini* ,
Maria Franzini** , Rossella Grazzini* , Stefania Lombardi* , Fabrizio Maggi** , Lucia Malloggi** ,
Romano Mattei* , Maria Rita Metelli** , Giovanna Antonella Moscato** , Giovanni Pellegrini** ,
Lucia Ruocco** , Maria Rita Sessa***

**"A nome del Gruppo di lavoro: Appropriatezza prescrittiva ed organizzativa della struttura
diagnostico-assistenziale del Dipartimento Interaziendale di Area Vasta Nord Ovest"**

* Azienda Sanitaria USL Toscana Nord-Ovest

** Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana



Servizio
Sanitario
della
Toscana

Indicazioni per l'appropriatezza prescrittiva



Guida per una “corretta” lettura del documento

Il 3 novembre 2015, nell'ambito della Programmazione dell'attività di Area Vasta è stato formalizzato un Gruppo di lavoro sul tema dell'Appropriatezza prescrittiva, costituito dai professionisti di Medicina di laboratorio dell'Area Vasta Nord-Ovest (dirigenti medici e biologi) che ha prodotto un documento finale dal titolo:

“Indicazioni per l'appropriatezza prescrittiva”

Tale elaborato costituisce la revisione e l'ampliamento del documento già redatto nel 2013 da parte del Tavolo Tecnico dell'Area Vasta Nord-Ovest.

A differenza del precedente documento gli argomenti trattati sono stati suddivisi per “settore diagnostico” e non per “tipologia di regola”.

Nella parte introduttiva di tale documento vengono elencate le principali definizioni delle regole che definiscono i “comportamenti da evitare” nella prescrizione degli accertamenti diagnostici.

Nei paragrafi successivi, per ciascun settore analitico, vengono enunciate le Raccomandazioni e le Linee Guida che definiscono i criteri per prescrivere accertamenti diagnostici, ampiamente condivisi a livello internazionale sulla base dei principi della best practice della Medicina di Laboratorio e le prove di efficacia (EBLM).

All'interno di ciascun settore vengono presi in considerazione anche i principali esami per i quali, più comunemente, si registrano prescrizioni “inappropriate”, indicando le relative regole da applicare nelle prescrizioni a scopo diagnostico.

Il documento non costituisce quindi un trattato esaustivo di Medicina di Laboratorio, non ha lo scopo di “erudire” ma semplicemente quello di fornire le indicazioni necessarie, ai medici prescrittori, per richiedere gli esami “giusti” in grado di fornire un “valore aggiunto” nella condotta clinico/diagnostica/terapeutica, privilegiando nelle varie scelte gli esami e i metodi con maggiore sensibilità, specificità, accuratezza.

**Il Coordinatore del Gruppo
Giovanni Pellegrini**



**Servizio
Sanitario
della
Toscana**

Indicazioni per l'appropriatezza prescrittiva



INDICE

1. INTRODUZIONE.....	3
2. DEFINIZIONI.....	5
3. ESAMI PREOPERATORI	6
4. BIOCHIMICA CLINICA	9
5. PROTEINE PLASMATICHE	14
6. BIOMARCATORI DI NEOPLASIA	20
7. APPROPRIATEZZA DEL MONITORAGGIO TERAPEUTICO DEI FARMACI.....	26
8. IL LABORATORIO NELLE PATOLOGIE TIROIDEE	31
9. IL LABORATORIO IN ALCUNE PATOLOGIE AUTOIMMUNI	33
10. DIAGNOSTICA COAGULATIVA	45
11. SIEROIMMUNOLOGIA.....	48
12. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI	59



Indicazioni per l'appropriatezza prescrittiva



1. INTRODUZIONE

L'appropriatezza e il suo concetto opposto l'inappropriatezza di un test di laboratorio non possono essere definite in termini assoluti e generali ma dipendono dal contesto, dal tempo e dalle modalità con cui sono richiesti gli accertamenti diagnostici. Gli strumenti per raggiungere gli obiettivi di appropriatezza prescrittiva sono identificabili in percorsi formativi condivisi tra i Clinici e i Patologi Clinici ed allo sviluppo di supporti informatici che aiutino, secondo modalità obiettive e semplici, a seguire il percorso diagnostico più appropriato.

La definizione di appropriatezza più completa e condivisibile sembra essere quella contenuta in "Learn Organization" ed espressa dal "USA Medicine Institute": l'esame è appropriato quando "il test ha la capacità di modificare l'outcome (cioè l'esito) o la decisione medica ed è coerente con le conoscenze mediche correnti". In questa ultima definizione sono contenuti quattro concetti fondamentali, riassumibili in: fare le cose giuste, nel modo migliore, al momento giusto, a chi ne ha bisogno.

Fare gli esami giusti vuol dire scegliere i test che sono in grado di modificare la condotta clinico/diagnostica/terapeutica; in questo impegno la compartecipazione e la consulenza del laboratorista è determinante e i mezzi oggettivi a sua disposizione sono contenuti nell'EBLM.

Fare gli esami nel modo migliore implica la selezione delle metodiche e dei sistemi analitici più idonei, privilegiando nella valutazione sensibilità, specificità, accuratezza, minimizzazione del grado di incertezza, affidabilità, timing, produttività; queste capacità di giudizio e scelta, insieme all'utilizzo delle tecniche clinico-statistiche contenute nella pratica della metanalisi, fanno parte del bagaglio di base degli studi del laboratorista e trovano applicazione nelle scelte strategiche e di qualità.

Fare gli esami al momento giusto significa applicare due concetti fondamentali: primo, la finestra diagnostica idonea, intesa come scelta della tempistica in cui è possibile correlare il test utile con l'evoluzione fisiopatologica; secondo, il TAT (Turn Around Time), inteso come il tempo che intercorre tra il prelievo del campione biologico e la comunicazione della risposta in maniera da rendere l'esame "clanicamente utile".

Fare gli esami a chi ne ha bisogno contiene in sé il concetto di efficienza; gli esami devono essere effettuati tenendo conto di due attributi: la finalità e/o plausibilità e l'utilizzo ottimale delle risorse; esami inutili eseguiti a chi non ha bisogno distolgono risorse per chi ne ha realmente necessità.



Indicazioni per l'appropriatezza prescrittiva



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

Un esame di Laboratorio deve essere prescritto per rispondere ad un preciso quesito clinico, chiaramente riportato nella richiesta, sia essa informatica che cartacea, da parte del medico richiedente.

Le prestazioni richieste devono seguire i principi della best practice della Medicina di Laboratorio, si devono basare sulle prove di efficacia (EBLM) ed è indispensabile l'interazione tra Medico prescrittore, Clinico e Patologo Clinico.

La classificazione degli esami, che in passato si è basata sull'utilizzazione di ampi profili di test rispetto al sospetto diagnostico o alla patologia in corso, è stata ridimensionata dai più recenti criteri di appropriatezza. L'utilizzo di protocolli definiti a priori spesso comportava l'esecuzione di esami ridondanti o inutili e quindi spreco di energie e di risorse. I "nuovi" profili diagnostici devono contenere un numero minimo ed indispensabile di prestazioni attinenti al quesito diagnostico secondo l'approccio del CASE MANAGEMENT.



Servizio
Sanitario
della
Toscana

Indicazioni per l'appropriatezza prescrittiva



2. DEFINIZIONI

Reflex test (o test riflessi):

Si considerano test da effettuare a cascata secondo algoritmi clinicamente validati in conseguenza del risultato ottenuto dal test iniziale.

Test ridondanti:

Si definisce "ridondanza"

- ✓ - la ripetizione di un esame entro un tempo più breve di quello necessario a valutare una differenza critica
- ✓ - la ripetizione di un esame il cui esito precedente ha esaurito il potere informativo
- ✓ - la ripetizione di un esame con esito immutabile nel tempo

Test inappropriati:

Non vi è un consenso su quali siano i criteri e/o la procedura da raccomandare per valutare l'appropriatezza di un test di laboratorio (1-3). Il tavolo tecnico ha preferito un approccio pratico per giudicare l'inappropriatezza di un test di laboratorio, valutando la sua eventuale non aderenza a linee guida o raccomandazioni o algoritmi diagnostici di comprovata e condivisa efficacia.

ESAMI ATTUALMENTE OBSOLETI

Per definizione, un esame di laboratorio è da considerarsi obsoleto quando non è più utile a fini diagnostici ed è stato sostituito da test più specifici e/o sensibili:

- Clearance dell'urea
- CK-MB misurata come inibizione di attività dell'enzima
- Conta di Addis
- Esame chimico fisico delle feci
- Estriolo (come test singolo)
- Fosfatasi Acida totale e prostatica
- Prove emogeniche
- Prodotti di degradazione del fibrinogeno
- Reazione di Wasserman
- Reazione di Waaler Rose
- Reazione di Weil Felix
- Titolo antistafilolisinico
- α -1-glicoproteina acida(4).
- Numero di Dibucaina (eliminata anche nel nomenclatore)
- HBDH (idrossibutirricodeidrogenasi)
- Idrossiprolina
- Test di Nordin



Servizio
Sanitario
della
Toscana

Indicazioni per l'appropriatezza prescrittiva



3. ESAMI PREOPERATORI

Da una parte tenendo conto della letteratura nazionale, con particolare riferimento alle linee guida della ASSR (5), della Società Italiana di Trombosi ed Emostasi (6), e della letteratura internazionale disponibili (7-11), dall'altra prendendo atto di prassi ormai consolidate e condivise già applicate a livello delle realtà locali dell'Area Vasta (AV), la commissione tecnica ritiene che la definizione di un pannello di esami da utilizzare in regime di preospedalizzazione debba essere articolata in base alla complessità del tipo di intervento chirurgico, al tipo di anestesia utilizzata, all'età e allo stato fisico del paziente.

Tenendo conto di questa premessa, si propone il seguente profilo appropriato di esami ematochimici in regime di preospedalizzazione riportato nella Tabella 1.

Tabella 1. Profilo minimo di esami ematochimici in regime di preospedalizzazione

TIPO di ANESTESIA	CLASSE di ETA'	ESAMI EMATOCHIMICI
<i>Loco-regionale</i>	Neonati	Emocromo, PT, aPTT
	Adulti < 40	Emocromo, PT, aPTT
	Adulti 41-59	Emocromo, PT, aPTT, glicemia
	Adulti >60	Emocromo, PT, aPTT, glicemia, creatininemia
<i>Generale</i>	Neonati	Emocromo, PT, aPTT
	Adulti <40	Emocromo, PT, aPTT
	Adulti 41-59	Emocromo, PT, aPTT, glicemia, creatininemia
	Adulti > 60 (5)	Emocromo, PT, aPTT, glicemia, creatininemia, sodiemia, potassiemia

Questo profilo può essere modificato o integrato a seconda delle valutazioni di carattere clinico-anamnestico e di esigenze specifiche, con esplicita motivazione da parte dello specialista richiedente, mediante compilazione di un modulo simile all'allegato 1, ovvero utilizzando sistemi informatici che prevedono l'identificazione mediante user ID e password dei soli professionisti clinici abilitati.



Servizio
Sanitario
della
Toscana

Indicazioni per l'appropriatezza prescrittiva



Nella chirurgia a basso rischio e quando la perdita ematica attesa sia minima evitare di richiedere **esami di laboratorio pre-operatori** nei pazienti che non presentano malattie sistemiche (classificazione del paziente: ASA I e ASA II) (12).

In particolare per quanto riguarda gli **esami relativi alla coagulazione** l'integrazione del pannello proposto in Tabella 1 deve essere preceduto da un'approfondita anamnesi familiare, personale e farmacologica, per la valutazione del rischio emorragico (13).

Sia negli adulti che nei bambini sono sconsigliati come esami di screening il tempo di emorragia, la determinazione del fibrinogeno (in caso di PT e aPTT ratio normali), il test di aggregazione piastrinica, l'esecuzione della tromboelastografia e del test di funzionalità piastrinica PFA100 (6).

Inoltre, per i pazienti in terapia con gli anticoagulanti diretti, laddove sia necessaria la *misura del dosaggio dei DOAC/NOAC*, non è appropriata l'esecuzione di PT e aPTT, bensì i dosaggi coagulativi del singolo farmaco (14); in particolare, al momento, il test deve essere refertato in ng/ml senza fornire range di riferimento; infatti per la variabilità biologica interindividuale estremamente elevata, non sono disponibili in letteratura allo stato attuale limiti di riferimento validati.

Con riferimento alla suddetta tabella, l'esperienza di questa AV indica che alcuni esami, non inseriti nella Tabella 1, sono richiesti con relativa frequenza in aggiunta a quelli indicati, da reparti ospedalieri non specialistici, in particolare la creatinfosfochinasi (CK) e la alanina amino transferasi (ALT). Inoltre la sodiemia e la potassiemia sono richieste in tutti i soggetti, non solo in coloro che hanno un'età maggiore di 60 anni come indicato nella Tabella 1.

La **Creatinfosfochinasi (CK)** è in genere richiesta nel setting preoperatorio come possibile marcatore di ipertermia maligna (IM) (15). L'IM è un'affezione genetica della muscolatura striata che si manifesta clinicamente con un grave quadro di catabolismo muscolare, quando i soggetti predisposti vengono esposti ad alcuni farmaci anestetici e/o ai miorellassanti depolarizzanti (15,16). L'IM è una complicanza rara di un intervento chirurgico con una incidenza che varia da 1:5000 a 1:50000-1:100000 nel mondo (16). In Italia, in indagini effettuate in Emilia-Romagna, Piemonte e Toscana sono state riportate incidenze oscillanti fra 1:53.000 e 1:178.000 (15). Nessun esame ematochimico di routine fornisce informazioni sulla suscettibilità alla IM (15,16). Il test attualmente utilizzato per la diagnosi di suscettibilità alla IM è il test di contrattura in vitro dopo esposizione di tessuto muscolare ad alotano e caffeina (15,16). Tuttavia, l'esecuzione del test richiede una biopsia muscolare. Pertanto, questo test è indicato solo per soggetti selezionati e viene eseguito in centri specializzati secondo un protocollo standardizzato a livello europeo (17). Il dosaggio della CK non è da considerare un esame da utilizzare per lo screening della IM nella popolazione generale. Tuttavia, secondo le



Servizio
Sanitario
della
Toscana

Indicazioni per l'appropriatezza prescrittiva



linee guida del Gruppo di Studio SIAARTI (15), la sua determinazione può essere raccomandabile prima di un'anestesia generale in soggetti a rischio, evidenziabili dai dati anamnestici e clinici, in quanto valori costantemente elevati di tale enzima possono costituire un indice di alterazioni muscolari misconosciute di vario tipo, fra cui anche quelle correlate alla IM (15).

L'alanina amino transferasi (ALT) non è un indice di funzionalità epatica, ma piuttosto di danno cellulare. L'ALT è contenuta quasi esclusivamente nei microsomi citoplasmatici del fegato, ma è presente anche nel miocardio, nel muscolo scheletrico, nel rene, nel pancreas e nella milza (18). Per questo motivo può essere considerato un indice di danno epatico, anche se non del tutto specifico. Questo test di laboratorio potrebbe quindi essere appropriato nei pazienti giudicati a rischio di danno epatico. Tuttavia il rischio di complicanze durante un intervento chirurgico in pazienti con malattia epatica dipende soprattutto dalla gravità della malattia e dalla presenza di disturbi della coagulazione, della funzione renale e dei disturbi elettrolitici (19), per cui il dosaggio della ALT non risulta indicato come screening in tutti i soggetti sottoposti ad intervento chirurgico.

È ben noto che la presenza di **alterazioni del bilancio idrico e salino** può essere causa di complicanze ed esiti avversi, anche gravi, di interventi chirurgici (20). La richiesta della valutazione del sodio e del potassio nel siero può essere quindi considerata appropriata in pazienti, anche con età inferiore a 60 anni, che sono a rischio per disturbi del bilancio idrosalino (come nel caso di insufficienza renale, iperaldosteronismo, terapia prolungata con dosi massimali di diuretici, somministrazione prolungata di steroidi ad azione mineralcorticoide, terapia con farmaci digitalici, ecc.).

È altresì ben noto che un paziente che deve essere sottoposto ad un intervento chirurgico è sempre da considerare ad elevato **rischio per eventi cardiaci**, anche gravi (morte cardiaca, infarto del miocardio non fatale ed arresto cardiaco non fatale) (8,9). Dati della letteratura riportano, per pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia non cardiaca che vanno incontro a un infarto miocardico intra- o peri-operatorio, una mortalità del 15-25%, mentre pazienti che presentano un arresto cardiaco durante l'intervento hanno una mortalità del 65% (8). Ne risulta che il rischio cardiaco deve essere valutato attentamente in tutti i pazienti che devono essere sottoposti ad un intervento chirurgico (8,9). La Task Force congiunta della Società Europea di Cardiologia e della Società Europea di Anestesiologia raccomandano che l'esame di un biomarcatore, come il BNP o NT-proBNP (10), non è indicato nello screening preoperatorio (raccomandazione classe III, livello C), mentre il dosaggio di questi biomarcatori è indicato nei pazienti ad alto rischio (raccomandazione classe IIa, livello B) (9).

4. BIOCHIMICA CLINICA

EMOGLOBINA GLICATA

La misura dell'**emoglobina glicata HbA1c** riflette la concentrazione media dei livelli circolanti di glucosio nell'arco degli ultimi 2-3 mesi (21). D'altra parte, sono generalmente necessari circa 3-6 mesi ad un paziente diabetico di nuova diagnosi per cambiare il proprio stile di vita e/o raggiungere uno stabile regime terapeutico (22). Per tale motivo, non sembra appropriato ripetere il dosaggio HbA1c prima dei 6 mesi in un paziente stabile e di 3 mesi in un paziente di nuova diagnosi o con un regime terapeutico instabile. È ben noto che il dosaggio della HbA1c presenta alcune limitazioni, soprattutto se sono presenti varianti emoglobiniche, soggette ad interferire con i metodi di dosaggio in HPLC oppure condizioni che causano una ridotta sopravvivenza degli eritrociti o situazioni in cui i valori di emoglobina sono particolarmente bassi (21); in questi casi il dosaggio fruttosamina può essere considerato più appropriato.

ELETTROFORESI

Riguardo la richiesta di esami pre-contrastografici occorre rilevare che non è appropriato eseguire di routine l'**elettroforesi delle proteine sieriche** in tutti i pazienti prima di esami con mezzo di contrasto (23,24). Si deve sottolineare che non esiste alcuna normativa vigente che ponga vincoli in tal senso, mentre esiste il parere contrario congiunto sull'esecuzione dell'esame da parte delle Società Scientifiche Nazionali di Medicina di Laboratorio e di Radiologia (23,25), che invece raccomandano l'esecuzione della **creatinina** per la valutazione preliminare del rischio nefrotossico da mezzo di contrasto.

Per quanto riguarda la frequenza del monitoraggio mediante il dosaggio densitometrico delle **componenti monoclonali**, gruppi di esperti nazionali (4) ed internazionali (26) suggeriscono, nei pazienti asintomatici, le seguenti modalità, pur in assenza di studi clinici mirati che ne dimostrino l'efficacia:

1. immunoglobulina monoclonale <20 g/L: 6 mesi dopo il primo riscontro e, se stabile, annualmente;
2. immunoglobulina monoclonale >20 g/L: da 3 a 6 mesi dopo il primo riscontro e, se stabile, ogni 6-12 mesi.

UREA CREATININA

Gli esami **urea e creatinina** sono molto spesso richiesti associati. La determinazione dell'urea plasmatica a fini di controllo generico, screening, analisi pre- e post-operatoria e di pronto soccorso risulta poco utile (27). Il test nulla aggiunge in termini di predittività positiva – negativa rispetto alla creatinina (e test derivati) per quanto concerne la funzionalità renale, mentre risulta aspecifico e poco informativo nei confronti di varie condizioni morbose (grandi ustioni, traumi, malattie infettive ecc.). Naturalmente ci possono essere eccezioni ed esigenze specifiche (in caso di Insufficienza Renale Acuta, per il calcolo dell'efficienza dialitica, dosaggio nelle urine per il calcolo della Escrezione Azotata Totale per la valutazione dell'intake proteico), ma la richiesta "protocollare" e "routinaria" del test non è appropriata (27).

ENZIMI PANCREATICI

Il dosaggio degli enzimi pancreatici, rilasciati precocemente dal tessuto necrotico è la pietra miliare per la diagnosi della pancreatite acuta (28). Sebbene non ci sia un singolo test di laboratorio che mostri una accuratezza diagnostica ottimale, le più recenti linee guida raccomandano che il dosaggio della **lipasi** debba essere preferito a quello della **amilasi pancreatica**. Pertanto la combinazione della amilasi e della lipasi deve essere scoraggiata, poiché, sebbene migliori marginalmente l'accuratezza diagnostica, il dosaggio combinato aumenta il costo della diagnosi (28).

CK-MB

Solo nel caso che per il dosaggio della troponina non siano disponibili metodiche ultrasensibili, può essere richiesto il test CK-MB in casi selezionati, in accordo ad un preciso quesito clinico (29):

- ✓ stima dell'area di necrosi
- ✓ diagnosi di IMA periprocedurale
- ✓ diagnosi di reinfarto

Nel caso che per il dosaggio della troponina siano disponibili metodiche ultrasensibili, l'utilizzo del test CK-MB è ritenuto obsoleto/ridondante (30–32).



Indicazioni per l'appropriatezza prescrittiva



MIOGLOBINA

Nella rhabdmiolisi e nella sindrome da schiacciamento l'utilizzo del CK rappresenta il test di riferimento per l'identificazione e la predizione della severità del danno muscolare a lungo termine; il dosaggio della mioglobina può risultare utile per la predizione del rischio di sviluppo di danno renale acuto (33).

BNP /NT PRO-BNP

I test BNP/NT PRO-BNP possono essere utilmente richiesti nelle seguenti situazioni:

- Diagnosi differenziale tra dispnea cardiaca e non cardiaca:
 - ✓ Alto Valore Predittivo Negativo (VPN)
 - ✓ Raccomandato con massimo livello di evidenza (*Livello I-A*)
- Valutazione prognosi (dosaggio all'ingresso e in dimissione) Raccomandato con massimo livello di evidenza (*Livello I- A*)
- Dosaggio seriato per il monitoraggio della terapia
 - ✓ Raccomandato con basso livello di evidenza (*Livello II-B*).
 - ✓ Nei pazienti in terapia con ENTRESTO (sacubitril/valsartan) deve essere utilizzato NT PRO-BNP (inappropriato l'uso del BNP)

PROCALCITONINA

Può essere richiesta con le seguenti finalità:

- ✓ Paziente con sepsi / shock settico
- ✓ Paziente con febbre da giorni, farmacoresistente
- ✓ Monitoraggio efficacia terapia antibiotica
- ✓ Valutazione possibile sospensione della terapia antibiotica



Servizio
Sanitario
della
Toscana

Indicazioni per l'appropriatezza prescrittiva



Test ridondanti

- Non è appropriato ripetere il dosaggio HbA1c prima dei 6 mesi in un paziente stabile e di 3 mesi in un paziente di nuova diagnosi o con un regime terapeutico instabile.

Test inappropriati

- Evitare di richiedere a scopo di screening una **batteria di comuni esami di chimica clinica di base in soggetti sani**, che non presentano un particolare rischio (13).

L'associazione costante di due o più analiti abitualmente richiesti insieme non è appropriata:

- la richiesta associata di **AST/GOT e ALT/GPT**; il dosaggio dell'AST è da considerarsi praticamente sempre ridondante e quindi non appropriato (18).
- Gli esami del **ferro** e della **ferritina** nel siero non dovrebbero mai essere richiesti insieme, infatti la misura della sideremia aggiunge poco al valore diagnostico della ferritina (74).
- L'utilità clinica della contemporanea determinazione di **PCT e PCR** non è supportata da evidenze scientifiche, come pure la contemporanea determinazione di **VES e PCR**.
- La richiesta dell'intera batteria degli esami degli **elettroliti serici** (potassio, sodio, cloro, calcio, magnesio e fosforo) risulta appropriata solamente in Pronto Soccorso per gravi disturbi idro-elettrolitici (75).
- Il dosaggio della **troponina I o T** non deve mai essere associato a quello della **CK-MB** e/o della **mioglobina** nei pazienti con sospetto di sindrome coronarica acuta per la diagnosi di infarto del miocardio (76,77); essendo indispensabile valutare la variazione nel tempo della concentrazione, occorrono due determinazioni a distanza di alcune ore, su paziente ricoverato in ambito ospedaliero (tipicamente presso il Pronto Soccorso).



Servizio
Sanitario
della
Toscana

Indicazioni per l'appropriatezza prescrittiva



Richieste inappropriate

Evitare di richiedere il **test 25OH-Vitamina D** per lo screening indiscriminato della carenza di Vitamina D; tale condizione è abbastanza comune e la supplementazione a dosaggi sicuri insieme all'aumentata esposizione alla luce solare sono di solito sufficienti a compensarla nei soggetti per altro verso sani; il test è appropriato nei pazienti a più elevato rischio (ad es.: osteoporosi, malassorbimento, obesità grave, insufficienza renale cronica grave) allo scopo di instaurare una terapia più aggressiva (12).

5. PROTEINE PLASMATICHE

ALBUMINA

Nei pazienti emodializzati rappresenta un parametro di adeguatezza terapeutica.

È un parametro prognostico per la stadiazione del mieloma multiplo.

Per la valutazione degli stati disprotidemici può essere richiesta nei seguenti casi:

1. in caso di dispersione
 - ✓ all'esterno per patologie renali (sindrome nefrosica) o patologie intestinali (enteropatie protidodisperdenti)
 - ✓ nel compartimento extravascolare (ascite, edemi importanti)
2. in caso di diminuita sintesi per epatopatia cronica avanzata

ALFA1-ANTITRIPSINA (AAT)

È una antiproteasi diretta soprattutto nei confronti dell'elastasi dei neutrofilo. Il suo dosaggio risulta utile in caso di sospetto clinico di deficit geneticamente determinato di AAT (patologie polmonari ed epatopatie in età giovane/adulta), poichè la quantificazione può suggerire lo stato di eterozigosi o omozigosi del deficit, da accertare sempre con valutazione di biologia molecolare.

ALFA1-GLICOPROTEINA ACIDA

Al momento non esistono più indicazioni per il suo dosaggio.

ALFA2-MACROGLOBULINA

È una proteasi di grandi dimensioni. Nonostante il suo ruolo di raccordo nei sistemi coagulativi, fibrinolitici e callicreïnici, al momento non vi sono indicazioni certe al dosaggio.

APTOGLOBINA

Si lega all'emoglobina libera plasmatica derivante dal turnover eritrocitario. La sua diminuzione è ritenuta un indice affidabile di emolisi intravascolare.

BETA2-MICROGLOBULINA

Rappresenta un indice di proliferazione clonale nelle discrasie plasmacellulari, un indice prognostico in alcuni tipi di linfoma e un possibile indicatore di ridotta funzionalità renale. Al momento le indicazioni espresse in linee guida consolidate sono le seguenti:

- 1 - valutazione del rischio iniziale in corso di MGUS
- 2 - stadiazione del mieloma multiplo

Nei pazienti emodializzati il suo dosaggio è usato per la verifica dell'efficienza della rimozione dal circolo delle sostanze a PM intermedio.



Indicazioni per l'appropriatezza prescrittiva



CATENE LEGGERE LIBERE DELLE IMMUNOGLOBULINE (Free Light Chains FLC)

Le indicazioni al loro dosaggio sono in continua evoluzione; al momento le linee guida indicano di dosarle:

- Per la diagnosi di una discrasia plasmacellulare (MGUS, SM, MM, Amiloidosi)
- Per la valutazione prognostica delle MGUS
- Per il monitoraggio terapeutico nei pazienti con mieloma multiplo (34,35)

CERULOPLASMINA

La ceruloplasmina è la proteina sierica che lega il rame e lo veicola ai tessuti. Il dosaggio della proteina sierica è indicato nella diagnosi del morbo di Wilson insieme al dosaggio del rame sierico ed urinario.

CISTATINA C

Il suo dosaggio nel plasma è indicato per la valutazione della funzionalità renale in alcune categorie di soggetti ove il dosaggio della creatinina risulta meno significativo: età pediatrica, pazienti anziani, cachettici o in generale con ridotta massa muscolare.

La cistatina C è risultato essere un buon predittore di rischio cardiovascolare in pazienti con malattia renale cronica.

FATTORE REUMATOIDE

Il Fattore reumatoide è di ausilio nella definizione diagnostica di artrite reumatoide ed in genere delle artriti (sinoviti) persistenti. Tuttavia la sua specificità è molto bassa, potendo essere presente nel siero di soggetti con patologie flogistiche croniche e perfino in una certa percentuale di soggetti normali, in misura crescente con l'età.

FERRITINA

La ferritina esprime lo stoccaggio epatico di ferro, pertanto può essere richiesta nella definizione della carenza marziale. Occorre tenere presente che può aumentare in qualità di proteina di fase acuta.

Nei pazienti con insufficienza renale cronica, la sua determinazione è raccomandata per selezionare i pazienti da sottoporre a terapia con eritropoietina ricombinante umana.

In pazienti con emocromatosi ereditaria omozigoti per C282Y rappresenta un parametro predittivo di steatosi epatica o cirrosi.

IgG, IgA, IgM

Il loro dosaggio risulta appropriato nella definizione diagnostica delle immunodeficienze.

Il dosaggio selettivo delle IgA è utile per la definizione della immunodeficienza selettiva di IgA; tale condizione deve essere sempre ricercata quando si richiede il dosaggio delle IgA anti transglutaminasi per la diagnosi di celiachia.



Servizio
Sanitario
della
Toscana

Indicazioni per l'appropriatezza prescrittiva



In caso di componente monoclonale, il dosaggio della classe della componente monoclonale non rappresenta il metodo di scelta per la sua quantificazione, se non in caso di difficoltosa definizione del picco nel protidogramma. Il dosaggio delle altre classi è invece utile nel valutare l'entità dell'eventuale stato di immunoparesi.

IgD

In caso di gammopatia monoclonale di classe IgD il dosaggio delle IgD totali è indicato per la quantificazione della componente monoclonale.

Sottoclassi IgG

Il dosaggio selettivo delle 4 sottoclassi può essere utile per la valutazione di deficit selettivo di una sottoclasse nella immunodeficienza IgG.

Il dosaggio isolato delle IgG₄ risulta utile nel percorso diagnostico di patologie IgG₄ associate.

PREALBUMINA/TRANSTIRETINA

Nella pratica clinica è usata quale indicatore di malnutrizione, ma la sua diminuzione sembra anche essere associata alla presenza di uno stato infiammatorio.

PROTEINA C REATTIVA (PCR)

La PCR può essere richiesta per evidenziare un generico stato flogistico dell'organismo. Il suo dosaggio è specificamente indicato nel monitoraggio delle malattie infiammatorie dell'intestino (Crohn, colite ulcerosa), dove consente di seguire il decorso della malattia, la risposta alla terapia e nel Crohn anche il rischio di riacutizzazione.

È utile per la valutazione dell'attività di malattia nella Artrite Reumatoide, dove consente il monitoraggio della progressione e della risposta alla terapia

La PCR nei valori sotto la soglia di definizione dello stato flogistico è usata per la valutazione del rischio cardiovascolare e la definizione del medio e del basso rischio.

PROTEINA LEGANTE IL RETINOLO (RBP)

Le indicazioni sono limitate al supporto della valutazione di stati di malnutrizione come per la prealbumina alla quale si lega.

RECETTORI SOLUBILI DELLA TRANSFERRINA

In gravidanza e nei bambini di età inferiore ai 6 anni può contribuire alla valutazione per la valutazione della sideropenia là dove esistano stati di flogosi che rendono poco interpretabili i livelli di ferritina.

SIEROAMILOIDE A (SAA)

Nella valutazione dello stato infiammatorio, non aggiunge nulla al dosaggio della PCR. Il suo dosaggio è utile nel monitoraggio dei pazienti con amiloidosi AA.



Indicazioni per l'appropriatezza prescrittiva



PROTEINE DEL COMPLEMENTO

Il dosaggio di C3 e C4 risulta indicato nelle patologie da immunocomplessi circolanti laddove la loro diminuzione per consumo rispecchia l'attività di malattia. A questo scopo è utile (se disponibile) anche la valutazione con test funzionale.

Il dosaggio di singoli fattori risulta utile nella definizione diagnostica delle immunodeficienze.

Il dosaggio e la valutazione funzionale del C1 inibitore è un elemento importante nella valutazione dell'angioedema ereditario.

TRANSFERRINA

È poco utile il dosaggio nella definizione della anemia sideropenica poiché l'aumento è tardivo.

Il dosaggio e la sua espressione come percentuale di saturazione, risulta invece indicato nel sospetto di un sovraccarico di ferro dovuto a emocromatosi ereditaria geneticamente determinata, specie per mutazione C282Y.



Servizio
Sanitario
della
Toscana

Indicazioni per l'appropriatezza prescrittiva



Tabella riassuntiva delle indicazioni appropriate per il dosaggio delle proteine plasmatiche(4)

Proteina	Principali indicazioni
Albumina	<ul style="list-style-type: none">- in pazienti emodializzati (adeguatezza terapeutica)- stadiazione mieloma multiplo- sindrome nefrosica (valutazione terapia sostitutiva)- enteropatie protidodisperdenti- epatopatia cronica (valutazione sintesi epatica)
α_1-Antitripsina	<ul style="list-style-type: none">- percorso diagnostico nel sospetto di un deficit geneticamente determinato
α_1-Glicoproteina acida	<ul style="list-style-type: none">- nessuna indicazione
α_2-Macroglobulina	<ul style="list-style-type: none">- nessuna indicazione certa
Aptoglobina	<ul style="list-style-type: none">- nella diagnosi differenziale di anemie emolitiche vs non emolitiche
β_2-Microglobulina	<ul style="list-style-type: none">- pazienti con MGUS (valutazione iniziale)- stadiazione mieloma multiplo- pazienti emodializzati (efficacia terapeutica)- fattore prognostico nei linfomi
Catene leggere libere	<ul style="list-style-type: none">- per la definizione diagnostica delle discrasie plasmacellulari (in aggiunta ad elettroforesi sieroproteica e immunofissazione)- per la valutazione prognostica nei pazienti con MGUS- per il monitoraggio terapeutico nel mieloma multiplo
Ceruloplasmina	<ul style="list-style-type: none">- percorso diagnostico per malattia di Wilson
Cistatina C	<ul style="list-style-type: none">- indice di funzionalità renale in pazienti pediatrici, anziani o in generale con ridotta massa muscolare- fattore di rischio cardiovascolare in pazienti con ridotta funzionalità renale
Fattore reumatoide	<ul style="list-style-type: none">- percorso diagnostico dell'Artrite Reumatoide
Ferritina	<ul style="list-style-type: none">- percorso diagnostico della carenza di ferro- pazienti con CKD/insufficienza renale cronica: per identificare i candidati alla terapia con eritropoietina- parametro predittivo di steatosi epatica o cirrosi in pazienti con emocromatosi ereditaria omozigoti per C282Y
Immunoglobuline IgA, IgG, IgM	<ul style="list-style-type: none">- percorso diagnostico nelle immunodeficienze- percorso diagnostico della malattia celiaca (IgA)- nel monitoraggio quantitativo di una CM qualora la misura densitometrica sul protidogramma non sia possibile (classe coinvolta nella CM)- nella valutazione della immunoparesi del paziente con CM (classi non coinvolte nella CM)
ImmunoglobulineIgD	<ul style="list-style-type: none">- valutazione quantitativa della componente monoclonale IgD



**Servizio
Sanitario
della
Toscana**

Indicazioni per l'appropriatezza prescrittiva



Proteina	Principali indicazioni
Sottoclassi delle immunoglobuline IgG	<ul style="list-style-type: none">- ricerca di deficit selettivo di una sottoclasse nella immunodeficienza IgG- percorso diagnostico di patologie IgG₄ associate
Proteina C reattiva (PCR)	<ul style="list-style-type: none">- per l'accertamento e il monitoraggio di un processo flogistico- nei pazienti con Artrite Reumatoide è indicativa della attività di malattia, del rischio di progressione e consente il monitoraggio della terapia- nei pazienti con colite ulcerosa o morbo di Crohn per il monitoraggio della attività di malattia e della risposta alla terapia- per la classificazione del rischio cardiovascolare, anche per valori sotto la soglia che identifica uno stato flogistico
Prealbumina o Transtiretina (TTR)	<ul style="list-style-type: none">- valutazione stato nutrizionale, ma la diminuzione può essere anche legata ad uno stato infiammatorio
Proteina legante il retinolo (RBP)	<ul style="list-style-type: none">- valutazione dello stato nutrizionale
Recettori solubili della transferrina	<ul style="list-style-type: none">- utile nella diagnosi differenziale della anemia da carenza di ferro quando la coesistenza di uno stato infiammatorio non consente di usare la ferritina- in gravidanza e nei bambini <6 anni può essere maggiormente indicativo delle riserve marziali
Siero amiloide A (SAA)	<ul style="list-style-type: none">- utile solo per il monitoraggio della amiloidosi AA
Sistema del complemento, singoli fattori e valutazione funzionale	<ul style="list-style-type: none">- percorso diagnostico nei deficit immunitari (singoli fattori)- percorso diagnostico e monitoraggio delle malattie da immunocomplessi (C3 e C4 e, se disponibile, valutazione funzionale)- nel percorso diagnostico dell'angioedema ereditario (C1 inibitore, dosaggio e valutazione funzionale)
Transferrina (percentuale di saturazione)	<ul style="list-style-type: none">- pazienti con sospetto sovraccarico di ferro da emocromatosi ereditaria per selezione dei candidati all'esame genetico (mutazione C282Y)



Servizio
Sanitario
della
Toscana

Indicazioni per l'appropriatezza prescrittiva



6. BIOMARCATORI DI NEOPLASIA

I biomarcatori tumorali circolanti sono sostanze dimostrabili nei fluidi biologici costituenti un segnale della presenza e dello sviluppo di una neoplasia.

La valutazione dei biomarcatori di neoplasia circolanti di solito non fornisce un'informazione inequivocabile sulla presenza o sull'assenza della neoplasia e può essere associata a risultati falsamente negativi o falsamente positivi.

Il marcatore di neoplasia ideale dovrebbe essere positivo soltanto nei pazienti con neoplasia e correlato con lo stadio della malattia, fornendo informazioni prognostiche, predicendo la risposta alla terapia e dovrebbe essere misurato in modo facile e riproducibile.

Fino a oggi, soltanto 18 biomarcatori proteici di neoplasia sono stati approvati dalla FDA. Tutti questi marcatori sono lontani dalla definizione ideale.

Biomarcatori proteici di neoplasia approvati dalla "Food and Drug Administration" americana					
Biomarcatore	Nomenclatura ufficiale	Emivita	Uso clinico	Tipo di tumore	Matrice
Alfa fetoproteina (AFP)	<i>AFP</i>	4 - 7 gg	Stadiazione	Testicolo (non seminomatosi)	Siero
Gonadotropina corionica umana HCG	HCG	1 - 3 gg	Stadiazione	Testicolo	Siero
Antigene Carboidratico 19.9	CA 19.9	4 - 8 gg	Monitoraggio	Pancreas	Siero
Antigene Carboidratico 125	<i>MUC16</i>	5 - 6 gg	Monitoraggio	Ovaio	Siero
Antigene Carcinoembrionale CEA	<i>PSG2</i>	6 - 8 gg	Monitoraggio	Colon-retto	Siero
Tireoglobulina	<i>TG</i>	5 gg	Monitoraggio	Tiroide	Siero
Antigene Prostatico Specifico PSA	<i>KLK3</i>	2 - 3 gg	Screening e Monitoraggio	Prostata	Siero
Antigene Carboidratico 15.3	<i>MUC1</i>	5 - 10 gg	Monitoraggio	Mammella	Siero

Modificato da Clin Chem 2013;59:147-57



Indicazioni per l'appropriatezza prescrittiva



Numerose sono le condizioni fisiologiche e patologiche non tumorali in cui si verificano aumenti dei livelli dei biomarcatori tumorali.

Condizioni fisiologiche ed abitudini di vita associate ad incrementi non specifici	
MARCATORE	CONDIZIONE
AFP	Gravidanza
CA 125	Ciclo mestruale, gravidanza
CA 15.3	gravidanza
CEA	Fumo, abuso di alcool
HCG	Gravidanza, uso di Cannabis
PSA	Uso della bicicletta, attività fisica pesante, attività sessuale
SCC	Fumo, abuso di alcool
Tg	Fumo, gravidanza

Malattie non neoplastiche associate ad incrementi non specifici	
MARCATORE	
AFP	Epatite cronica, cirrosi epatica
CA 125	Endometriosi, sierositi, polmonite, pancreatite acuta, epatopatia cronica, cirrosi epatica, epatite acuta, insufficienza cardiaca congenita, versamenti, malattie reumatiche e autoimmuni, insufficienza renale cronica, ittero.
CA 15.3	Patologia mammaria benigna, epatopatia cronica, cirrosi epatica, epatite acuta, infezione delle vie urinarie, malattie autoimmuni, ittero
CA 19.9	Pancreatite acuta, pancreatite cronica, colelitiasi, colecistite, ittero malattie reumatiche e autoimmuni, diabete nefropatia diabetica, epatopatia cronica, cirrosi epatica, epatite acuta, patologia benigna del polmone
CEA	Epatopatia cronica, cirrosi epatica, patologia benigna del polmone, insufficienza renale cronica, malattie respiratorie croniche, ittero
CgA	Patologia benigna del tratto gastroenterico, ipertensione essenziale, patologie cardiovascolari, patologia surrenalica
Ct	Iperparatiroidismo, tiroidite autoimmune, insufficienza renale cronica, morbo di Paget, tiroidite linfatica cronica
NSE	Infarto cerebrale, insufficienza renale cronica
PSA	Ipertrofia prostatica benigna, prostatite, infarto prostatico, ritenzione urinaria acuta
SCC	Psoriasi, insufficienza renale cronica
TG	Malattie benigne della tiroide, insufficienza renale cronica



Servizio
Sanitario
della
Toscana

Indicazioni per l'appropriatezza prescrittiva



Cause iatrogene di variazioni non specifiche	
MARCATORE	Manovra o Farmaco
PSA (incremento)	Esplorazione rettale, cateterismo vescicale, cardiocirurgia con circolazione extracorporea, ago biopsia prostatica, allopurinolo.
PSA (decremento)	Ospedalizzazione, finasteride, duasteride, statine,
Tg (incremento)	Ago biopsia tiroidea
CgA (incremento)	Inibitori della pompa protonica
CA 125 (incremento)	Traumatismo chirurgico del peritoneo
CA 15.3 (incremento)	Fattori di crescita per i granulociti
CEA, HCG, AFP (incremento)	Chemioterapia (farmaci diversi)

In relazione al possibile impiego dei biomarcatori di neoplasia si possono applicare le seguenti raccomandazioni:

A) SCREENING

Non è indicato utilizzare nessun biomarcatore di neoplasia ai fini di screening dei pazienti asintomatici, in quanto la specificità e la sensibilità diagnostica dei marcatori non garantiscono accettabili valori di predittività quando il dosaggio viene applicato su una popolazione a bassa prevalenza di malattia, traducendosi in un eccesso di falsi positivi e falsi negativi

Uniche eccezioni sono rappresentate:

- dal dosaggio della calcitonina per screening del tumore midollare della tiroide nei consanguinei di pazienti con tumore midollare della tiroide.
- dal dosaggio dell'AFP in pazienti con alto rischio di sviluppare Epatocarcinoma (Cirrosi da epatite B o epatite C; cirrosi alcolica; portatori di alte concentrazioni di HBV; emocromatosi; porfiria cutanea tarda; morbo di Wilson; Epatite autoimmune; cirrosi biliare; esposizione ad aflatossine)

B) DIAGNOSI DI TUMORE

Non è consigliato utilizzare i biomarcatori di neoplasia in fase di diagnosi differenziale con altra malattia, per la possibilità di falsi positivi e falsi negativi, ad eccezione dei casi in cui essi siano altamente specifici per una particolare patologia tumorale:

- NSE: tumori neuroendocrini
- AFP: carcinoma del testicolo, tumori ovarici non epiteliali
- HCG: carcinoma del testicolo, tumori ovarici non epiteliali
- Ca125: carcinoma dell'ovaio
- Cromogranina A: tumori neuroendocrini

Può essere utile, dosare gli stessi i biomarcatori di neoplasia altamente specifici anche nei casi di metastasi di tumore, di cui non si conosce né la natura né la sede primitiva.

C) STADIAZIONE DI TUMORE E FOLLOW UP

È indicato, una volta stabilita la presenza e la natura di un tumore, dosare in fase di stadiazione il biomarcatore del tumore stesso, per almeno tre motivi:

- indicazioni di estensione,
- indicazioni prognostiche,
- valore al tempo zero per il confronto coi successivi valori del monitoraggio post-terapia. In linea generale ogni variazione importante è significativa, mentre le piccole variazioni possono risultare fuorvianti e vanno considerate con estrema cautela e senso critico

D) RICHIESTA MULTIPLA

La richiesta contemporanea di CEA, CA 15.3, CA 125 e CA 19.9 è assolutamente inappropriata.

Nella diagnostica differenziale delle masse annessiali sospette è indicato associare al CA 125, CEA e Ca 19.9 per escludere patologie gastroenteriche.

La richiesta costantemente in associazione di PSA Totale (TPSA) e PSA libero (FPSA) è quasi sempre inappropriata e deve essere sostituita dalla richiesta di PSA reflex.

Il test è indicato in fase di prima valutazione del paziente, quando ci si attende un valore normale o moderatamente aumentato, allo scopo di valutare l'indicazione alla biopsia; in questo caso FPSA viene eseguito in aggiunta solo se il valore del TPSA è compreso nell'intervallo di valori intermedi 2.5 – 10 ng/ml; infatti generalmente l'indicazione alla biopsia si ha per T-PSA >10, non si ha per T-PSA <2.5, rimane dubbia nell'intervallo 2.5 – 10 ng/ml; in questo intervallo può essere di aiuto FPSA, espresso come rapporto FREE/TOT (F/T).

Per quanto sopra riportato PSA reflex non è indicato nella fase di monitoraggio.

TEST RIDONDANTI

La procedura per la frequenza del monitoraggio, varia a seconda del tumore e del tipo di biomarcatore.

In termini generali, si può dire che la frequenza può variare da un mese a 6 mesi a seconda del tumore e/o del biomarcatore, con una media di circa 3 mesi.

Recenti linee guida all'uso clinico dei biomarcatori in oncologia definiscono sia il biomarcatore appropriato per ogni lesione tumorale (di norma uno, raramente due), sia il protocollo da seguire per il follow-up dei pazienti.

REF	Condizione Clinica	Raccomandazione	Fonte
B-TM1	AFP sorveglianza del Carcinoma Epatocellulare (HCC): screening pazienti ad alto rischio	6 mesi	Sturgeon CM, Duffy MJ, Hofmann BR, Lamerz R, Fritsche HA, Gaarenstroom K <i>et al.</i> National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines for use of tumor markers in liver, bladder, cervical, and gastric cancers. <i>Clin Chem.</i> 2010;56:e1-48.(36)
B-TM2	AFP per il monitoraggio della recidiva di HCC	3-6 mesi	Sturgeon CM, Duffy MJ, Hofmann BR, Lamerz R, Fritsche HA, Gaarenstroom K <i>et al.</i> National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines for use of tumor markers in liver, bladder, cervical, and gastric cancers. <i>Clin Chem.</i> 2010;56:e1-48.(36)
B-TM3	Screening delle donne con familiarità di cancro dell'ovaio con CA125	12 mesi	Sturgeon CM, Duffy MJ, Stenman UH, Lilja H, Brünner N, Chan DW <i>et al.</i> National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines for use of tumor markers in testicular, prostate, colorectal, breast, and ovarian cancers. <i>Clin Chem.</i> 2008;54:e11-79.(37)
B-TM4	CA125 ai fini di diagnosi	Ripetizione CA125 quando la diagnostica per immagini è negativa entro 1 mese.	National Institute for Health and Care Excellence Clinical Guideline. <i>Ovarian cancer: The recognition and initial management of ovarian cancer.</i> NICE, 2011. www.nice.org.uk/guidance/C_G122 (38)
B-TM5	Monitoraggio del CA125 ai fini di recidiva	1 mese	Sturgeon CM, Duffy MJ, Stenman UH, Lilja H, Brünner N, Chan DW <i>et al.</i> National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines for use of tumor markers in testicular, prostate, colorectal, breast, and ovarian cancers. <i>Clin Chem.</i> 2008;54:e11-79.(37)
B-TM7	CA 19.9 Monitoraggio della recidiva	1 mese	Non disponibili evidenze. All Wales Consensus Group
B-TM8	PSA screening	Quando il primo risultato è aumentato, ripetere una volta in 6 mesi per valutare la tendenza	Prostate Cancer Risk management programme www.cancerscreening.nhs.uk/prostate/index.html (39)
B-TM9	PSA Monitoraggio di malattia	Ogni 3 mesi per i primi 1-2 anni. Ogni 6 mesi per due anni. Successivamente annualmente.	Smellie WS, Forth J, Sundar S, Kalu E, McNulty CA, Sherriff E <i>et al.</i> Best practice in primary care pathology: review 4. <i>J Clin Pathol.</i> 2006;59;1116.(40)
B-TM10	CA15.3 Monitoraggio della recidiva	2 mesi	Molina R, Barak V, van Dalen A, Duffy MJ, Einarsson R, Gion M <i>et al.</i> Tumor markers in breast cancer- European Group on Tumor Markers recommendations. <i>Tumour Biol.</i> 2005;26;281-293.(41)
B-TM11	β -HCG (marcatore tumorale)	Dopo evacuazione di Mola hCG dovrebbe essere monitorata ogni settimana fino alla normalizzazione ed ogni mese durante il primo anno	Bidart JM, Thuillier F, Augereau C, Chalas J, Daver A, Jacob N <i>et al.</i> Kinetics of Serum Tumour Marker Concentrations and Usefulness in Clinical Monitoring. <i>Clin Chem.</i> 1999;45:1695-1707.(42)



Servizio
Sanitario
della
Toscana

Indicazioni per l'appropriatezza prescrittiva



REF	Condizione Clinica	Raccomandazione	Fonte
B-TM12	β -HCG (marcatore tumorale)	Dopo asportazione un prolungamento dei tempi di dimezzamento (>3 giorni) rappresenta un affidabile indicatore di malattia residua ed un significativo predittore di sopravvivenza.	
B-TM13	β -HCG (marcatore tumorale)	Cambiamenti nella velocità delle variazioni di concentrazione rendono ragionevole una urgente ripetizione ai fini di conferma.	Sturgeon CM, Hoffman BR, Chan DW, Ch'ng SL, Hammond E, Hayes DF et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines use of tumour markers in clinical practice: quality requirements. Clin Chem. 2008;54:e1-e10. (43)

Tratto da The Royal College of Pathologists. Association for Clinical Biochemistry and Laboratory Medicine. Institute of Biomedical Sciences. **National minimum retesting intervals in pathology A final report detailing consensus recommendations for minimum retesting intervals for use in pathology.** London 2015.(44)

Richieste inappropriate

- ✓ Non è indicato utilizzare nessun biomarcatore di neoplasia ai fini di screening nei pazienti asintomatici
- ✓ Evitare di richiedere il **test PSA** per lo screening tumorale in soggetti di età >75 anni; in questo gruppo di pazienti i possibili effetti negativi dell'esecuzione del test (sovradiagnosi, sovratrattamento, complicazioni) superano i possibili vantaggi (12)
- ✓ La richiesta costantemente in **associazione di PSA Totale (TPSA) e PSA libero (FPSA)** è quasi sempre inappropriata e deve essere sostituita dalla richiesta di **PSA REFLEX**; il test è indicato in fase di prima valutazione, quando ci si attende un valore normale o moderatamente aumentato, allo scopo di valutare l'indicazione alla biopsia
- ✓ La richiesta contemporanea di **CEA, CA 15.3, CA 125 e CA 19.9** è assolutamente inappropriata.



Indicazioni per l'appropriatezza prescrittiva



7. APPROPRIATEZZA DEL MONITORAGGIO TERAPEUTICO DEI FARMACI

Nel monitoraggio terapeutico dei farmaci (TDM) (45) la fase preanalitica riveste un ruolo di particolare importanza. Per consentire al Laboratorio di Farmacologia di fornire un referto che risponda ai requisiti di appropriatezza è necessario che vengano soddisfatte le seguenti caratteristiche relative a:

- *Richiesta di TDM*
- *Tipo di provetta, conservazione e trasporto*
- *Tempo di prelievo*
- *Inizio del monitoraggio e frequenza del campionamento*
- *Tempi di analisi/refertazione*

LA RICHIESTA DI TDM

La richiesta di monitoraggio terapeutico per essere **appropriata** deve quanto meno indicare correttamente il farmaco specifico o la classe di appartenenza (ad es.: diazepam o benzodiazepine totali), a seconda della tecnologia analitica disponibile nel laboratorio (ad es.: metodi cromatografici o immunometrici).

Il monitoraggio dei farmaci si effettua quasi sempre su sangue intero/plasma/siero, perché i range terapeutici sono stati identificati per queste matrici biologiche e di conseguenza anche i kit commerciali sono stati sviluppati per tali campioni. Pertanto, la richiesta di monitoraggio su matrici diverse da quelle indicate è **non conforme**. È possibile misurare le concentrazioni dei farmaci su altre matrici se sussistono fondati motivi per l'analisi e se sono disponibili tecniche cromatografiche (ad es.: misurazione delle concentrazioni dell'antibatterico nel liquor per valutare l'efficacia del trattamento di infezioni del sistema nervoso centrale). In questi casi è comunque necessario contattare il personale del laboratorio che effettua l'analisi per ulteriori informazioni.

TEMPO DI PRELIEVO

Per ciascun farmaco sono identificati i tempi di prelievo rispetto alla somministrazione. Generalmente si tratta di prelievi eseguiti immediatamente prima della somministrazione ("**valle**") o comunque non prima di 1 ora dalla successiva somministrazione.

Per alcuni farmaci chemioterapici antibatterici (es., amikacina, gentamicina, daptomicina) e antitumorali (ad es.: metotressato) è eseguito un prelievo di sangue 5-30 min dopo la fine della somministrazione ("**picco**").

È importante sottolineare che solo per questi tempi di prelievo esiste un intervallo di riferimento delle concentrazioni del farmaco (range terapeutico). Pertanto, ogni prelievo di sangue effettuato al di fuori dei momenti indicati è da considerarsi **inappropriato**.



Servizio
Sanitario
della
Toscana

Indicazioni per l'appropriatezza prescrittiva



In alcuni casi, è possibile derogare ai tempi di prelievo sopra indicati, ovvero nei seguenti casi:

- a) quando è necessario calcolare parametri farmacocinetici complessi quali l'area sottesa alla curva concentrazione-tempo (AUC), la clearance (CL), l'emivita terminale di eliminazione ($t_{1/2}$) – Esempi: metotressato ad alte dosi per il condizionamento antecedente un trapianto di midollo osseo (TMO) nell'adulto e nel bambino (3-4 prelievi dopo somministrazione a distanza di 24 ore per la stima dell'escrezione del farmaco); acido micofenolico (3 prelievi a 0,5, 1 e 2 ore post-somministrazione per calcolo AUC);
- b) quando il tempo di prelievo diverso da quelli indicati sopra è significativamente associato all'efficacia/tossicità della terapia farmacologica – Esempio: concentrazione plasmatica di ciclosporina 2 ore dopo la somministrazione e rischio di rigetto;
- c) quando è necessario calcolare i parametri farmacocinetico-farmacodinamici (PK/PD) di farmaci antimicrobici – Esempi: antibatterici e antifungini concentrazione-dipendenti quali aminoglicosidi, fluorochinoloni, macrolidi, lipopeptidi, azoli, amfotericina B, echinocandine (prelievi multipli o indirizzati da strategie di campionamento limitato).

INIZIO DEL MONITORAGGIO E FREQUENZA DEL CAMPIONAMENTO

L'inizio del monitoraggio terapeutico è attuabile quando è raggiunto lo *stato stazionario*, ovvero quella situazione nella quale le concentrazioni ematiche/plasmatiche/sieriche del farmaco oscillano intorno ad un valore medio (concentrazione media allo stato stazionario). In generale, lo stato stazionario si raggiunge dopo circa 4-5 emivite ($t_{1/2}$) del farmaco dall'inizio della somministrazione (44). Ad esempio, i valori di $t_{1/2}$ di meropenem e di fenitoina sono circa 1 e 40 ore rispettivamente, per cui è ragionevole prescrivere il monitoraggio di meropenem dopo 24 ore dall'inizio della somministrazione, mentre per fenitoina è necessario attendere almeno 7 giorni ($40 \text{ h} \times 4 = 160 \text{ ore}$).

Anche la frequenza con la quale effettuare i prelievi per la misurazione delle concentrazioni ematiche/plasmatiche/sieriche è raccomandata sulla base dei valori di emivita, ovvero non prima che sia trascorso un periodo di tempo pari a 4-5 emivite del farmaco (Tabella) (44). Ad esempio, generalmente è consigliabile ripetere il prelievo per il TDM degli antiepilettici non prima di 4-5 giorni, mentre per il meropenem, è sufficiente attendere 24 ore. La ripetizione della prescrizione del TDM può essere **programmata**, poiché dipende dai protocolli clinici e l'intervallo tra le due misurazioni può raggiungere anche le settimane o i mesi (Raccomandazioni SIN-SIF, royal college) (44,46). In altri casi, il TDM può essere prescritto in modo **non programmato**, come ad esempio per le seguenti cause:

- o modificazioni delle condizioni cliniche del paziente con alterazioni di parametri chimico-clinici e biochimici (ad es.: albuminemia) e di funzionalità d'organo (ad es.:



Servizio
Sanitario
della
Toscana

Indicazioni per l'appropriatezza prescrittiva



test di funzionalità renale, epatica), insorgenza di segni e sintomi di insufficienza d'organo;

- modificazioni della dose del farmaco o della preparazione farmaceutica [ad es.: formulazioni a lento rilascio o rilascio cronomodulato (formulazioni XR o CR), differente salificazione del principio attivo, passaggio da farmaco originatore a generico o viceversa];
- modificazione dello schema terapeutico, per somministrazione di altri farmaci o interruzione della stessa;
- applicazione di tecniche emodialitiche intermittenti o continue di vario genere, tecniche dialitiche per la rimozione di citochine (CPFA);
- ossigenazione extracorporea (ECMO).

In tutti i casi elencati sopra, è identificabile una causa che porta verosimilmente ad una variazione dello stato stazionario (per aumento o riduzione delle concentrazioni ematiche/plasmatiche/sieriche). Anche in tali situazioni, la ripetizione della misurazione delle concentrazioni plasmatiche del farmaco non può avvenire prima che sia stato nuovamente raggiunto lo stato stazionario, ovvero dopo un periodo di tempo dall'ultimo "evento" (es., modifiche dose/schema terapeutico, condizioni cliniche del paziente, etc.) pari a 4-5 $t_{1/2}$ del farmaco (44).

Tabella. Frequenza del TDM per i principali farmaci.

Frequenza del TDM (gg)	Classi e farmaci
<1	Benzodiazepine (midazolam, triazolam) Metotressato
1 - 3	Aminoglicosidi (gentamicina, amikacina, tobramicina) Teofillina
3 - 5	Acido valproico Carbamazepina Litio
5 - 7	Teicoplanina Digossina Fenitoina Antidepressivi triciclici (Amitriptilina, Clomipramina, Desipramina, Imipramina, Nortriptilina, Trimipramina) Benzodiazepine (Alprazolam, Flunitrazepam, Lorazepam, Lormetazepam, Oxazepam, Temazepam)
7 - 10	Benzodiazepine (Bromazepam, Clobazam, Clordiazepossido, Clonazepam, Diazepam, Nordazepam)
10 - 21	Fenobarbital

Ad esempio, considerando ancora i valori di $t_{1/2}$ di meropenem (1 h) e di fenitoina (40 ore) è ragionevole prescrivere un nuovo prelievo per il monitoraggio di meropenem dopo 24 ore dal primo e dopo 7 giorni per fenitoina. Per le benzodiazepine, la nuova prescrizione per il monitoraggio terapeutico non può avvenire prima di 5-7 giorni, ad eccezione di midazolam e



Servizio
Sanitario
della
Toscana

Indicazioni per l'appropriatezza prescrittiva



triazolam. Anticipare il momento del prelievo può significare ottenere un risultato che sovrastima o sottostima il valore di concentrazione allo stato stazionario.

Per alcune condizioni, è possibile derogare dai tempi di prelievo indicati sopra, ovvero nei seguenti casi:

- a) farmaci con variazioni temporali del range terapeutico – Esempi: tacrolimus nei pazienti riceventi trapianto di rene: la variabile attività dell'organo (rene) nel primo mese post-trapianto e la variazione del range terapeutico (da 15-20 ng/mL nei primi giorni post-trapianto fino a 5-7 ng/mL) sostengono la necessità di un monitoraggio molto frequente nei primi giorni durante i quali è necessario modificare la dose somministrata (46) (raccomandazioni SIF-SIN);
- b) farmaci che necessitano di dose di carico e dosi di mantenimento, così da raggiungere lo stato stazionario già alla prima dose di mantenimento – Esempi: digossina; chemioterapici antiinfettivi.

TEMPI DI ANALISI/REFERTAZIONE

L'esecuzione delle misurazioni delle concentrazioni ematiche/plasmatiche/sieriche è effettuata secondo le attività del laboratorio, delle piattaforme tecnologiche ed in base ai seguenti criteri generali di priorità:

- condizioni cliniche del paziente (es.: sepsi in atto o profilassi di crisi epilettiche);
- caratteristiche del farmaco (es.: indice terapeutico, range terapeutico, parametri farmacocinetici quali l'emivita);
- tempo dall'inizio del trattamento;
- tossicità inattesa o fallimento terapeutico.

Pertanto, di seguito sono identificate le aree di priorità con le caratteristiche distintive:

Bassa priorità: trattamenti cronici, attivi da lungo tempo in pazienti in condizioni cliniche stabili ed in assenza di modificazioni della posologia del farmaco o dello schema terapeutico; in assenza di reazioni avverse inattese o, ove possibile, fallimenti terapeutici – Esempi: farmaci antiepilettici per la profilassi delle crisi, farmaci antiaritmici, profilassi del rigetto d'organo con ciclosporina;

Alta priorità: trattamenti acuti, per gravi patologie in pazienti in condizioni cliniche precarie o instabili, modificazioni della dose o dello schema terapeutico, con farmaci a basso indice terapeutico e/o ristretto range terapeutico, a breve emivita – Esempi: antiinfettivi nei pazienti ustionati, immunodepressi o in sepsi; immunosoppressori nelle prime fasi post-trapianto o in pazienti con rigetto acuto; digossina).

Molti farmaci possono appartenere ad entrambe le classi di priorità in base a fattori peculiari.



Indicazioni per l'appropriatezza prescrittiva



In generale, il tempo di analisi/refertazione di ciascun farmaco può essere compreso in uno dei seguenti gruppi a priorità decrescente:

- ✓ **Emergenza/urgenza**: tempo di analisi/refertazione massimo, 2-3 ore.
- ✓ **Giornaliere**: tempo di analisi/refertazione, entro il turno pomeridiano (entro le 20 del giorno del prelievo);
- ✓ **Differibili**: entro i 3 giorni successivi a quello di ricezione o intervallo di tempo maggiore (nel secondo caso, i medici prescrittori ed eventualmente il paziente saranno informati al momento della prenotazione del prelievo o dell'effettuazione di quest'ultimo).

A titolo di esempio non esaustivo, le principali analisi farmacologiche possono essere distribuite nei gruppi di cui sopra come di seguito elencato:

1. **URGENTI**: digossina, tacrolimus nei primi giorni post-trapianto;
2. **GIORNALIERE**: chemioterapici antibatterici, antivirali e antifungini, amiodarone, litio;
3. **DIFFERIBILI**: benzodiazepine, farmaci antiepilettici; micofenolato, mitotano,

Ovviamente, variazioni ai raggruppamenti di cui sopra possono essere presentate in base a motivate ragioni di ordine medico (come specificato sopra, per tossicità inattesa, fallimento terapeutico, condizioni critiche del paziente) e/o organizzativo, e quindi è necessario fare riferimento alle disposizioni dei medici specialisti e del laboratorio analisi.

In taluni casi, la richiesta di misurazione delle concentrazioni di un farmaco può rientrare più propriamente nell'ambito della tossicologia (es.: accesso al Pronto Soccorso per uno stato confusionale per il quale si sospetti un sovradosaggio di un barbiturico o di una benzodiazepina). In questi casi non è necessario attendere la finestra temporale appropriata per l'esecuzione del prelievo.

Richieste inappropriate

Una richiesta di monitoraggio terapeutico è **INAPPROPRIATA**

- quando non si è raggiunto lo stato stazionario (ad eccezione dei casi elencati)
- quando effettuata con una frequenza inferiore alle 4-5 emivite del farmaco in assenza di ulteriori informazioni
- quando il prelievo è effettuato al di fuori delle finestre temporali per le quali è noto l'intervallo terapeutico di riferimento delle concentrazioni.



Servizio
Sanitario
della
Toscana

Indicazioni per l'appropriatezza prescrittiva



8. IL LABORATORIO NELLE PATOLOGIE TIROIDEE

Il **TSH reflex** è un algoritmo diagnostico molto efficace per inquadrare lo status tiroideo in situazioni di compenso stabile e di screening. Esso rappresenta un presidio diagnostico indispensabile per ottimizzare la spesa sanitaria, in quanto coniuga un cospicuo risparmio di risorse ad un'accettabile efficacia diagnostica (47).

L'utilizzo corretto di questo algoritmo implica l'impiego di un metodo di dosaggio del TSH affidabile e riproducibile, con valori di riferimento aggiornati e costruiti su casistiche controllate.

È necessario ricordare che il TSH reflex mostra tuttavia i suoi limiti in alcune condizioni (14,48,49):

- 1. pubertà e gravidanza:** l'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide ha una regolazione diversa. In particolare nella gravidanza, il solo dosaggio del TSH è inadeguato per il controllo ottimale della funzione tiroidea, si può avere infatti TSH normale ma FT4 bassa che, come suggeriscono molti studi, ha un significato prognostico sfavorevole.
- 2. soggetti ipotiroidei in terapia sostitutiva con L-T4:** nelle prime settimane di terapia il solo TSH può non riflettere lo stato ormonale tiroideo e si rende necessario il dosaggio delle frazioni libere per evitare interventi terapeutici inopportuni.
- 3. terapia con iodio radioattivo:** la risalita del TSH rimasto a lungo soppresso è spesso ritardata rispetto alla discesa di FT4 e FT3, pertanto il TSH può fornire valori normali quando è già presente una condizione di ipotiroidismo la cui correzione rischia di essere rimandata.
- 4. pazienti ipotiroidei in trattamento con:** L-tiroxina e L-triiodotironina(L-T3) in combinazione, con L-T3, con analoghi della T3 (TRIAc).
- 5. soggetti ipertiroidei in terapia con anti-tiroidei:** nelle prime fasi della terapia è frequente una discrepanza tra valore del TSH e stato ormonale tiroideo; il TSH può rimanere basso nonostante la normalizzazione o la discesa sotto la norma di FT4 e FT3.
- 6. ipertiroidismo ad alta T3:** particolarmente nelle aree di carenza iodica la terapia anti-tiroidea deve essere calibrata considerando i valori di FT4 e FT3.
- 7. malattie rare:**
 - a) ipotiroidismo centrale** di origine organica, funzionale e genetica è la causa più frequente di falsi negativi del TSH reflex; nel caso di un fondato sospetto clinico occorre richiedere anche le frazioni libere
 - b) sindromi da resistenza all'azione degli ormoni tiroidei** di tipo α dovuta a mutazioni in eterozigosi nel gene THRA che codifica per il recettore α degli



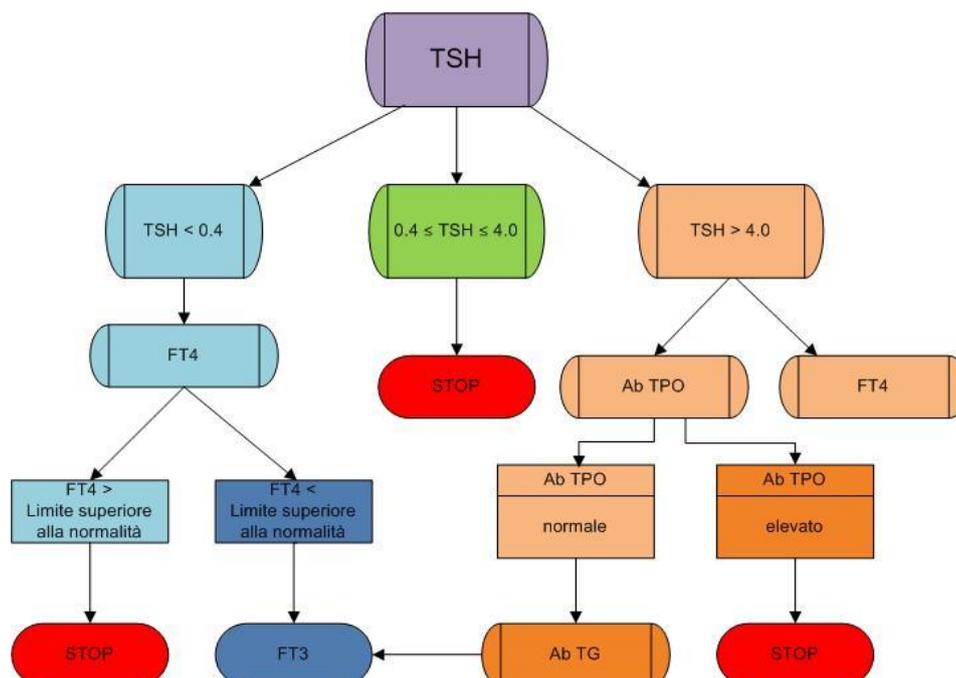
ormoni tiroidei, di tipo β dovuta a mutazioni in eterozigosi nel gene *THRB* che codifica per il recettore β degli ormoni tiroidei

- c) **sindrome di Allan-Herndon-Dudley** causata da mutazioni in emizigosi nel gene *MCT8* che codifica per il trasportatore di membrana degli ormoni tiroidei
- d) **sindromi da ridotta conversione di T4 a T3** causate da difetti della desiodasi di tipo 2
- e) **tumori ipofisari TSH-secernenti** responsabili delle forme di ipertiroidismo centrale

8. sindrome delle malattie non tiroidee (Non-Thyroidal Illness, NTI) (50): nei reparti di terapia intensiva si ha un'alterazione dei parametri ormonali in assenza di vere patologie tiroidee primitive o secondarie. Nei pazienti con NTI utilizzare il TSH come marcatore esclusivo dello stato tiroideo è inadeguato e può essere fuorviante. Il dosaggio di FT4 e FT3 è essenziale in quanto bassi livelli di ormoni tiroidei circolanti hanno significato prognostico sfavorevole in termini di morbilità e mortalità.

L'utilizzo dell'algoritmo del TSH reflex richiede la conoscenza delle condizioni fisiologiche e patologiche in cui la sua efficacia diagnostica è limitata o il risultato può essere fuorviante. Pertanto è opportuno adottare il criterio per cui, qualora i risultati siano discrepanti con la clinica del paziente, è necessario richiedere anche il dosaggio degli ormoni tiroidei liberi.

Figura Algoritmo diagnostico per il TSH reflex





**Servizio
Sanitario
della
Toscana**

Indicazioni per l'appropriatezza prescrittiva



Appropriatezza nella richiesta di TSH REFLEX

CONDIZIONE o QUESITO CLINICO		TEST DI FUNZIONALITÀ TIROIDEA
1° diagnosi	Esiste il sospetto di una disfunzione tiroidea?	TSH REFLEX
Monitoraggio Terapia	Terapia sostitutiva LT4 (es. T. di Hashimoto)	TSH REFLEX (TSH + frazioni libere OT nei primi mesi)
	Terapia con antitiroidei	TSH REFLEX (TSH + frazioni libere OT nei primi mesi)
	Terapia soppressiva LT4 (es. Ca tiroideo)	TSH + frazioni libere OT
Sospetto fondato di condizioni rare	Es.: Sospetto fondato del raro Ipotiroidismo centrale	TSH + frazioni libere OT



Servizio
Sanitario
della
Toscana

Indicazioni per l'appropriatezza prescrittiva



9. IL LABORATORIO IN ALCUNE PATOLOGIE AUTOIMMUNI

DIAGNOSI E MONITORAGGIO DELLE MALATTIE AUTOIMMUNI SISTEMICHE (MAIS)

Secondo le linee guida del Forum Interdisciplinare per la Ricerca delle Malattie Autoimmuni sistemiche (F.I.R.M.A.) la diagnosi delle MAIS richiede la disponibilità di un pannello di esami di laboratorio specifici (51), cioè almeno degli anticorpi anti-nucleari (ANA), degli anticorpi rivolti contro il DNA nativo (dsDNA) e degli anticorpi anti-antigeni nucleari estraibili (ENA).

Anticorpi anti-nucleari (ANA):

Il test ANA, in considerazione della non elevata specificità, deve essere richiesto unicamente come supporto alla diagnosi di malattia in pazienti con manifestazioni cliniche suggestive di una patologia reumatica autoimmune (52). La ricerca degli ANA, per la sua elevata sensibilità diagnostica, costituisce il test laboratoristico di primo livello per la diagnosi delle Malattie Reumatiche Autoimmuni (MRA) ed è concepito principalmente per scopi diagnostici e non per monitorare la progressione della malattia.

Per la ricerca degli ANA si raccomanda l'utilizzo della metodologia di immunofluorescenza indiretta (IFI), usando cellule HEp-2 come substrato, in quanto le procedure analitiche alternative (ELISA, MBA, CLIA, FEIA, ALBIA ecc.) non sono al momento in possesso di analoga sensibilità diagnostica. Infatti, i suddetti test usano una miscela di antigeni immobilizzati su fase solida e hanno minore sensibilità rispetto al test IFI di riferimento, poiché non tutti gli antigeni responsabili di positività ANA sono stati identificati e non sempre gli antigeni nucleari usati per questi test riproducono gli antigeni in forma nativa. È quindi necessario specificare nel referto il metodo utilizzato.

In IFA gli ANA sono valutati quantitativamente a partire da una diluizione iniziale 1:80.

Un titolo degli ANA ≥ 160 va considerato positivo; un titolo di 80 va considerato basso positivo; un titolo < 80 va considerato negativo.

Un test ANA negativo ha un elevato valore predittivo negativo solo per il Lupus Eritematoso Sistemico (LES) e la Connettivite Mista (MCTD) e non esclude comunque la possibilità che il paziente sia affetto da altra patologia.

La ripetizione della ricerca degli ANA risultata negativa o positiva a basso titolo è giustificata in fase diagnostica solo in caso di successiva comparsa di segni clinici sospetti. In assenza di variazioni del quadro clinico non è consigliabile la ripetizione degli ANA prima di 6–12 mesi. In presenza di ANA positivi nel referto viene riportata la descrizione morfologica del pattern fluoroscopico (omogeneo, nucleolare etc).

Il quadro fluoroscopico, anche se solo in alcuni casi riveste importanza diagnostica certa (come nel caso del pattern anti-centromero fortemente associato alla Sclerodermia), orienta



Indicazioni per l'appropriatezza prescrittiva



nella scelta dei test di approfondimento per la ricerca degli autoanticorpi anti-antigeni cellulari specifici.

Anticorpi anti-antigeni nucleari estraibili (ENA):

In presenza di un risultato ANA-IFI positivo, maggiori informazioni diagnostiche sono ottenibili con la caratterizzazione delle specificità anticorpali dirette contro i diversi antigeni intracellulari. Si procede alla determinazione degli ENA quando la positività ANA in IFI è uguale o superiore al titolo 160. La ricerca degli ENA può essere eseguita anche con ANA assenti o a basso titolo (<160) qualora il paziente presenti sintomi clinici o dati di laboratorio suggestivi di malattia autoimmune. In caso di negatività del test ANA in IFI e sospetto clinico di sindrome di Sjögren, lupus neonatale o lupus cutaneo subacuto dovrebbero comunque essere ricercati anticorpi anti-SSA/Ro60 e Ro52. La ricerca degli anticorpi anti-Ro di origine materna invece va eseguita a prescindere dalla positività degli ANA, come marker prognostico di trasmissione placentare e rischio di blocco cardiaco congenito fetale. In caso di sospetta Dermatomiosite/Polimiosite (DM/PM) si raccomanda la ricerca degli anticorpi anti-Jo1. La varietà di auto-antigeni riconosciuti dagli ANA è estremamente ampia. Pertanto, sia per migliorare l'utilità clinica del risultato sia per un corretto rapporto costo/beneficio, è opportuno limitare la ricerca agli autoanticorpi compatibili con il quadro fluoroscopico osservato nel test ANA all'ambito di quelli caratterizzati da importanza diagnostica certa o individuati come criteri di classificazione delle connettiviti autoimmuni (anti-SSA/Ro60 e Ro52 e anti-SSB/La, anti-Sm, anti-U1RNP, anti-Scl70, anti-Jo1, anti-RNA polimerasi III), limitando la ricerca di specificità anticorpali dirette contro antigeni diversi intracellulari di riscontro meno frequente a casi che lo specialista reumatologo ritenga meritevoli di approfondimento sulla base del sospetto clinico.

Anticorpi anti-dsDNA:

La determinazione degli autoanticorpi anti-dsDNA è raccomandata SOLO in presenza di sintomi riferibili a LES e in caso di positività degli ANA a un titolo ≥ 160 . Benché sia rara la presenza degli anticorpi anti-dsDNA in caso di negatività degli ANA, si raccomanda la determinazione degli autoanticorpi anti-dsDNA qualora sussista un forte sospetto clinico di LES. La determinazione degli anticorpi anti-dsDNA ha utilità sia diagnostica che prognostica. Per la determinazione degli anticorpi anti-dsDNA il test che offre maggiore specificità clinica è l'IFI su *Crithidia luciliae* (CLIF test). Altri metodi alternativi, cioè ELISA, ALBIA, CLIA, ecc, possono risultare meno specifici, per cui è consigliabile che i risultati positivi ottenuti con questi metodi vengano confermati da CLIF e segnalati separatamente. Per la valenza prognostica del dosaggio i risultati della ricerca degli anti-dsDNA dovrebbero essere sempre indicati quantitativamente (nel caso di test in IFI mediante il titolo) data la correlazione tra la loro quantità e l'attività di malattia.



Servizio
Sanitario
della
Toscana

Indicazioni per l'appropriatezza prescrittiva



DIAGNOSI E MONITORAGGIO IN ALCUNE MALATTIE AUTOIMMUNI D'ORGANO

DIAGNOSI E MONITORAGGIO DELLA MALATTIA CELIACA (MC)

La celiachia, o malattia celiaca (MC), è una patologia di tipo autoimmunitario, primariamente localizzata nell'intestino tenue ma di natura sistemica, scatenata dall'ingestione di alimenti contenenti glutine in soggetti geneticamente predisposti.

Tra gli elementi di interesse laboratoristico (53-55) vi sono:

- ✓ La presenza virtualmente in tutti i soggetti con malattia celiaca degli alleli DQ2 e/oDQ8 del sistema maggiore di istocompatibilità (HLA).
- ✓ la presenza di autoanticorpi diretti contro componenti del glutine, frazione proteica contenuta in alcuni cereali molto comuni (frumento, orzo e segale), che presenta alcuni dei bersagli degli autoanticorpi tipicamente riscontrabili nella celiachia. Tali componenti possono complessarsi con la transglutaminasi tissutale (tTG) deputata a processarli mediante deamidazione, trasformando a sua volta l'enzima in un autoantigene

Sierologia

Al momento l'esame di screening maggiormente utile per l'accertamento di celiachia è costituito dalla ricerca nel siero di anticorpi IgA diretti contro la transglutaminasi intestinale (anti-tTG). Tale esame ha un elevato valore predittivo positivo, poiché si presenta pressoché esclusivamente nei pazienti con celiachia. Il test è quantitativo e in fase di monitoraggio il livello degli anticorpi rispecchia l'aderenza alla dieta senza glutine.

La ricerca degli anticorpi IgA antiendomio (EMA), anticorpi che hanno anch'essi la tTG quale bersaglio antigenico, viene eseguita in IFI, fornisce una risposta qualitativa e al momento si ritiene che debba essere usata quale conferma di un test anti-tTG positivo e non in prima battuta.

In fase di accertamento diagnostico, gli anticorpi tipici della celiachia vanno testati quando il soggetto è a dieta libera contenente glutine, e la prima volta vanno associati a una determinazione delle Ig totali, per escludere un deficit di IgA, condizione morbosa che può causare falsi negativi e che tra l'altro è in associazione con la celiachia.

In casi dubbi o sicuramente associati a deficit di IgA si può far ricorso alla ricerca di anticorpi anti-tTG di classe IgG (anti-tTG-G) che possono eseguiti con richiesta specifica al laboratorio o di altri autoanticorpi specifici quali quelli contro la gliadina deamidata (DGP) che possono essere ricercati sia tra le IgA (anti-DGP-A) che tra le IgG (anti-DGP-G). Questi anticorpi dovranno essere più frequentemente ricercati nei bambini nei quali la risposta IgA può ancora non essere completamente maturata.



Servizio
Sanitario
della
Toscana

Indicazioni per l'appropriatezza prescrittiva



Sistema maggiore di istocompatibilità (HLA) di tipo II

Come già detto, le molecole HLA-DQ2 o HLA-DQ8 sono presenti virtualmente in tutti i soggetti con malattia celiaca. Pertanto la loro negatività rende decisamente improbabile la diagnosi di malattia celiaca e conferisce alla caratterizzazione dell'HLA un elevato valore predittivo negativo utile per la diagnosi di esclusione. Ne consegue che in individui negativi per HLA-DQ2 e HLA-DQ8 è inutile lo screening successivo con metodiche sierologiche. Occorre d'altra parte ricordare che tali molecole sono comunque ampiamente diffuse nella popolazione che non presenta celiachia, motivo per il quale la loro ricerca non rappresenta un esame di primo livello nella strategia diagnostica di un soggetto con clinica suggestiva, potendo invece contribuire quale elemento aggiuntivo nel caso di una diagnosi non chiara.

Procedure per la diagnosi:

Su questa base la diagnosi di celiachia potrà essere effettuata con le seguenti modalità:

Procedura diagnostica in soggetti con manifestazioni cliniche ed età > 2 anni

(vedi flow chart allegata):

- ✓ Determinazione delle IgA totali sieriche e degli anticorpi anti-transglutaminasi (tTG) di classe IgA
- ✓ Solo in caso di deficit di IgA è necessario eseguire il test per la determinazione degli anticorpi anti-transglutaminasi (tTG) di classe IgG o degli anticorpi anti-peptidi deamidati di gliadina (DGP) di classe IgG

Procedura diagnostica in soggetti con manifestazioni cliniche ed età < 2 anni

(vedi flow chart allegata):

- ✓ Determinazione delle IgA totali sieriche, degli anticorpi anti-transglutaminasi (tTG) di classe IgA e degli anticorpi anti-peptidi deamidati di gliadina (DGP) di classe IgA e IgG
- ✓ In caso di deficit di IgA si procede come riportato nel flow chart per i soggetti con età >2 anni
- ✓ In caso di positività isolata di DGP IgG e/o IgA: ricerca dell'aplotipo HLA di classe II DQ2 e DQ8.

Procedura diagnostica in soggetti appartenenti a gruppi a rischio

(familiari di primo grado di celiaci, diabetici tipo 1, Down, etc.)

- ✓ Determinazione delle IgA totali sieriche e determinazione degli anticorpi anti-transglutaminasi (tTG) di classe IgA.
- ✓ In caso di deficit di IgA si procede come riportato nel flow chart per i soggetti con età >2 anni
- ✓ In caso di negatività per anti-tTG IgA si consiglia comunque di ripetere il test qualora



Servizio
Sanitario
della
Toscana

Indicazioni per l'appropriatezza prescrittiva



compaiano quadri clinici o segni di MC.

- ✓ In caso di persistente negatività per anti-tTG IgA, ma in presenza di segni e sintomi celiachia associati: ricerca dell'aplotipo HLA di classe II DQ2 e DQ8.
- ✓ Per quanto riguarda i pazienti pediatrici con diabete tipo 1 è indicato eseguire, indipendentemente dalla insorgenza di nuovi sintomi, la ricerca degli anti-tTG ripetutamente.

Per tutte le procedure diagnostiche:

In caso di primo riscontro di positività per gli anticorpi anti-transglutaminasi (tTG) di classe IgA occorre la determinazione, come reflex-test di conferma, degli anticorpi anti-endomisio (EMA) di classe IgA e nei bambini con sintomi suggestivi anche la ricerca dell'aplotipo HLA di classe II DQ2 e DQ8, poiché in caso di risultato non concorde occorre prendere in considerazione la biopsia per la diagnosi.

Procedura per il monitoraggio e la revisione diagnostica di MC

Monitoraggio dei soggetti celiaci in dieta priva di glutine

- determinazione degli anticorpi anti-transglutaminasi (tTG) di classe IgA (o di classe IgG nel caso di deficit di IgA)

Pazienti che necessitano di revisione diagnostica

- ricerca dell'aplotipo HLA di classe II DQ2 e DQ8.

Procedura per il follow up

Un controllo entro 6-12 mesi dalla diagnosi e, successivamente, ogni 1-2 anni (salvo complicanze) è sufficiente per verificare la compliance alla dieta priva di glutine, verificare la comparsa di malattie auto-immuni e/o alterazioni metaboliche (che possono comparire anche in soggetti celiaci trattati) e soprattutto diagnosticare precocemente l'eventuale comparsa di complicanze.

Ad ogni controllo il soggetto celiaco dovrebbe essere sottoposto a: visita medica, valutazione dietetica, controllo dell'emocromo e dosaggio anticorpi serici anti-transglutaminasi di classe IgA(o IgG se vi è deficit delle IgA).

Gli accertamenti ematici per la valutazione del metabolismo del ferro (ferritinemia) e la folatemia vanno eseguiti solo al primo controllo e, se alterati, ripetuti ai successivi fino alla normalizzazione. Inoltre il dosaggio di ferritinemia e folatemia va eseguito in caso i valori di emoglobinemia e/o volume globulare medio alterati.



Servizio
Sanitario
della
Toscana

Indicazioni per l'appropriatezza prescrittiva



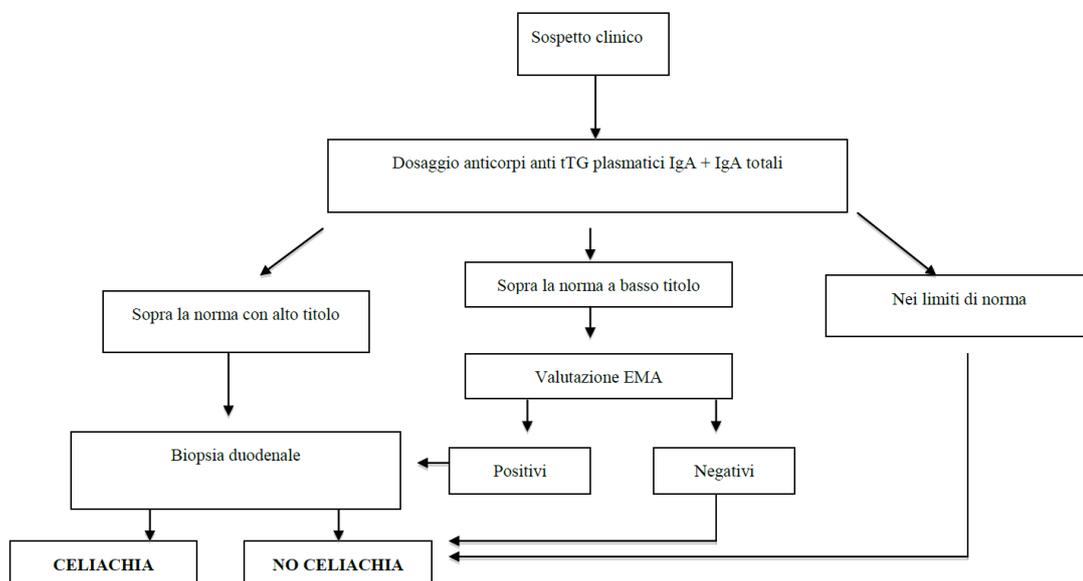
Per quanto attiene la valutazione dell'autoimmunità per tireopatia, presente in circa il 5% dei celiaci, occorre effettuarla mediante dosaggio di TSH e anticorpi anti TPO alla diagnosi e poi nel follow up comportarsi come di seguito indicato:

1. entrambi nella norma -> TSH ogni 3 anni
2. entrambi alterati -> tireopatia autoimmune (percorso seguente ben codificato per tale patologia in esenzione)
3. uno dei due alterato -> endocrinologo per valutare tireopatia autoimmune (con seguente percorso come al punto 2)

Altri esami strumentali e specialistici vanno effettuati se la valutazione clinica lo suggerisce. Nell'adulto la densitometria ossea andrebbe eseguita di routine una volta almeno, dopo 18 mesi di dieta senza glutine e ripetuta periodicamente su indicazione del curante, solo se patologica o vi siano indicazioni cliniche.

ALGORITMI DIAGNOSTICI

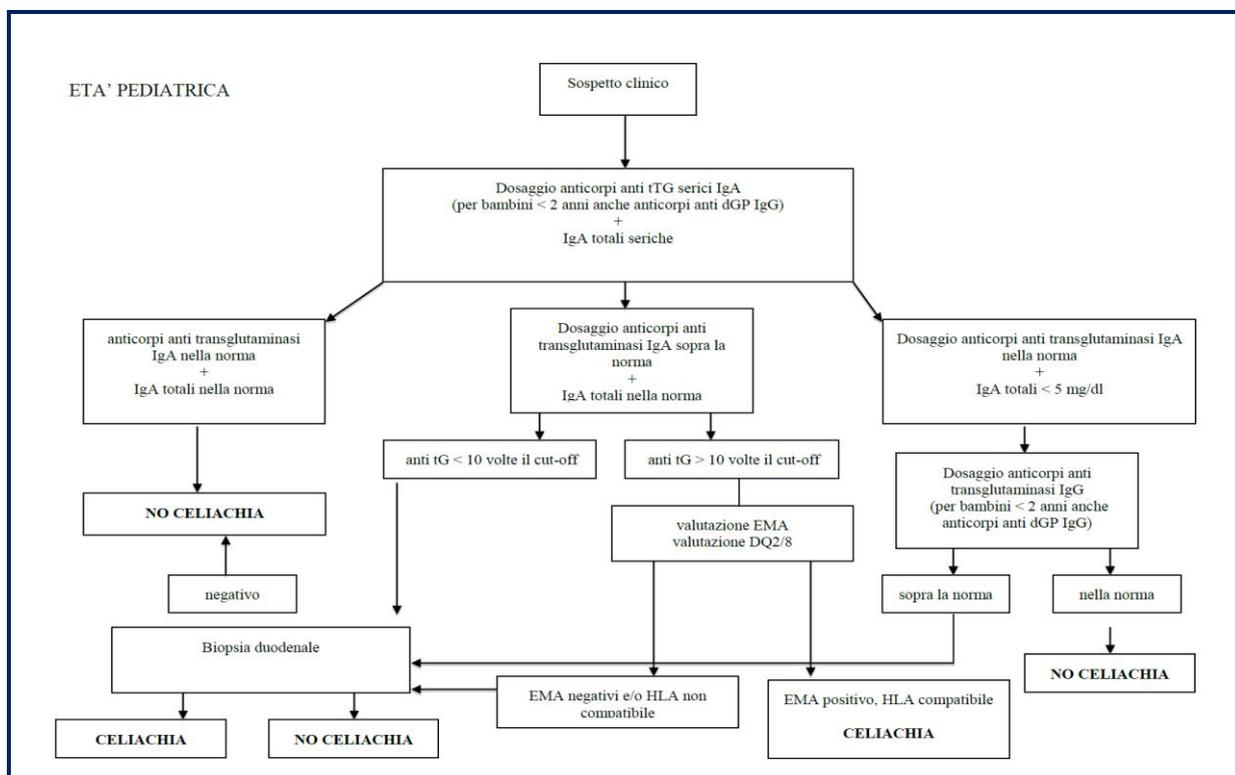
ADULTI





Servizio
Sanitario
della
Toscana

Indicazioni per l'appropriatezza prescrittiva



Procedura per la diagnosi differenziale

È importante ricordare che esistono alcune condizioni cliniche con impegno gastroenterologico che pongono problemi di diagnosi differenziale con la celiachia tra le quali

- **L'allergia al glutine**, condizione allergica mediata da anticorpi anti-gliadina di classe IgE, anticorpi che sono facilmente dimostrabili con i test cutanei o sierologici e che talvolta dà manifestazioni anche gravi, specialmente nel caso in cui l'assunzione del glutine venga seguita a breve distanza da uno sforzo fisico (*Food dependent exercise induced anaphylaxis*). Il laboratorio offre in questi casi la ricerca delle IgE specifiche. I soggetti con allergia al glutine non sono esposti ad un aumentato rischio di celiachia.

- **La sensibilità al glutine (Gluten sensitivity)**, caratterizzata dalla comparsa di sintomi intestinali ed extra intestinali, in seguito all'ingestione di alimenti contenenti glutine, in pazienti in cui celiachia ed allergia alle proteine del frumento siano già state escluse. In questa affezione, pur osservandosi un miglioramento della clinica in seguito alla sospensione degli alimenti contenenti glutine, la sierologia specifica è negativa. Alcuni studi riportano in questi pazienti un'aumentata frequenza degli anticorpi anti-gliadina non deamidata (AGA). Tali anticorpi non sono più utilizzati per la diagnosi di celiachia (sono stati sostituiti come detto sopra da test maggiormente specifici) ma possono rivestire ancora un ruolo in questa condizione.



Servizio
Sanitario
della
Toscana

Indicazioni per l'appropriatezza prescrittiva



DIAGNOSI DI EPATITE AUTOIMMUNE (EAI) E CIRROSI BILIARE PRIMITIVA (CBP)

In base al pattern autoanticorpale, l'EAI è classicamente suddivisa in EAI di tipo 1, associata ad autoanticorpi anti-nucleo (ANA) e anti-muscolo liscio (ASMA), ed EAI di tipo 2, associata ad autoanticorpi anti-mitosomi epatici e renali (anti-LKM) e anti-citosol epatico di tipo 1 (anti-LC1) (56).

La cirrosi biliare primitiva (PBC) è una malattia cronica infiammatoria caratterizzata da un danno immunomediato a carico dei colangiociti (57).

Nella pratica clinica tutti i pazienti con epatopatia di causa sconosciuta dovrebbero essere indagati per uno specifico pannello autoanticorpale, che possa indirizzare verso la possibile natura autoimmune dell'epatopatia.

Epatite Autoimmune

- 1) Richiedere la determinazione:
 - degli anticorpi anti-nucleo (ANA), senza gli approfondimenti per gli anticorpi anti-antigeni nucleari estraibili (ENA) e gli anticorpi anti-DNA nativo;
 - degli anticorpi anti-muscolo liscio (ASMA) in IFI su stomaco di ratto (o triplo tessuto);
 - degli anticorpi anti-antigeni microsomiali epatici e renali (anti-LKM) in IFI su triplo tessuto.
- 2) Eventualmente è possibile procedere con test di secondo livello:
 - Nel caso di ASMA positivi: per aumentare la specificità ASMA per EAI è preferibile definire se si tratta di positività per anti-F actina mediante metodo immunoblot o test IFI su cellule VSM47
 - Nel caso di positività per anti-LKM: è preferibile la conferma degli anti-LKM-1 mediante metodo immunoblot o Elisa.
 - Qualora i test convenzionali sopra riportati dovessero risultare negativi e permanga il sospetto di EAI: ricercare gli anti-F actina, gli anticorpi anti-antigene epatico solubile (anti-SLA), gli anticorpi anti-citosol epatico (LC1) e i p-ANCA atipici

Cirrosi Biliare Primitiva (CBP)

- 1) Richiedere la determinazione degli anticorpi anti-mitocondrio (AMA) in IFI su rene di ratto (o triplo tessuto):
- 2) Eventualmente è possibile procedere con test di secondo livello:



**Servizio
Sanitario
della
Toscana**

Indicazioni per l'appropriatezza prescrittiva



- Qualora gli AMA dovessero risultare positivi, per aumentare la specificità AMA per CBP è preferibile definire se si tratta di positività per anti-M2 mediante metodo immunoblot o Elisa.
- Qualora gli AMA dovessero risultare negativi e permanga il sospetto di CBP: oltre alla ricerca degli anticorpi anti-M2 con metodi più specifici come il metodo immunoblot o Elisa, si possono ricercare gli anticorpi verso le proteine SP100 e gp210.



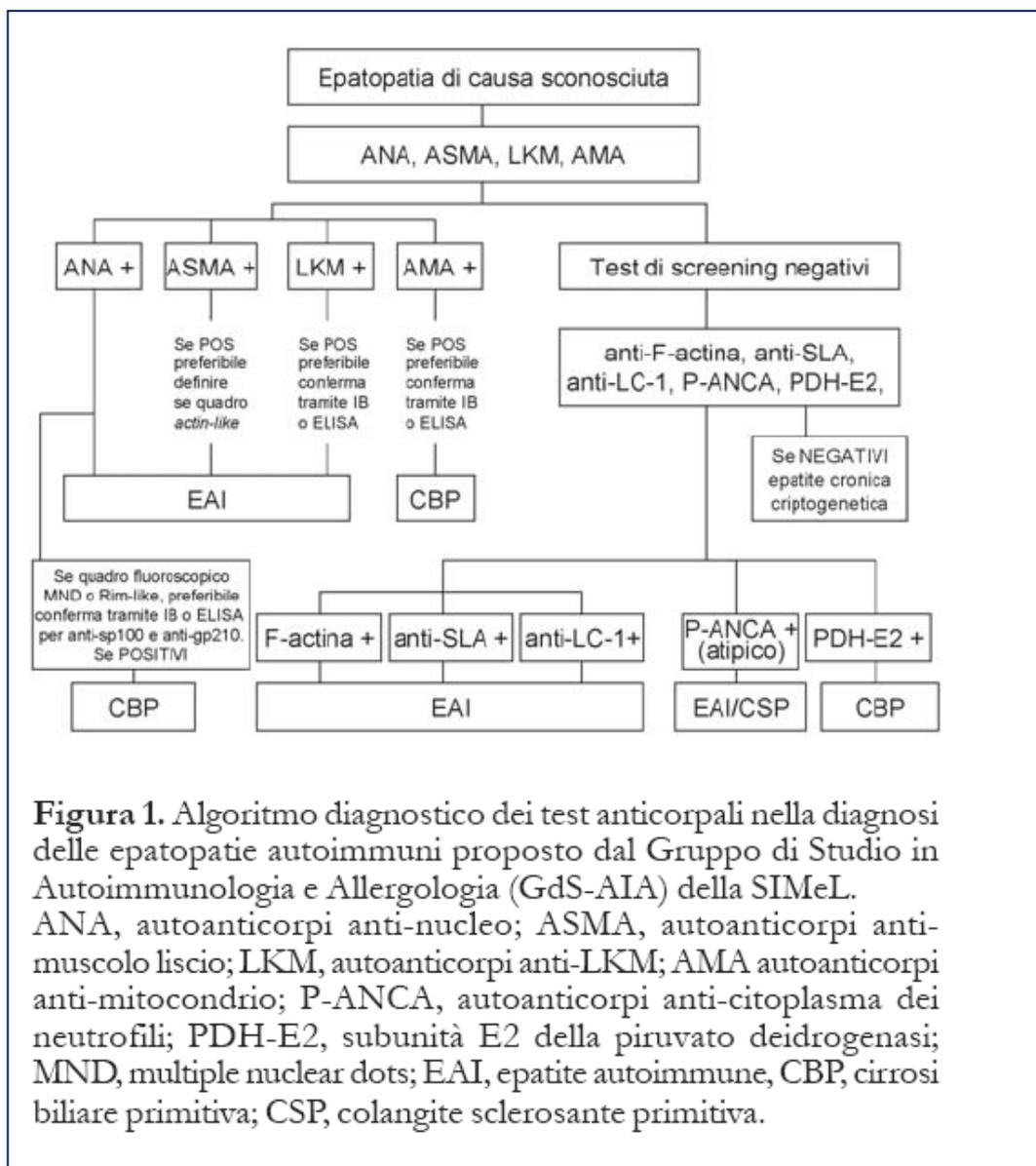
Servizio
Sanitario
della
Toscana

Indicazioni per l'appropriatezza prescrittiva



Approccio diagnostico comprensivo dei test di secondo livello

Un approccio razionale potrebbe essere l'algoritmo sintetizzato nella Figura 1. Tale algoritmo è il risultato di una consensus conference sulla diagnostica delle epatopatie autoimmuni del Gruppo di Studio in Autoimmunologia e Allergologia della SIMeL (GdS AIA) tenutasi a febbraio 2009, che ampiamente coincide con le linee guida recentemente proposte dall'American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) (58).





**Servizio
Sanitario
della
Toscana**

Indicazioni per l'appropriatezza prescrittiva



Richieste inappropriate

- ✓ **Per quanto riguarda in generale la diagnostica delle malattie autoimmuni risulta inappropriata la richiesta contemporanea di più test a prescindere dall'inquadramento clinico**

- ✓ **Nella logica di promuovere l'appropriatezza prescrittiva di esami ad alto rischio di inappropriatezza, tra cui quelli relativi alla diagnostica autoimmune e per evitare agli assistiti il disagio di dover ritornare in Laboratorio e dal medico per eventuali esami d'approfondimento, si sta affermando in diverse realtà sanitarie regionali la metodologia di richiesta definita "reflex-test" che prevede:**
 - ✓ **richiesta dettata da sospetto diagnostico e corredata di segni e/o sintomi clinici;**
 - ✓ **esecuzione di esami in successione logica con definizione di un algoritmo diagnostico ragionato e basato su linee guida ed evidenze disponibili.**



Servizio
Sanitario
della
Toscana

Indicazioni per l'appropriatezza prescrittiva



10. DIAGNOSTICA COAGULATIVA

Nella diagnostica coagulativa, in emostasi e trombosi, ritroviamo comunemente alcune tipologie di richieste che pongono la questione dell'appropriatezza prescrittiva:

- Screening preoperatorio (trattato nel paragrafo precedente "esami preoperatori")
- Valutazione del rischio trombotico
- Valutazione del rischio emorragico
- Valutazione della terapia anticoagulante

VALUTAZIONE DEL RISCHIO TROMBOTICO

La valutazione della trombofilia non è appropriata nel soggetto sano, anche nei casi in cui egli sarà esposto a manovre o interventi potenzialmente a rischio trombotico (59–62). Deve essere eseguita solo sui soggetti considerati a rischio, identificati con un attento esame clinico anamnestico svolto in accordo con le linee guida (59–64).

È indicato eseguire i test per la ricerca delle alterazioni trombofiliche in:

1) Soggetti sintomatici caratterizzati da

- comparsa dell'evento trombotico in età giovanile (< 55 anni),
- episodi ripetuti di tromboembolismo venoso idiopatico,
- familiarità per tromboembolia venosa,
- trombosi venose profonde in sedi inusuali,
- trombosi venose superficiali recidivanti o in sedi non usuali,
- associazione trombosi/perdita fetale,
- necrosi cutanea indotta da anticoagulanti orali,
- porpora fulminante neonatale,
- pregressa patologia della gravidanza (aborti ricorrenti, morte endouterina fetale, pre-eclampsia, sindrome HELLP, abruption placentae, ritardo di crescita fetale)

2) Soggetti asintomatici prima dell'esposizione a situazioni con aumentato rischio trombotico (ad es. terapia ormonale e gravidanza), che abbiano:

- una storia familiare positiva per trombofilia venosa
- un familiare di 1° grado portatore di un'alterazione trombofilica congenita accertata.

In particolare, in accordo con analoghi documenti già promulgati da altre Regioni (27,63), non si raccomanda la valutazione per la trombofilia in donne che dovranno assumere contraccettivi ormonali in assenza di fattori di rischio personali o familiari.



Servizio
Sanitario
della
Toscana

Indicazioni per l'appropriatezza prescrittiva



Prima della valutazione bisogna escludere eventuali cause secondarie che possano spiegare la trombosi (neoplasie) (61).

In accordo con le linee guida e la delibera della Regione Toscana (64) i test genetici appropriati sono esclusivamente la ricerca della mutazione G20210A nel gene della protrombina e della mutazione Leiden nel fattore V; la ricerca della mutazione del FV Leiden è appropriata limitatamente ai soggetti con resistenza alla proteina C attivata.

È inappropriata la valutazione di mutazioni di altri geni quali MTHFR (64).

Nei casi di positività per uno o più difetti trombofilici ereditari, bisogna estendere lo studio di laboratorio a tutti i membri della famiglia disponibili all'indagine, anche se asintomatici. Ovviamente gli esami genetici debbono essere eseguiti una sola volta nella vita.

VALUTAZIONE DEL RISCHIO EMORRAGICO

a) CONGENITO: l'elemento cardine è sempre da ritenersi l'anamnesi accurata del paziente; da considerare che alterazioni del FvW (Fattore von Willebrand) e del FXIII non sono identificabili con l'esecuzione di PT ed aPTT e devono pertanto essere dosati singolarmente.

I valori nella norma non devono essere ripetuti;

b) ACQUISITO: in particolare in condizioni di epatopatia può essere necessario ripetere i dosaggi dei test globali e delle singole proteine o fattori e delle piastrine

VALUTAZIONE DELLA TERAPIA ANTICOAGULANTE

Secondo le raccomandazioni delle linee guida nazionali FCSA (14) per l'induzione della terapia anticoagulante orale (TAO) non sono da considerarsi appropriate richieste con frequenza quotidiana in pazienti stabili in TAO, in assenza di complicanze acute o trattamenti a scopo antiemorragico.

Nel monitoraggio della terapia anticoagulante non è appropriata l'associazione di PT e aPTT: in caso di AVK (farmaci anti-Vitamina K, come i dicumarolici) è appropriato il PT INR; in caso di UFH (Eparina non frazionata) l'aPTT ratio; in caso di LMWH (Eparine a basso peso molecolare) il dosaggio dell'Eparina; in caso di DOAC/NOAC (nuovi anticoagulanti orali diretti) il dosaggio specifico.

È opportuno aggiungere che può essere indicata l'esecuzione del dosaggio delle eparine e dei DOAC in condizioni di obesità, insufficienza renale, gravidanza, condizioni di scompenso, neonati.



Servizio
Sanitario
della
Toscana

Indicazioni per l'appropriatezza prescrittiva



Reflex test nella diagnostica coagulativa

- È appropriato eseguire la determinazione dei fattori della coagulazione solo se PT ratio e/o aPTT ratio siano allungati e corretti da plasma normale; nel caso il test di miscela con il plasma normale, non corregga il valore di PT ed aPTT, è consigliato il test del LAC per la ricerca di anticorpi di tipo lupico.
- Inoltre anche in caso di aPTT normale è appropriato eseguire la determinazione dei FvW e FXIII, se presente anamnesi positiva per sanguinamento.

Richieste inappropriate

- Non è appropriata la richiesta del dosaggio del D Dimero nel sospetto di TEV nei casi con una probabilità pre test elevata, valutata secondo lo score clinico di Wells (78,79) che permette una valutazione della probabilità clinica pre-test di Trombosi Venosa Profonda (TVP) e di Embolia Polmonare (EP).
- Non è appropriato richiedere di routine contemporaneamente PT, aPTT, fibrinogeno, Antitrombina e D-Dimero come profilo degli esami di coagulazione, neanche in alcune situazione tipiche di Pronto Soccorso (75).
- È inoltre sconsigliata l'esecuzione dei test di trombofilia, durante la fase acuta di un evento trombotico (venoso o arterioso), durante l'assunzione della terapia ormonale o della terapia anticoagulante orale e non devono essere eseguiti in gravidanza (6).
- Non è appropriato ripetere i test di rischio trombotico che risultano nella norma, in assenza di condizioni cliniche o farmacologiche che possano provocare alterazioni acquisite.
- Nel monitoraggio della terapia anticoagulante non è appropriata l'associazione di PT e aPTT: in caso di AVK (farmaci anti-Vitamina K, come i dicumarolici) è appropriato il PT INR; in caso di UFH (Eparina non frazionata) l'aPTT ratio; in caso di LMWH (Eparine a basso peso molecolare) il dosaggio dell'Eparina; in caso di DOAC/NOAC (nuovi anticoagulanti orali diretti) il dosaggio specifico.



Servizio
Sanitario
della
Toscana

Indicazioni per l'appropriatezza prescrittiva



11. SIEROIMMUNOLOGIA

INDAGINI SIEROLOGICHE PER EPATITI VIRALI A (HAV), B (HBV) E C (HCV)

I principali obiettivi clinici delle indagini sierologiche per le epatite sono:

1. Definire la presenza/assenza di infezione acuta o cronica nel sospetto di epatite
2. Definire lo stato di protezione immunologica per una eventuale vaccinazione contro HAV e HBV

Tali obiettivi devono essere perseguiti razionalizzando il numero e la tipologia di test ed evitando richieste multiple e controlli successivi non necessari e/o ridondanti

In base a considerazioni epidemiologiche sull'attuale prevalenza e incidenza di epatiti virali in Italia, non è raccomandato lo screening indiscriminato degli indicatori sierologici di infezione da virus dell'epatite A, B e C. Le indagini sierologiche vanno orientate in base all'anamnesi e al tipo di esposizione a rischio, diversa per i tre virus.

1) Test sierologici per Epatite A

Nel sospetto di epatite acuta, il test da richiedere è rappresentato dalle **IgM anti-HAV** che permangono positive anche per oltre 6 mesi dal contagio.

Per verificare la presenza di immunità naturale le **IgG anti-HAV** sono il test da richiedere.

La richiesta contemporanea di IgM e IgG anti-HAV *non è appropriata*, comporta un aggravio di tipo economico, non giustificabile a fronte della evidenza che i due test rispondono a quesiti clinici differenti.

Nei soggetti vaccinati la protezione supera il 99% e pertanto non è necessaria la verifica della risposta al vaccino.

2) Test sierologici per Epatite B

La diagnosi sierologica di infezione da virus dell'epatite B è un processo a cascata in cui inizialmente sono da richiedere test sierologici per l'inquadramento diagnostico (**test di I° livello: HBsAg, anti-HBc, anti-HBs**).

La richiesta base è l'HBsAg (che consente l'identificazione dei soggetti con infezione in atto o recente e dello stato di portatore di HBV) a cui si aggiungono altri marcatori di I livello a seconda dell'obiettivo dell'indagine:

a) Obiettivo 1 – identificazione dell'infezione pregressa in soggetti HBsAg negativi: si aggiunge il test per anti-HBc. Dobbiamo tenere conto che la positività del test anticorpale anti-HBc può essere indicativa di

- possibile stato di portatore occulto, infezione cronica,
- infezione acuta nel periodo "finestra" in soggetti con quadro clinico di epatite acuta,



Servizio
Sanitario
della
Toscana

Indicazioni per l'appropriatezza prescrittiva



- falsa positività (soprattutto in soggetti non a rischio per HBV, provenienti da aree a bassa endemicità dell'infezione, soggetti con patologia autoimmune, soggetti con infezione da HCV).

b) Obiettivo 2 – identificazione di soggetti con infezione pregressa e clearance virale (immunità acquisita naturalmente) e dei soggetti non immuni (per eventuale vaccinazione): si aggiunge il test per anticorpi anti-HBsAg.

Test di approfondimento diagnostico (**test di II° livello: anti-HBe, HBeAg, IgM-HBc**) vanno richiesti in soggetti che risultato positivi ad uno o più marcatori di primo livello.

I test molecolari (**HBV DNA**) vanno considerati un approfondimento diagnostico di livello ancora successivo e richiesti nell'ambito della definizione dello stato replicativo del virus, nell'infezione cronica accertata, nei pazienti da avviare al trattamento antivirale e nel monitoraggio della terapia specifica.

Verifica stato vaccinale. Anticorpi anti-HBs (protezione a partire da 10 mUI/ml)

Infezione occulta da HBV, intesa come presenza di HBV DNA nel fegato di soggetti HBsAg negativi, in cui la reattività anti-HBc può essere l'unico indice: va identificata in previsione di terapie immunosoppressive, in quanto ad alto rischio di riattivazione virale.

TEST	SIGNIFICATO	UTILIZZO
HBsAg (antigene di superficie di HBV)	Porzioni di particelle virali circolanti	Indicano infezione in atto; il dosaggio di <u>HBsAg quantitativo</u> è predittivo dell'efficacia del trattamento antivirale. Identifica lo stato di portatore.
HBeAg (antigene "e" di HBV)	Porzione del gene Core di HBV. Circola come antigene libero. Può non essere presente in alcune infezioni (varianti Hbe minus)	Correla con la viremia. La scomparsa è solitamente seguita dalla comparsa di Anti-HBe
Anti-HBc totali/Anti-HBc IgM	Anticorpi contro l'antigene core di HBV. Primo anticorpo che compare dopo l'esposizione al virus. Resta positivo per moltissimo tempo. Può essere l'unico marcatore dopo molti anni dall'infezione	Identifica l'esposizione ad HBV; IgM Anti HBc si positivizzano nell'infezione acuta ma possono essere presenti in caso di riattivazione della replicazione nell'epatite cronica da HBV



Servizio Sanitario della Toscana

Indicazioni per l'appropriatezza prescrittiva



Anti-HBs	Anticorpi contro l'antigene di superficie di HBV. Compare con la "clearance" del virus. È il marcatore di immunizzazione.	Indica immunità ad HBV. È protettivo se >10 mUI/mL
Anti-HBe	Anticorpi contro l'antigene "e". Compare sia dopo "clearance" virale che nei soggetti che sviluppano mutazioni che impediscono la produzione dell'antigene "e"	Di solito compare dopo scomparsa di HBeAg.
HBV DNA	Acido nucleico virale	Indica replicazione virale. Usato per il monitoraggio della terapia antivirale

TEST SIEROLOGICI PER EPATITE B

TEST DI 1° LIVELLO

HBsAg, anti-HBc, anti-HBs

HBsAg + Anti-HBs - Anti-HBc -	HBsAg - Anti-HBs + Anti-HBc +	HBsAg - Anti-HBs - Anti-HBc +	HBsAg + Anti-HBs - Anti-HBc +	HBsAg - Anti-HBs + Anti-HBc -	HBsAg - Anti-HBs - Anti-HBc -
-------------------------------------	-------------------------------------	-------------------------------------	-------------------------------------	-------------------------------------	-------------------------------------

TEST DI 2° LIVELLO

HBeAg
Anti-HBe
Anti-HBcM

TEST DI 3° LIVELLO

HBV DNA

INFEZIONE ACUTA
INFEZIONE CRONICA
INFEZIONE RISOLTA
INFEZIONE OCCULTA

VACCINAZIONE

ASSENZA DI INFEZIONE

3) Test sierologici per Epatite C

L'infezione da HCV si diagnostica attraverso test sierologici di I° livello che ricercano anticorpi specifici per il virus C, di regola con assemblati che rivelano contemporaneamente sia IgG che IgM.

L'indagine sierologica per epatite acuta da HCV ha attendibilità limitata. L'epatite acuta da HCV risente di un prolungato periodo di sieroconversione con ampia variabilità individuale, in cui l'infezione è presente ma gli anticorpi assenti (fase finestra). È opportuno associare test molecolari per la viremia da HCV, che sono positivi nella fase finestra.

Esistono anche test per la ricerca dell'antigene Core di HCV di ultima generazione, che consentono di identificare viremia attiva in pazienti con primo riscontro di anticorpi anti HCV (pazienti che non sanno di aver contratto l'infezione e che ne vengono casualmente a conoscenza dopo richiesta, spesso per motivi diversi, del test anticorpale per HCV) (65–68). Nei casi in cui si sospetta una bassissima replicazione (al di sotto delle 1000 UI/mL) tuttavia l'HCV RNA rimane il test di elezione da utilizzare nelle fasi finali dei percorsi terapeutici a conferma della negativizzazione della viremia.

Il test di conferma per l'infezione da HCV e per il management del paziente con infezione da HCV è la ricerca dell'RNA virale (HCV RNA) mediante test molecolari.

Nei soggetti sieronegativi ai test di I° livello ma che presentano importanti deficit della risposta immunitaria, nel sospetto di infezione da HCV il test per accertarne la presenza è la ricerca di HCV RNA.

I test sierologici di II° livello o di conferma (immunoblotting, LIA e RIBA) saggiano la reattività nei confronti di diversi prodotti genici del virus e sono test di conferma della *specificità* di un risultato reattivo ai test di I° livello. Possono però essere utilizzati in particolari situazioni, quali ad esempio nella refertazione da parte del laboratorio di risultati di reattività debole e border-line, in soggetti non a rischio di Epatite C, al test di screening di I° livello.

Tabella: quadri sierologici nell'infezione da HCV

Anti-HCV	HCV RNA/HCV Ag	INTERPRETAZIONE
NEGATIVO	NEGATIVO	Assenza di infezione
POSITIVO	POSITIVO	Infezione attiva (acuta o cronica)
NEGATIVO	POSITIVO	Infezione recente Infezione cronica in pazienti immunocompromessi
POSITIVO	NEGATIVO	Infezione risolta (guarigione) Infezione cronica con viremia bassa o intermittente Reattività aspecifica per anti-HCV Anticorpi "passivi"



Servizio
Sanitario
della
Toscana

Indicazioni per l'appropriatezza prescrittiva



DIAGNOSI SIEROLOGICA PER INFEZIONE DA HIV

1) Diagnosi di infezione cronica nell'adulto

La diagnosi di infezione cronica da HIV-1 è basata sulla rilevazione di anticorpi specifici (**test di screening**), seguito da un **test di conferma** (Western Blot, WB). Come test di screening sono raccomandati i saggi immunoenzimatici di quarta generazione, che associano la rilevazione di antigeni virali a quella degli anticorpi. Questa formulazione permette di rilevare la presenza di infezione anche nei casi in cui gli anticorpi non si siano ancora formati (infezione primaria) o nelle fasi avanzate dell'infezione in cui la profonda immunosoppressione si accompagna alla perdita degli anticorpi. Nei casi in cui non sia possibile basarsi sugli anticorpi specifici, la rilevazione di HIV RNA viene utilizzata per la conferma di diagnosi. I test di conferma permettono di distinguere le infezioni da HIV-1 da quelle da HIV-2.

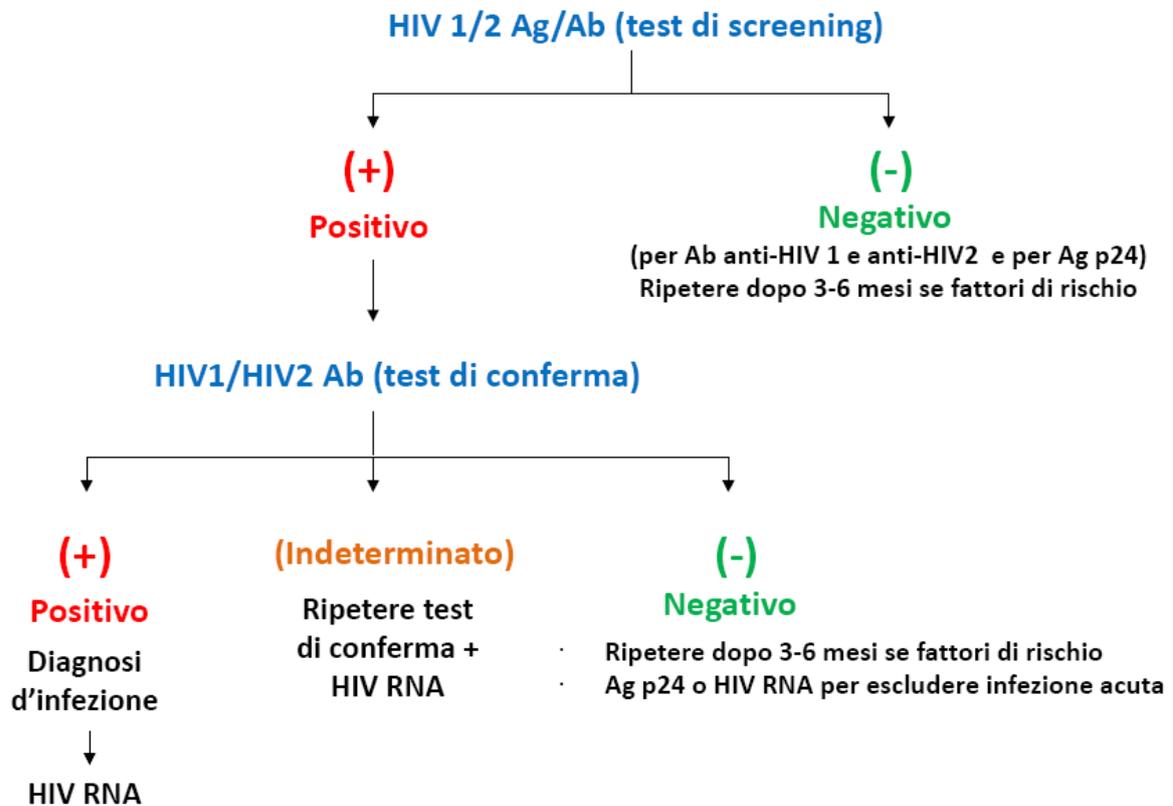
Se il test di screening risulta negativo, il campione è considerato negativo per la presenza di anticorpi anti-HIV. Nei soggetti che si trovano nella fase finestra (prima della sierconversione) o nella fase finale della malattia, la ricerca di anticorpi anti-HIV può dare esito negativo o *borderline* e per una corretta interpretazione del risultato è opportuno considerare la possibilità di una infezione primaria. Se il risultato del primo test di *screening* è dubbio o positivo, può essere eseguito un secondo test di *screening*, preferibilmente con un metodo diverso, ed un test di conferma.

I test di *screening* in commercio in Italia non consentono di differenziare l'infezione da HIV-1 e HIV-2. I soggetti con infezione da HIV-2 in genere presentano reattività ai test di *screening* ed un quadro indeterminato al test di conferma specifico per HIV-1. Un test di conferma specifico per l'HIV-2 è eseguito soltanto in caso di sospetto epidemiologico e/o per la presenza di un quadro di WB per HIV-1 indeterminato. Sono stati proposti algoritmi diagnostici semplificati, basati su un doppio test di *screening* senza test di conferma; nei casi di discordanza fra i due test iniziali, viene eseguito un test aggiuntivo (HIV RNA) per mettere in evidenza possibili infezioni primarie. Con i test più recenti la quasi totalità delle sierconversioni si verifica entro un mese dall'esposizione e il tempo massimo del periodo finestra è fissato a 3 mesi. Tuttavia quando viene effettuata la profilassi post-esposizione, la sierconversione può essere ritardata; nel complesso, il set minimo di controlli post-esposizione dovrebbe comprendere prelievi a 3 e 6 mesi dopo l'esposizione. Il prolungamento del *follow-up* sierologico oltre i 6 mesi è consigliato solo in casi particolari, quali quelli riguardanti soggetti immunodepressi ed il personale sanitario esposto a coinfezione HIV + HCV, perché in tal caso la sierconversione per HIV può essere ritardata.



Servizio
Sanitario
della
Toscana

Indicazioni per l'appropriatezza prescrittiva



2) Diagnosi di infezione primaria/acuta

Il quadro dell'infezione primaria o acuta è caratterizzato dalla positività dei test virologici che rilevano la presenza del virus (antigene p24 e/o HIV RNA) con negatività dei test sierologici di *screening* o positività al test di *screening* accompagnata da un quadro di test di conferma negativo o indeterminato.

In caso di test combinato positivo accompagnato da test di conferma negativo o indeterminato, va considerata l'eventualità che il paziente si trovi nella fase di infezione acuta dove ancora non si sono sviluppati gli anticorpi specifici: in tal caso la diagnosi va confermata mediante ricerca sierologica di p24 o mediante ricerca di HIV RNA nel plasma.

In ogni caso, è consigliabile che la diagnosi di infezione primaria da HIV venga successivamente confermata da un quadro completo di sieroconversione, che si ottiene con la positivizzazione del test di conferma a distanza di una settimana o più.

3) Diagnosi di infezione nel neonato nato da madre sieropositiva

Tutti i neonati da madre sieropositiva sono sieropositivi alla nascita e gli anticorpi materni possono persistere fino a 18 mesi di età; solo dopo tale periodo la loro presenza permette di porre diagnosi di infezione. Viceversa, la negativizzazione dei test sierologici dopo 6 mesi di età può essere utilizzata come dimostrazione di assenza di infezione.

Data la scarsa utilizzabilità dei test sierologici, fino a 18 mesi di età la diagnosi nel neonato è basata sulla determinazione dell'HIV RNA o sulla ricerca dell'antigene p24 con test non combinato, dopo dissociazione degli immunocomplessi.

Va comunque, tenuto presente che il neonato da madre HIV positiva è in genere sottoposto a protocollo terapeutico almeno per le prime 6 settimane di vita e l'effetto della terapia potrebbe portare a un livello non evidenziabile dell'HIV RNA plasmatico. I test di elezione in questi casi si basano sulla la ricerca del DNA virale nei linfomonociti circolanti o sulla ricerca degli acidi nucleici virali totali (DNA+RNA). È opportuno che, oltre che alla nascita, i neonati da madre sieropositiva eseguano almeno altri 2 test per la ricerca dei genomi virali, a 1 mese e a 4 mesi. La negatività a entrambi i tempi post-nascita depone per assenza di infezione. Il supporto sierologico definitivo, dopo i 18 mesi di età, è comunque consigliato.



Indicazioni per l'appropriatezza prescrittiva



TEST SIEROLOGICI PER SIFILIDE

La Sifilide conosciuta anche come Lue, infezione da *Treponema Pallidum*, è un'infezione che si sviluppa in diversi stadi e può avere trasmissione sessuale o congenita per passaggio dalla madre al feto.

Viene diagnosticata (25,69–71) mediante test di primo livello che ricercano anticorpi specifici per antigeni del *Treponema Pallidum*. L'indagine sierologica prevede l'esecuzione di un test di screening. Sono oggi disponibili test di screening ad elevata sensibilità e specificità che garantiscono una ottima affidabilità.

In caso di test di screening negativo si può bloccare la ricerca. Occorre, tuttavia, ripetere il test se si sospetta una infezione recente o se il partner risulta positivo.

In caso di test di screening positivo/indeterminato, si procede con l'esecuzione di due tipologie di test: test Non Treponemici e test Treponemici.

Test Non Treponemici: VDRL, RPR diretti contro un antigene lipideo che deriva dal batterio o dalla sua interazione con l'ospite. Sono positivi in caso di infezione acuta/recente e/o in caso di riattivazione. I test non treponemici hanno largo impiego perché poco costosi ma possono dare esito falsamente positivo a causa di interferenze dovute alla presenza di altre malattie infettive (tubercolosi, malaria, febbri virali etc.) o di collagenopatie, gravidanza, età avanzata, tossicodipendenza ed altri stati patologici.

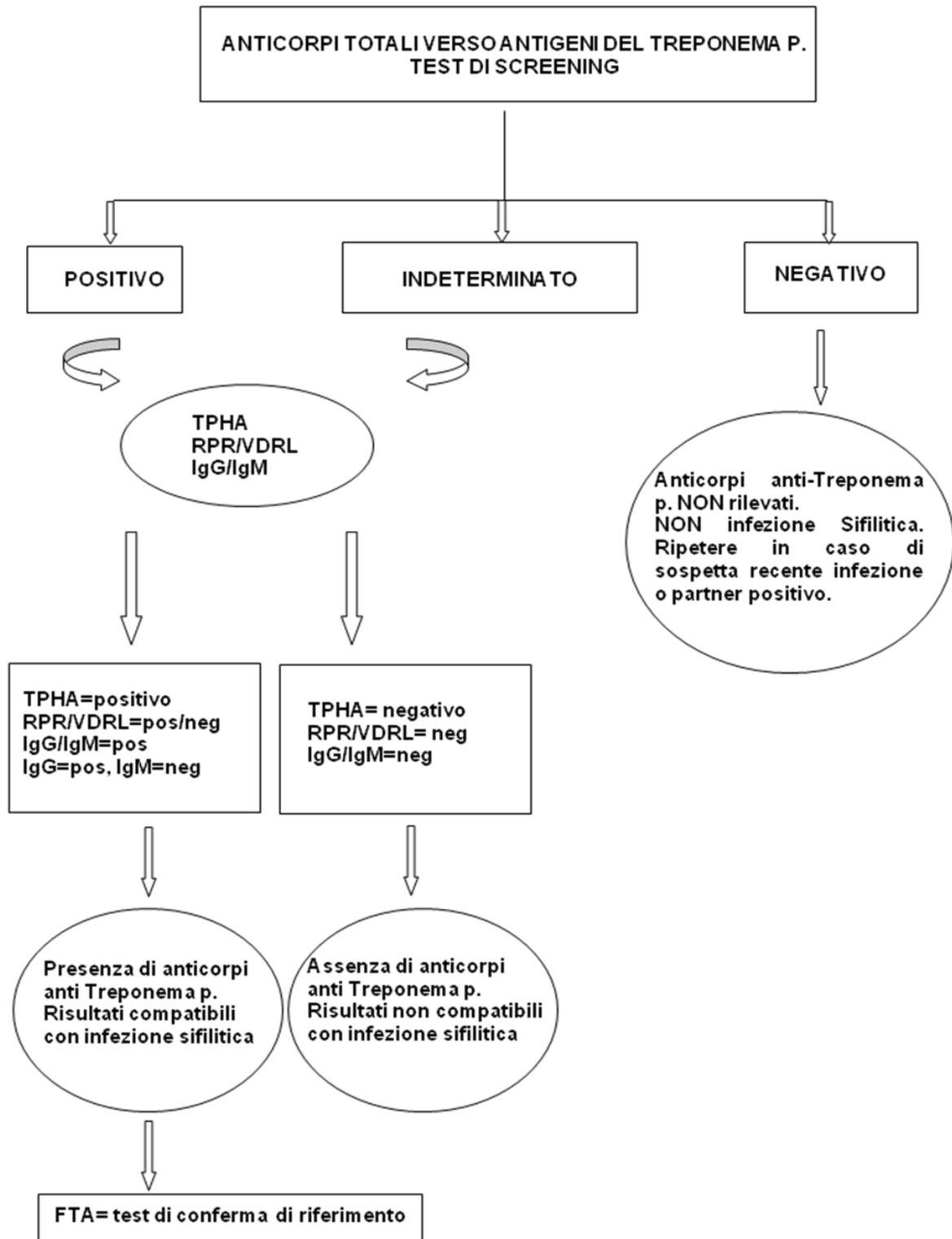
Test Treponemici: sono test *Treponema*-specifici. Il test TPHA consiste nella ricerca di anticorpi specifici di classe IgM (infezione acuta/recente) e IgG. Il test FTA è un test in immunofluorescenza, considerato di riferimento per la conferma di anticorpi anti *Treponema p.*). La loro positività persiste per tutta la vita.

A causa degli effetti deleteri della Sifilide quando viene contratta prima o durante la gravidanza, lo screening per la presenza di anticorpi anti-*Treponema* dovrebbe essere effettuato assieme agli altri test sierologici nelle prime settimane di gestazione.

Una infezione pregressa non conferisce immunità permanente ad un soggetto guarito, che è esposto a un possibile nuovo contagio.



Indicazioni per l'appropriatezza prescrittiva





Servizio
Sanitario
della
Toscana

Indicazioni per l'appropriatezza prescrittiva



DIAGNOSI SIEROLOGICA DELL'INFEZIONE DA EBV

In corso di sospetta infezione da EBV, la diagnosi sierologica (72,73) è lo strumento principale per la valutazione dello stato immune del soggetto. L'indagine sierologica di "routine" misura la risposta anticorpale alle proteine virali espresse durante il ciclo litico e/o durante la latenza, consente di distinguere tra infezione acuta e pregressa, permette di monitorare la storia dell'infezione e di rilevare eventuali riattivazioni.

L'indagine prevede il dosaggio delle IgM verso l'antigene VCA e delle IgG verso Early Antigen (EA), VCA ed EBNA.

Early Antigen (EA): sono proteine espresse nelle fasi precoci del ciclo litico. Compaiono nell'80% dei pazienti dopo qualche settimana dall'infezione e scompaiono dopo la convalescenza (possono permanere nel 20-30% dei pazienti a basso livello). Possono essere presenti nelle riattivazioni.

Antigene Capsidico Virale (VCA): sono proteine strutturali del capside virale. Nelle fasi iniziali dell'infezione compaiono le IgM anti VCA che possono permanere per molte settimane (raramente anni). In seguito compaiono le IgG anti VCA che permangono indefinitamente.

Epstein-Barr Nuclear Antigen (EBNA): le IgG contro questo complesso proteico compaiono dopo 8-10 settimane dall'esordio e sono considerate un marcatore di convalescenza. Sono, pertanto, assenti nella fase acuta dell'infezione primaria e, in seguito, costituiscono la memoria immunologica dell'individuo.

In caso di valutazione di pregressa infezione da EBV, l'unico marcatore da richiedere è EBNA IgG che può essere associato a VCA IgG.

Se si sospetta una infezione primaria acuta e/o recente, i marcatori di elezione sono VCA IgM, VCA IgG, EA.



Servizio
Sanitario
della
Toscana

Indicazioni per l'appropriatezza prescrittiva



Tabella: interpretazione dei markers sierologici di EBV in combinazione

VCA IgM	VCA IgG	EBNA-1 IgG	Interpretazione
-	-	-	Sieronegativo <i>Potenziale infezione primaria in fase molto precoce, necessario un altro campione se vi è <u>evidenza clinica</u></i>
+	-	-	VCA IgM isolate <i>infezione acuta primaria o IgM non specifiche; necessarie altre analisi e/o campioni</i>
+	+	-	Infezione acuta primaria
+	+	+	Infezione transitoria <i>infezione primaria recente (almeno 4 settimane dopo l'esordio) o IgM non specifiche: necessarie ulteriori analisi</i>
-	+	+	Infezione pregressa
-	+	-	VCA IgG isolate <i>Infezione acuta primaria con VCA IgM negative o infezione pregressa con EBNA-1 IgG negative; necessarie ulteriori analisi</i>
-	-	+	EBNA-1 IgG isolate <i>Quadro molto raro di infezione pregressa con VCA IgG non rilevabili</i>

Richieste inappropriate

Non è raccomandato lo screening indiscriminato degli indicatori sierologici di infezione da virus dell'epatite A, B e C.

È prassi abbastanza diffusa anche se universalmente accettata come inappropriata:

- ✓ Richiesta di HCV Ab e HCV RNA come screening
- ✓ Richiesta HbsAg e HBVDNA come screening
- ✓ Richiesta di HIV con western-blot come screening ed eventuale HIV RNA
- ✓ Richiesta di markers per Epatite Delta in caso di Epatite B negativa
- ✓ Richiesta di markers sierologici di secondo livello per Sifilide in caso di screening negativo

In caso di valutazione di pregressa infezione da EBV, l'unico marcatore da richiedere è EBNA IgG che può essere associato a VCA IgG.

Solo se si sospetta una infezione primaria acuta e/o recente, i marcatori di elezione sono VCA IgM, VCA IgG, EA.



Servizio
Sanitario
della
Toscana

Indicazioni per l'appropriatezza prescrittiva



12. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Dorizzi R, Trenti T. *La Medicina di Laboratorio basata sulle prove di efficacia. Dai principi agli outcome*. Milano: Biomedica srl (2008).
2. Plebani M. The clinical importance of laboratory reasoning. in *Clinica Chimica Acta*, 35–45.
3. Cappelletti P. La modernizzazione dei laboratori orientata all'appropriatezza diagnostica e all'efficacia. *Riv Med Lab - JLM2* (2004) **5**:147–163.
4. Graziani M, Dolci A, Greco C, Luraschi P, Muratore M, Mussap M, Merlini G, Gruppo di Studio Proteine SIBIOC. Indicazioni per la richiesta di elettroforesi sieroproteica. *Biochim Clin* (2008) **32**:48–51.
5. ASSR G di lavoro dell'Agenzia per i SSR. Linee guida per la valutazione preoperatoria del paziente da sottoporre a chirurgia elettiva. (2005).
6. Cosmi B, Alatri A, Cattaneo M, Gresele P, Marietta M, Rodeghiero F, Tripodi A, Ansaloni L, Fusari M, Taddei S. Assessment of the risk of bleeding in patients undergoing surgery or invasive procedures: Guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISET). *Thromb Res* (2009) **124**:
7. Prause G, Ratzenhofer-Comenda B. Can ASA grade or Goldman's cardiac risk index predict peri-operative mortality? A study of 16 227 patients. ... (1997)203–206. doi:10.1111/j.1365-2044.1997.074-az0074.x
8. Devereaux PJ, Goldman L, Cook DJ, Gilbert K, Leslie K, Guyatt GH. Perioperative cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: A review of the magnitude of the problem, the pathophysiology of the events and methods to estimate and communicate risk. *CMAJ* (2005) **173**:627–634.
9. Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, De Hert S, Eeckhout E, Fowkes G, Gorenek B, Hennerici MG, Iung B, Kelm M, et al. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery: the Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society o. *Eur J Anaesthesiol* (2010) **27**:92–137. doi:10.1097/EJA.0b013e328334c017
10. Karthikeyan G, Moncur RA, Levine O, Heels-Ansdell D, Chan MT V, Alonso-Coello P, Yusuf S, Sessler D, Villar JC, Berwanger O, et al. Is a pre-operative brain natriuretic peptide or N-terminal pro-B-type natriuretic peptide measurement an independent predictor of adverse cardiovascular outcomes within 30 days of noncardiac surgery? A systematic review and meta-analysis of observational. *J Am Coll Cardiol* (2009) **54**:1599–606. doi:10.1016/j.jacc.2009.06.028
11. Mullen R, Scollay JM, Hecht G, McPhillips G, Thompson AM. Death within 48 h--adverse events after general surgical procedures. *Surgeon* (2012) **10**:1–5. doi:10.1016/j.surge.2011.01.005
12. Choosing wisely - An initiative of the ABIM Foundation. Available at: www.choosingwisely.org/clinician-lists/
13. Allorto N, Gervaso L, Ambaglio C, Zane F, Di Sazio M, Russo M, Montani N, Gamba G. Protocollo per l'identificazione di pazienti con difetti congeniti dell'emostasi non noti: screening preoperatorio. *Boll Soc Med Chir di Pavia* (2014) **127**:41–50.



Servizio
Sanitario
della
Toscana

Indicazioni per l'appropriatezza prescrittiva



14. Federazione centri per la diagnosi della trombosi e la sorveglianza delle terapie antitrombotiche (FCSA). Guida alla terapia con anticoagulanti orali - XIV Edizione. (2015).
15. Sezione "Ipertermia Maligna" G di SS per la S in A. Raccomandazioni in Tema di Ipertermia Maligna.
16. Rosenberg H, Davis M, James D, Pollock N, Stowell K. Malignant hyperthermia. *Orphanet J Rare Dis* (2007) **2**:21. doi:10.1186/1750-1172-2-21
17. Hirshey Dirksen SJ, Larach MG, Rosenberg H, Brandom BW, Parness J, Lang RS, Gangadharan M, Pezalski T. Special article: Future directions in malignant hyperthermia research and patient care. *Anesth Analg* (2011) **113**:1108–19. doi:10.1213/ANE.0b013e318222af2e
18. Camerotto A, Natali G, Carmignoto F. Aspartato e alanina transaminasi: alcune considerazioni su due esami della metà del XX secolo. La fisiologia, il metodo ed il razionale della richiesta. *Biochim Clin* (2006) **30**:224–232.
19. Patel T. Surgery in the patient with liver disease. *Mayo Clin Proc* (1999) **74**:593–9. doi:10.4065/74.6.593
20. Lobo DN, Macafee DAL, Allison SP. How perioperative fluid balance influences postoperative outcomes. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* (2006) **20**:439–55. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17080695>
21. Lapolla A, Mosca A, Fedele D. The general use of glycated haemoglobin for the diagnosis of diabetes and other categories of glucose intolerance: still a long way to go. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* (2011) **21**:467–75. doi:10.1016/j.numecd.2011.02.006
22. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* (2012) **35**:1364–79. doi:10.2337/dc12-0413
23. Mussap M. La ricerca della proteina di Bence Jones tra vecchi problemi e recenti raccomandazioni: considerazioni in margine alle linee guide italiane e americane. *Biochim Clin* (2002) **26**:49–54.
24. Mussap M, Graziani M, Caldini A, Dolci A, Merlini G, Gruppo di Studio Proteine SIBIOC. Documento di consenso SIBioC e Società Italiana di radiologia Medica (SIRM) sulla richiesta di esami di laboratorio per la valutazione del danno renale da mezzi di contrasto. *Biochim Clin* (2014) **38**:140–142.
25. Lafond RE, Lukehart SA. Biological basis for syphilis. *Clin Microbiol Rev* (2006) **19**:29–49. doi:10.1128/CMR.19.1.29-49.2006
26. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Melton LJ. Long-term follow-up of 241 patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance: the original Mayo Clinic series 25 years later. *Mayo Clin Proc* (2004) **79**:859–66. doi:10.1016/S0025-6196(11)62151-4
27. Regione Piemonte, Assessorato Tutela della Salute e Sanità G sui L-DN 251 del 12. 12. 200. Documento su appropriatezza prescrittiva per le analisi di laboratorio - DD. N. 251 del 12.12.2007. (2007).
28. Lippi G, Valentino M, Cervellin G. Laboratory diagnosis of acute pancreatitis: in search of the



Servizio
Sanitario
della
Toscana

Indicazioni per l'appropriatezza prescrittiva



- Holy Grail. *Crit Rev Clin Lab Sci* **49**:18–31. doi:10.3109/10408363.2012.658354
29. Gollop ND, Dhullipala A, Nagrath N, Myint PK. Is periprocedural CK-MB a better indicator of prognosis after emergency and elective percutaneous coronary intervention compared with post-procedural cardiac troponins? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* (2013) **17**:867–71. doi:10.1093/icvts/ivt303
 30. Saenger AK, Jaffe AS. Requiem for a heavyweight: the demise of creatine kinase-MB. *Circulation* (2008) **118**:2200–6. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.773218
 31. Zaninotto M, Clerico A, Casagrande I, Galvani M, Plebani M. A false positive case of cardiac troponin I: which diagnostic approach? *Int J Cardiol* (2014) **177**:e42-3. doi:10.1016/j.ijcard.2014.08.061
 32. Singh G, Baweja PS. Creatine kinase-MB: the journey to obsolescence. *Am J Clin Pathol* (2014) **141**:415–9. doi:10.1309/AJCPBIK3G4BWEJKO
 33. Lippi G, Plebani M. Serum myoglobin immunoassays: obsolete or still clinically useful? *Clin Chem Lab Med* (2016) **54**:1541–3. doi:10.1515/cclm-2016-0472
 34. Rajkumar SV. Updated Diagnostic Criteria and Staging System for Multiple Myeloma. *Am Soc Clin Oncol Educ book Am Soc Clin Oncol Meet* (2016) **35**:e418-23. doi:10.14694/EDBK_159009
 35. Milani P, Palladini G, Merlini G. Serum-free light-chain analysis in diagnosis and management of multiple myeloma and related conditions. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* (2016) **245**:S113-8. doi:10.1080/00365513.2016.1210337
 36. Sturgeon CM, Duffy MJ, Hofmann BR, Lamerz R, Fritsche HA, Gaarenstroom K, Bonfrer J, Ecker TH, Grossman HB, Hayes P, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines for use of tumor markers in liver, bladder, cervical, and gastric cancers. *Clin Chem* (2010) **56**:e1-48. doi:10.1373/clinchem.2009.133124
 37. Sturgeon CM, Duffy MJ, Stenman U-H, Lilja H, Brünner N, Chan DW, Babaian R, Bast RC, Dowell B, Esteva FJ, et al. National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines for use of tumor markers in testicular, prostate, colorectal, breast, and ovarian cancers. *Clin Chem* (2008) **54**:e11-79. doi:10.1373/clinchem.2008.105601
 38. AA.VV. National Institute for Health and Care Excellence Clinical Guideline. Ovarian cancer: The recognition and initial management of ovarian cancer. NICE, 2011. (2011).
 39. AA.VV. Prostate Cancer Risk management programme.
 40. Smellie WSA, Forth J, Sundar S, Kalu E, McNulty CAM, Sherriff E, Watson ID, Croucher C, Reynolds TM, Carey PJ. Best practice in primary care pathology: review 4. *J Clin Pathol* (2006) **59**:893–902. doi:10.1136/jcp.2005.035212
 41. Molina R, Barak V, van Dalen A, Duffy MJ, Einarsson R, Gion M, Goike H, Lamerz R, Nap M, Sölétormos G, et al. Tumor markers in breast cancer- European Group on Tumor Markers recommendations. *Tumour Biol* **26**:281–93. doi:10.1159/000089260
 42. Bidart JM, Thuillier F, Augereau C, Chalas J, Daver A, Jacob N, Labrousse F, Voitot H. Kinetics of serum tumor marker concentrations and usefulness in clinical monitoring. *Clin Chem* (1999) **45**:1695–707. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10508114>
 43. Sturgeon CM, Hoffman BR, Chan DW, Ch'ng S-L, Hammond E, Hayes DF, Liotta LA, Petricoin EF, Schmitt M, Semmes OJ, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine



Servizio
Sanitario
della
Toscana

Indicazioni per l'appropriatezza prescrittiva



Practice Guidelines for use of tumor markers in clinical practice: quality requirements. *Clin Chem* (2008) **54**:e1–e10. doi:10.1373/clinchem.2007.094144

44. The Royal College of Pathologists - Association for Clinical Biochemistry and Laboratory Medicine I. National minimum retesting intervals in pathology A final report detailing consensus recommendations for minimum retesting intervals for use in pathology. London (2015).
45. Burton M, Shaw L, Schentag J, Evans W eds. *Applied pharmacokinetics and pharmacodynamics. Principles of therapeutic drug monitoring*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins (2006).
46. AA.VV. Raccomandazioni sul TDM degli immunosoppressori nel trapianto di rene negli adulti - Documento del Gruppo di Lavoro Società Italiana di Nefrologia – Società Italiana di Farmacologia – Società Italiana Trapianti d'Organo e con il patrocinio dell' dell'Inte. (2015).
47. Caputo M, Castello R. Il TSH riflesso: i vantaggi. Il punto di vista dell'Endocrinologo ed il punto di vista del Laboratorio. *RIMeL/IJLaM* (2009) **5**:62–64.
48. Centanni M, Gandini L, Persani L, Santini F, Chiovato L. Vantaggi e limiti del TSH-riflesso. *L'Endocrinologo* (2016) **17**:42–44.
49. Persani L. Clinical review: Central hypothyroidism: pathogenic, diagnostic, and therapeutic challenges. *J Clin Endocrinol Metab* (2012) **97**:3068–78. doi:10.1210/jc.2012-1616
50. Van den Berghe G. Non-thyroidal illness in the ICU: a syndrome with different faces. *Thyroid* (2014) **24**:1456–65. doi:10.1089/thy.2014.0201
51. Marcolongo R, Meroni P, Rizzotti P, et al. Forum Interdisciplinare per la Ricerca delle Malattie Autoimmuni (FIRMA). Proposta di linee guida per la determinazione di: I. Anticorpi anti-nucleo (ANA) in immunofluorescenza indiretta (IFI). II. Autoanticorpi anti-antigeni nucleari estraibili (ENA). II. Available at: <http://www.grupprofirma.com/ita/linee-guida/>
52. Meroni PL, Schur PH. ANA screening: an old test with new recommendations. *Ann Rheum Dis* (2010) **69**:1420–2. doi:10.1136/ard.2009.127100
53. Conferenza Stato-Regioni D 20. 12. 0. Documento di inquadramento per la diagnosi ed il monitoraggio della celiachia e relative patologie associate. (2007).
54. Tonutti E, Visentini D, Bizzarro N, Villalta D, Bagnasco M, Tozzoli R, Tampoia M, Bassetti D, Musso M, Liguori M, et al. Linee guida per la diagnosi di laboratorio e istologica della malattia celiaca. *RIMeL/IJLaM* (2005) **2**:110–122.
55. Supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale-Serie Generale n 3 2, del 7.02.2008. (2008).
56. Villalta D. Diagnostica di laboratorio delle epatiti autoimmuni. *RIMeL/IJLaM* (2010) **6**:261–265.
57. Bizzarro N, RIMeL. La diagnosi di laboratorio delle malattie autoimmuni delle vie biliari. *IJLaM* (2010) **6**:274–280.
58. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, Vierling JM, American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* (2010) **51**:2193–213. doi:10.1002/hep.23584
59. Tripodi A. Linee guida per lo screening dei pazienti trombofilici. Milano (1999).
60. Tripodi A, Mannucci PM. Laboratory investigation of thrombophilia. *Clin Chem* (2001)



Servizio
Sanitario
della
Toscana

Indicazioni per l'appropriatezza prescrittiva



47:1597–606. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11514392>

61. Testa S, Antonucci G, Intra E, Martini G, PEdrini S, Alatri A, Bader R, Manzato F. Gli screening per la trombofilia. *Riv Med Lab - JLM* (2004) **5**:118–120.
62. Dalen JE. Should patients with venous thromboembolism be screened for thrombophilia? *Am J Med* (2008) **121**:458–63. doi:10.1016/j.amjmed.2007.10.042
63. AA.VV. Raccomandazioni Emilia Romagna da Raccomandazioni per la ricerca delle alterazioni trombofiliche Bollettino Ufficiale della Regione Emilia-Romagna (BURERT) n.12 del 18.01.2012. (2012)
64. Delibera regione toscana DEL. Regione toscana 1 ottobre 2007, n. 685 Attività di genetica medica: indicazioni di appropriatezza nell'utilizzo dei test genetici nella malattia tromboembolica. (2007).
65. Lai MM, Ware CF. Hepatitis C virus core protein: possible roles in viral pathogenesis. *Curr Top Microbiol Immunol* (2000) **242**:117–34. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10592658>
66. Zhang H-Q, Li S-B, Wang G-H, Chen K, Song X-G, Feng X-Y. Detection of hepatitis C virus core antigen for early diagnosis of hepatitis C virus infection in plasma donor in China. *World J Gastroenterol* (2007) **13**:2738–42. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17569145>
67. Gu S, Liu J, Zhang H, Gu B, Lai H, Zhou H, He C, Chen Y. Core antigen tests for hepatitis C virus: a meta-analysis. *Mol Biol Rep* (2012) **39**:8197–208. doi:10.1007/s11033-012-1667-z
68. Aghemo A, Degasperis E, De Nicola S, Bono P, Orlandi A, D'Ambrosio R, Soffredini R, Perbellini R, Lunghi G, Colombo M. Quantification of Core Antigen Monitors Efficacy of Direct-acting Antiviral Agents in Patients With Chronic Hepatitis C Virus Infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* (2016) **14**:1331–6. doi:10.1016/j.cgh.2016.03.035
69. Löwhagen GB. Syphilis: test procedures and therapeutic strategies. *Semin Dermatol* (1990) **9**:152–9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2202411>
70. Stoner BP. Current controversies in the management of adult syphilis. *Clin Infect Dis* (2007) **44** **Suppl 3**:S130-46. doi:10.1086/511426
71. Proposta di percorso diagnostico per Sierodiagnosi LUE; Congresso nazionale AMCLI. (2008).
72. De Paschale M, Clerici P. Serological diagnosis of Epstein-Barr virus infection: Problems and solutions. *World J Virol* (2012) **1**:31–43. doi:10.5501/wjv.v1.i1.31
73. Salehi H, Salehi M, Roghanian R, Bozari M, Taleifard S, Salehi MM, Salehi M. Comparison of serological and molecular test for diagnosis of infectious mononucleosis. *Adv Biomed Res* (2016) **5**:95. doi:10.4103/2277-9175.183144
74. Doretto P. Le anemie ferrocarenziali: approccio diagnostico-terapeutico. *Ligand Assay* (2007) **12**:266*277.
75. Carraro P, SIBIOC Gruppo di Studio. Il Laboratorio nell'Urgenza/Emergenza. Esami di laboratorio raccomandati in alcune tipiche situazioni di Pronto Soccorso. *Biochim Clin* (2011) **35**:207–228.
76. Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, Mueller C, Lindahl B, Blankenberg S, Huber K, Plebani M, Biasucci LM, Tubaro M, et al. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac



Servizio
Sanitario
della
Toscana

Indicazioni per l'appropriatezza prescrittiva



care. *Eur Heart J* (2012) **33**:2252–7. doi:10.1093/eurheartj/ehs154

77. Apple FS. A new season for cardiac troponin assays: it's time to keep a scorecard. *Clin Chem* (2009) **55**:1303–6. doi:10.1373/clinchem.2009.128363
78. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J, Kovacs G, Mitchell M, Lewandowski B, Kovacs MJ. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* (2003) **349**:1227–35. doi:10.1056/NEJMoa023153
79. Wells PS, Owen C, Doucette S, Fergusson D, Tran H. Does this patient have deep vein thrombosis? *JAMA* (2006) **295**:199–207. doi:10.1001/jama.295.2.199