La Medicina di Laboratorio: gli specialisti di domani

Giulia Sancesario[1,2], Marco Alfonso Perrone[1,3], Cristina Pellegrini[4], Cristiano Ialongo[5], Ada Aita[6], Pradeep Kumar Dabla[7,8], Santiago Fares Taie[8,9], Julien Favresse[10], Anna Velts-Lindh[11], Valeria D'Argenio[12,13], Massimiliano Ammirabile[14], Federica Spolaore[6], Carlo Renzi[1], Mario Nuvolone[15,16], Federica Cariati[13,17], Claudia Bellini[18], Marco Benati[19], Gian Luca Salvagno[19], Mario Plebani[6], Sergio Bernardini[1]

[1]Dipartimento di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica, Policlinico Universitario Tor Vergata, Roma
[2]Dipartimento di Neurologia Clinica e Comportamentale, IRCCS Fondazione Santa Lucia, Roma
[3]Dipartimento di Cardiologia, Università Tor Vergata, Roma
[4]Dipartimento di Scienze Cliniche Applicate e Biotecnologiche, Università de L'Aquila
[5]Dipartimento di Fisiologia Umana e Farmacologia, Università La Sapienza, Roma
[6]Unità Operativa Complessa Medicina di Laboratorio, Università di Padova
[7]Dipartimento Biochimica, Istituto G.B.Pant di Medicina, Maulana Azad Medical College, GNCTD, Delhi, India
[8]IFCC-Task Force "Young Scientists"
[9]Fares Taie Istituto di Analisi Fares Taie, Laboratorio di Biochimica, Mar del Plata, Argentina
[10]Dipartimento di Medicina di Laboratorio, Clinica Universitaria St-Luc e Università Cattolica di Louvain, Brussels, Belgio
[11]Dipartimento di Medicina di Laboratorio, Ospedale Centrale West Tallinn, Tallin, Estonia
[12]CEINGE-Biotecnologie Avanzate, Napoli
[13]Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Riproduttive ed Odontostomatologiche, Università degli Studi di Napoli Federico II
[14]Laboratorio di Biochimica Clinica e Microbiologia, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano
[15]Dipartimento di Medicina Molecolare, Università di Pavia
[16]Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia
[17]Kronos DNA srl
[18]Unità Operativa Complessa di Patologia Clinica, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena
[19]Sezione Biochimica Clinica, Dipartimento di Neuroscienze, Biomedicina e Movimento, Università degli Studi di Verona

ABSTRACT

Laboratory Medicine: specialists of tomorrow. Laboratory Medicine rides the wave of technological progress, the metamorphosis of information systems and data management. The Young Specialist is not a mere observer, but rather takes a leading role in this change, taking advantage of the opportunities offered by "omics" technologies, capturing new ideas and innovative stimuli that lead to a new concept of work and research oriented to health and prevention. Thanks to the support of international web platforms, training and exchange programs supported by the International Scientific Societies and Federations that favor professional and scientific growth, Young Scientists work in a global context. In this scenario, the SIBioC Young Scientists Study Group, with the auspices of SIBioC, EFLM and IFCC, organized a meeting on "Laboratory Medicine: Specialists of tomorrow" with the aim of discussing and highlighting some of the most important challenges, such as technological progress, training and internationalization of young people. Finally, the future of laboratory medicine looks at a multidisciplinary approach that leads to integrated diagnosis, identification of the frail patient, the use of the Point of Care Testing as an indispensable tool in crisis areas, making the dialogue between physician and laboratory specialist a fundamental step for the diagnosis and treatment with the final aim of a better outcome for the patient.

Corrispondenza a: Giulia Maria Sancesario, Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica, Policlinico Universitario Tor Vergata, Via Oxford 81, 00133 Roma, Italia, Tel 06 20902340, E-mail giulia.sancesario@gmail.com

Ricevuto: 01.02.2019 Revisionato: 28.03.2019 Accettato: 15.04.2019

Pubblicato on-line: 04.07.2019 DOI: 10.19186/BC_2019.039

INTRODUZIONE

La Medicina di Laboratorio rappresenta un valore essenziale per la salute della collettività e per il Servizio Sanitario Nazionale, ed oggi, pur essendo impropriamente considerata una "Cenerentola" tra le differenti e numerose specialità mediche, si trova ad affrontare importanti sfide in ambito di innovazione tecnologica.

Molte evidenze dimostrano come esista un legame significativo tra innovazione in Medicina di Laboratorio e qualità dei servizi erogati, idoneità dei percorsi di cura e possibilità di implementare strategie di prevenzione (1). Il giovane professionista e ricercatore in Medicina di Laboratorio, o *Young Scientist*, ha un ruolo chiave in questo contesto, e cerca di cogliere le nuove opportunità date dalle evoluzioni tecnologiche, tra le quali va menzionata ad esempio la creazione di un laboratorio "intelligente" che sfrutti l'intelligenza artificiale (IA) non solo per automatizzare i processi, ma anche per integrare le informazioni e gestire i flussi, oppure dall'utilizzo delle scienze "omiche" che rappresentano una sfida nel passaggio dalla ricerca alla medicina di precisione. Nasce quindi una nuova dimensione del "Laboratorio del domani", in cui diventa fondamentale l'approccio multidisciplinare ed integrato, ed in cui il professionista di laboratorio svolge un ruolo attivo nel dialogo con il clinico, la cosiddetta *stewardship* del laboratorio clinico (2).

In questo lavoro sono raccolti alcuni importanti temi discussi nel corso del convegno "Laboratory Medicine: Specialists of tomorrow" organizzato dal Gruppo di Studio SIBioC *Young Scientists* con il patrocinio di SIBioC, EFLM e IFCC. In particolare, sono riportati gli aspetti del rinnovamento culturale di cui lo specialista del domani è testimone, e cioè l'approccio multidisciplinare della Medicina di Laboratorio e del rapporto tra Medicina Clinica e Diagnostica di Laboratorio, l'informatizzazione e la sanità digitale, i *big data* e il contesto di internazionalizzazione della disciplina. Infine, sono riportate alcune esperienze concrete su quelle che saranno, plausibilmente, le sfide del laboratorio del domani, come la gestione del rischio nella fase preanalitica, l'identificazione del paziente fragile, l'utilizzo dei *Point of Care Testing* (POCT) come strumento indispensabile nelle aree di crisi, e il laboratorio avanzato per lo studio delle malattie cardiovascolari.

Medicina di laboratorio: la "Cenerentola" del servizio sanitario?

Per lungo tempo la Medicina di Laboratorio ha assunto il ruolo di "Cenerentola" rispetto alle altre specialità in campo medico. Negli ultimi dieci anni, tuttavia, il laboratorio clinico è diventato il centro nevralgico della medicina diagnostica, fornendo informazioni essenziali non solo per la diagnosi ed il monitoraggio, ma anche per lo screening, la prevenzione, la diagnosi precoce e le terapie personalizzate. Il 60-70% delle decisioni cliniche (ricoveri, dimissioni, terapie) è influenzato dagli esami di laboratorio e l'*Institute of Medicine* (IOM) ha riconosciuto questo ruolo nevralgico includendo il servizio di Medicina di Laboratorio tra le 10 categorie di servizi essenziali nel sistema sanitario degli Stati Uniti (3). Tuttavia, fattori interni ed esterni, quali l'introduzione di esami sempre più complessi nei campi diagnostici emergenti (si pensi alle tecnologie di biologia molecolare applicate alla diagnostica oncologica), l'avvento delle scienze "omiche", oppure le politiche di consolidamento, efficientamento e riconfigurazione, sono alla base della profonda trasformazione della Medicina di Laboratorio. Il professionista di laboratorio è, dunque, chiamato ad affrontare nuove sfide, ad integrare le conoscenze e le competenze tecniche acquisite negli anni di formazione universitaria con competenze amministrative non ancora incluse nei piani di formazione ministeriale, promuovendo una visione più ampia delle esigenze dell'assistenza sanitaria, ma soprattutto del paziente. Al fine di incoraggiare una nuova visione del futuro della Medicina di Laboratorio, Plebani et al. hanno pubblicato di recente il "Manifesto sul futuro dei professionisti della Medicina di Laboratorio" che individua i dieci compiti essenziali del professionista di laboratorio oggi e nel prossimo futuro (2). In particolare, il giovane professionista di laboratorio deve essere in grado di:

- convertire i risultati in informazioni cliniche;
- collaborare con i colleghi promuovendo la riduzione dell'errore diagnostico e del rischio per il paziente;
- favorire un'affidabile stewardship della Medicina di Laboratorio;
- combinare i dati di tutte le specialità di laboratorio e della diagnostica per immagini in un unico report;
- definire intervalli di riferimento e limiti decisionali appropriati;
- favorire un efficace lavoro di squadra costruendo gruppi multidisciplinari;
- promuovere il modello di laboratorio basato sul valore clinico piuttosto che sul volume di lavoro;
- migliorare e aggiornare la visione della Medicina di Laboratorio nell'immaginario collettivo ed in relazi ne alle altre specialità mediche;
- non trascurare le competenze e i doveri gestionali;
- promuovere il valore della professione.

Secondo il Manifesto di Plebani et al., il giovane professionista di laboratorio viene, dunque, presentato, non più come un semplice produttore di dati, ma come responsabile dell'informazione, come costruttore di processi e sistemi, custode della qualità, imprenditore e dirigente, team leader e contemporaneamente membro di quello stesso gruppo, educatore e consulente, nonché sostenitore dei pazienti. Una nuova visione volta comunque a garantire un unico obiettivo: l'esame giusto, al momento giusto, al paziente giusto (2).

IL FUTURO DELLA SANITÀ DIGITALE E DEI SISTEMI INFORMATIVI

L'evoluzione dell'informatica di laboratorio e delle scienze biomediche in generale è un fenomeno scientifico-tecnologico iniziato negli anni '60 del XX secolo, quando alcuni ricercatori del *Massachusetts General Hospital* di Boston furono abili nell'intuire la rivoluzione che il *personal computing* digitale avrebbe comportato nel mondo della sanità (4). Non a caso, negli stessi anni, la *National Library of Medicine* (NLM) decise di riversare il proprio Index Medicus (compilato sin dal 1879) nel primo database elettronico che, oggi, è noto come MEDLINE (4). Sessant'anni dopo, la sintesi di questo processo è nel concetto di *Digital Health* (DH) o Sanità Digitale, una realtà non solo scientifica ma, anche, economica che muove un mercato da 21 miliardi di euro e che vanta un portfolio vastissimo di prodotti dedicati tra i quali biosensori, applicativi (APP) per smarthphone, programmi per la famiglia e software professionali per il *Data Mining* (5). La chiave della DH è l'identificazione dell'individuo in una forma "quantificabile" (*Quantified Self*) generata dall'insieme delle sue varie rilevazioni strumentali, digitalizzabile e trasmissibile, in grado di abbattere le distanze fisiche e temporali così da portare la medicina informatizzata direttamente a contatto con l'individuo (6). Frutto di questa massiva interrogazione sono i *Big Data*, un universo di informazioni nelle quali è possibile scavare (*mining*) per trovare tratti biofisici latenti, con cui spingere la medicina diagnostica e preventiva ad un livello tale da far stimare una potenziale riduzione della spesa sanitaria di oltre 7 miliardi di dollari nei soli Stati Uniti (5). Pertanto, se le prospettive sono di una sempre maggiore pervasività nella gestione della salute e dello stile di vita, così come oggi lo sono gli MP3 nella diffusione e ascolto della musica, DH e *Big Data* sono un'opportunità senza precedenti per la Medicina di Laboratorio e per i suoi professionisti, specialmente quelli di domani. E proprio a questi ultimi va ricordato che il loro ruolo sarà anche rivendicare la posizione di centralità ed avanguardia che la Medicina di Laboratorio ha nelle scienze biomediche, ricordando che gli specialisti della Medicina di Laboratorio hanno imparato a vedere l'individuo attraverso le sue misurazioni ben prima che la digitalizzazione costringesse tutti gli altri a fare i conti con il *Quantified Self*.

IL SISTEMA INFORMATICO DI LABORATORIO "INTELLIGENTE"

Automazione e informatizzazione costituiscono un *continuum* nella gestione dei processi del laboratorio clinico. Il loro connubio ha portato al raggiungimento di una serie di risultati notevoli negli ultimi 30 anni, non ultimo la riduzione degli errori intra- ed extra-analitici, del *Turn-Around Time* (TAT) e delle richieste urgenti (4). Questa evoluzione, che sembra essere giunta, oggi, al proprio apice, prefigura solo una futura crescita ipertrofica del paradigma automazione, attraverso la ricerca di velocità e parallelismi esecutivi sempre più spinti, data dall'implementazione di macchine sempre più veloci e in numero maggiore sulla medesima linea operativa.

Tuttavia, un punto di svolta può essere possibile con un sistema automatizzato di laboratorio capace di sfruttare al meglio le risorse informatiche, quindi esaltando la precisione di gestione dei processi e la flessibilità di adattamento alle richieste operative. Un tale laboratorio "intelligente", capace di leggere le situazioni e modulare di conseguenza i flussi del *Total Testing Process* (TTP), può essere oggi realizzato grazie agli avanzamenti tecnologici che hanno reso economicamente e tecnicamente accessibile l'uso dell'IA.

Un esempio di questa visione è rappresentato dal Policlinico di Tor Vergata, dove l'automazione totale di laboratorio (TLA) è stata adottata dal maggio 2011, e dove un particolare risalto è stato dato alla possibilità di incrementare ulteriormente le prestazioni dei processi extra-analitici sfruttando l'intima connessione tra automazione ed informatizzazione (3-6). In particolare, un valido supporto può essere fornito dall'uso della rete neurale artificiale (ANN) per rendere il sistema informatico di laboratorio (LIS) capace di sfruttare le informazioni cliniche e para-cliniche (ad esempio il tempo trascorso dall'esame precedente) al fine di ottimizzare la gestione dei campioni da parte della TLA. A tal proposito, un insieme di 30 923 richieste (maggio 2014 - maggio 2015) per Troponina I cardio-specifica (cTNI) è stato opportunamente partizionato al fine di fornire un modello istruttivo e quindi un insieme di dati su cui testare la capacità dell'ANN di predire la necessità di diluire i campioni prima della loro analisi (Figura 1). Dai risultati ottenuti si è visto come questo modello di gestione intelligente permetta di ridurre il TAT di cTNI di quasi 25 minuti sulla mediana dei tempi di risposta (5). Inoltre, applicando il medesimo modello alla gestione dell'analisi delle catene leggere libere nel plasma, si è potuto osservare un potenziale risparmio del 70% dei materiali usati rispetto all'ordinario schema di diluizione (6). Pertanto, l'adozione di un LIS intelligente, capace di conferire flessibilità ed adattabilità alla TLA, fornisce un vantaggio operativo ed economico raggiungibile, che non richiede spese di aggiornamento tecnologico o logistiche, e che può essere implementata a costo zero, grazie alla possibilità di emulare l'ANN, mediante un software dedicato residente un PC da banco che dialoghi con il LIS e il middleware della TLA. Tuttavia, al fine di ottenere la massima produttività, qualora le risorse lo permettessero e lo sviluppo di tale approccio venisse promosso, sarebbe opportuno che l'ANN fosse nativamente parte del middleware TLA così da realizzare una automazione intelligente nel senso più completo del termine.

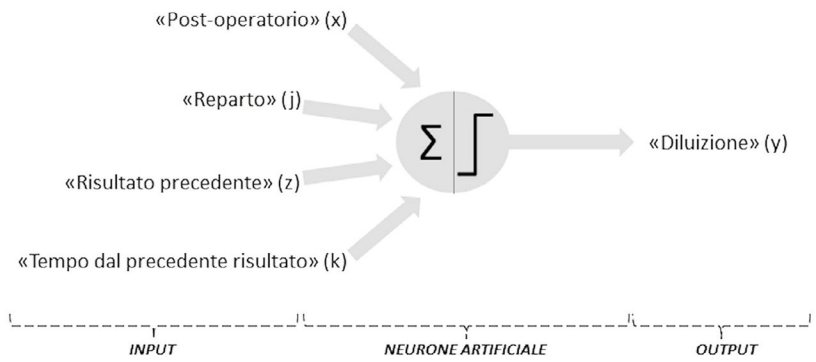

Figura 1
Schematizzazione di una rete neurale artificiale (ANN) costruita per la gestione "intelligente" del campione nel laboratorio clinico. In una rete neurale l'informazione rappresentata da diversi INPUT (x, j, z, k) viene integrata (Σ) nei neuroni artificiali per generare il segnale di uscita (∫) di attivazione (=1) o non-attivazione (=0) del output (y). In questo caso una serie di informazioni cliniche e laboratoristiche (ad esempio stato post operatorio del paziente, reparto di degenza, risultato precedente e tempo dal precedente risultato) sono usate per predire la necessità di pre-diluire i campioni per l'analisi della troponina I cardio-specifica (cTnI).

SCIENZE OMICHE E BIG DATA: APPLICAZIONI IN DIAGNOSTICA INTEGRATA

Lo sviluppo delle scienze omiche è uno dei principali traguardi scientifici dell'ultimo decennio, ed ha trasformato il modello di ricerca portando alla generazione di piattaforme che, misurando da poche centinaia a migliaia di analiti, hanno permesso di valutare e quantificare l'intero stato biochimico di un individuo, sia in un dato momento che longitudinalmente nel tempo, promuovendo il concetto di medicina di precisione, soprattutto per le malattie complesse (7).

Le applicazioni delle piattaforme omiche vanno dall'identificazione di geni (genomica), all' RNA messaggero (mRNA) (trascrittomica), ai fattori epigenetici (epigenomica), alle proteine (proteomica), ai metaboliti (metabolomica) e ai lipidi (lipidomica). Inoltre, anche lo studio del microbiota (il microbioma/metagenomica), o la ricerca in fluidi corporei non invasivi (biopsia liquida), hanno suscitato un notevole interesse specie nel contesto dello studio di malattie croniche e complesse (8). La necessità di modelli che tengano conto delle variazioni inter- e intra-individuali nella popolazione, il progresso, l'espansione e la riduzione dei costi della tecnologia omica, la maggior accessibilità alle tecniche, ma non necessariamente alle competenze per la loro interpretazione, hanno spostato l'attenzione sulla bioinformatica, permettendo di realizzare il potenziale di questi dati. D'altro canto però, si sono resi necessari un cambio di mentalità ed un approccio multidisciplinare. Nell'era dei *Big Data*, anche il laboratorio si trova di fronte ad una nuova sfida nella capacità di analizzarli ed interpretarli. Un esempio recente sono i *Cell Population Data* (CPD), parametri morfometrici (che definiscono cioè caratteristiche cellulari, quali fluorescenza, complessità, volume) che possono integrare i risultati della revisione microscopica (9). Sono parametri a costo zero (per un emocromo esistono fino ad 80 parametri), che richiedono una interpretazione appropriata (Tabella 1). Ad esempio, presso l'Unità Operativa Complessa Medicina di Laboratorio di Padova, sono stati analizzati i CPD, unitamente al conteggio differenziale leucocitario, in una popolazione di 331 pazienti stratificati per patologia (stato reattivo, infezione, sepsi, shock settico, patologie ematologiche in terapia con granulochine) mediante l'analizzatore Sysmex XN1000 (software 0015 Kobe, Giappone). La regressione logistica e l'analisi post-hoc hanno mostrato che, tra tutti i pazienti, in quelli con sepsi e shock settico vi erano differenze statisticamente significative per diversi parametri, sia tradizionali che di nuovo interesse (Tabella 1). Stratificando i pazienti per età, relativamente ai CPD, nei soggetti con più di 75 anni il parametro della complessità dei neutrofili (NE-SSC) permette di predire lo shock settico in modo statisticamente significativo (P=0,0116). Rispetto ai pazienti con infezioni, inoltre, quelli con sepsi hanno mostrato valori maggiori relativamente all'ampiezza della dimensione dei neutrofili (NE-WY) (P=<0,001), l'ampiezza della complessità dei monociti (MO-WX) (P=0,018) e la fluorescenza dei linfociti (LY-Y) (P=0,01). Rispetto ai pazienti con sepsi, quelli con shock settico hanno mostrato anche valori maggiori della complessità dei monociti MO-WX (P=0,013). I parametri CPD forniscono informazioni sulle funzioni cellulari e, congiuntamente ai parametri ematologici, possono essere utili nella generazione di un miglior outcome clinico in pazienti con sepsi e shock settico, nella prospettiva della medicina di precisione.

Un notevole progresso è, inoltre, rappresentato dalla disponibilità di banche dati, contenenti le informazioni del genoma, del trascrittoma, del proteoma, dell'epigenoma, del metaboloma di individui e/o linee cellulari sane e patologiche. La funzione di tali database è di rendere disponibili, per la consultazione, migliaia di dati inerenti studi specifici su specifiche patologie. Numerosi insiemi di dati trascrittomici sono disponibili per una libera consultazionee, rendendo possibile, ad

Tabella 1
Confronto tra i parametri leucocitari di "Cell Population Data" e parametri tradizionali ematologici che ha mostrato una differenza significativa.

PARAMETRO	ACRONIMO	Valore di significatività (p) (SEPSI vs SHOCK SETTICO)	Valore di significatività (p) (SEPSI vs INFEZIONE)	Valore di significatività (p) (PAZIENTI ≤ 75 anni vs >75 anni)
		Parametri tradizionali		
Conteggio leucociti	WBC	P= 0,018	NS	NS
Conteggio Neutrofili		P= 0,094	NS	NS
Concentrazione emoglobinica	HB	P= 0,001	NS	NS
Conteggio piastrine	PLT	P= 0,002	NS	NS
Frazione di piastrine immature	IPF	P<0,001	NS	NS
Granulociti Immaturi	IG	P= 0,019	NS	NS
Conteggio Monociti		P= 0,003	NS	NS
Monociti %		P= 0,019	NS	NS
		Cell Population Data		
Complessità cellulare dei neutrofili	NE-SSC	NS	NS	P= 0,012
Intensità di fluorescenza neutrofilica	NE-SFL	P= 0,041	NS	NS
Dimensione dei neutrofili e grado di dispersione degli eventi misurati	NE- WY	NS	P= <0,001	NS
Complessità dei monociti e grado di dispersione degli eventi misurati	MO-WX	P=0,013	P= 0,018	NS

NS, non significativo.
Valori di p<0,05 sono considerati statisticamente significativi.

esempio, la ricerca di geni particolarmente stabili in uno specifico scenario clinico o sperimentale, da utilizzare come geni di riferimento in protocolli di *Polymearse Chain Reaction* quantitativa (qPCR), dove la misurazione dei livelli trascrizionali di uno specifico trascritto di interesse dipende in modo critico dai geni di riferimento utilizzati ai fini della normalizzazione (10, 11). Infatti, la qPCR è ancora ampiamente utilizzata sia per la ricerca di base che per la diagnostica molecolare, grazie alla sua facilità d'uso, alla versatilità ed ai costi contenuti. La banca dati *Gene Expression Omnibus* (12) consente di indagare i livelli di espressione genica in insiemi di dati trascrittomici generati mediante microarray o sequenziamento dell'RNA precedentemente pubblicati. Sfruttando questa opportunità, è possibile effettuare uno screening in silico dei livelli di espressione di una serie di geni candidati per la normalizzazione, in modo da individuare i geni maggiormente stabili e meritevoli di successiva verifica sperimentale. Una simile strategia è stata recentemente impiegata nel contesto di studi trascrizionali su plasmacellule di pazienti con amiloidosi AL, una rara discrasia plasmacellulare per la quale studi di espressione genica, potrebbero consentire l'identificazione di nuovi biomarcatori per la diagnosi, la stratificazione prognostica e la predizione alla risposta alla terapia diretta contro le plasmacellule tumorali (13).

Questa strategia è applicabile anche ad altre condizioni cliniche e sperimentali per le quali siano disponibili insiemi di dati trascrittomici accessibili per una libera consultazione.

Inoltre, le scienze omiche hanno un notevole impatto sulla caratterizzazione diagnostica e terapeutica in campo oncologico. Infatti, il cancro è una malattia molto eterogenea e un gruppo di cellule, all'interno del tumore

stesso, può talvolta mostrare profili genomici differenti. Di conseguenza, l'analisi di un insieme di cellule potrebbe non essere rappresentativa del comportamento delle singole cellule (14) con importanti ripercussioni sulle strategie diagnostico-terapeutiche. I recenti progressi tecnologici permettono di analizzare acidi nucleici e proteine di differenti aree tumorali o all'interno di uno stesso campione tumorale eterogeneo, grazie alla possibilità di isolare singole cellule (15, 16). Questo fornisce un approccio d'avanguardia nella prospettiva di una medicina di precisione.

L'IMPORTANZA DELLA COMUNICAZIONE TRA CLINICA E LABORATORIO

La creazione di nuovi algoritmi e nuovi software per la gestione del laboratorio analisi è una delle nuove frontiere della medicina, in quanto obiettivo della Medicina di Laboratorio dev'essere il fornire un risultato interpretativo, e non solo un mero risultato numerico, in virtù di una medicina di precisione, centrata sull'individuo. E', quindi, centrale il concetto di "stewardship di laboratorio clinico", ossia l'intervento del professionista di laboratorio nella consulenza richiesta dalla clinica e dal paziente (2).

Gli esami immunologici in automazione sono suscettibili a diversi tipi di interferenze che possono influenzare le decisioni cliniche. Nel caso degli esami utilizzati per valutare la funzione tiroidea, sono stati descritti sei principali tipi di interferenza noti per le misurazioni dell'ormone stimolante tiroideo (TSH), tiroxina libera e triiodotironina libera: la macro-TSH, la biotina[1], gli anticorpi anti-streptavidina, gli anticorpi anti-rutenio (anti-Ru), gli anticorpi anti-tiroide (THAAbs) ed infine gli anticorpi eterofilici (17).

La macro-TSH è un complesso circolante composto da TSH legato con l'anticorpo anti-TSH, che interferisce con la misura portando un falso incremento dei livelli di TSH. Nessuno dei saggi immunometrici a due siti usati per il TSH è in grado di discriminare la macro-TSH dal TSH libero, anche se alcune piattaforme sono più sensibili nell'identificarne la presenza. La biotina, che viene utilizzata in rari disordini metabolici come supplemento alla dieta, e la streptavidina possono formare complessi con l'anticorpo biotinilato o legato alla streptavidina impiegati nei saggi, portando a un falso aumento nella misurazione dell'analita. La presenza di anticorpi anti-Ru produce un'interferenza dovuta al legame con l'anticorpo rutenilato anti-T3, utilizzato nei saggi immunometrici, che comporta una interferenza nella misura di FT3, e può essere superato dall'uso di metodi che impiegano proteine che non legano il Rutenio. Infine, la presenza di auto-anticorpi anti-T4 e anti-T3 e di anticorpi eterofilici polispecifici, che si formano nella risposta immunitaria prima della maturazione di affinità, possono alterare la misurazione dei saggi immunometrici.

A causa della prevalenza di alcune di queste condizioni (che interessano almeno l'1% della popolazione generale) e dell'alta frequenza della richiesta di esami per la disfunzione tiroidea, l'errore dovuto all'interferenza potrebbe rappresentare una insidia reale (17). Nel 2017, la *Food and Drug Administration* (FDA) ha richiamato l'attenzione sulla potenziale interferenza della biotina nella valutazione della funzionalità tiroidea, a causa di un numero crescente di eventi avversi (incluso un decesso). In un recente studio condotto presso la Mayo Clinic (Rochester, Minnesota), la biotina era presente in concentrazioni sieriche molto basse (≥10 ng/mL) nel 7,4% dei pazienti che si presentavano al pronto soccorso (1 442 pazienti) tuttavia, tale concentrazione era sufficientemente elevata per poter influenzare i risultati dei saggi immunologici utilizzando la tecnologia biotina-streptavidina (18).

Le potenziali interferenze dovrebbero essere sospettate ogni volta che si presentano discrepanze cliniche o biochimiche e in questi casi deve essere intrapresa un'indagine approfondita sulle possibili cause (19). La loro identificazione, di solito, si basa su ulteriori esami di laboratorio, incluso il confronto con metodi diversi , su procedure di diluizione, su studi di blocco dei reagenti e la precipitazione con polietilenglicole. Sulla base del modello delle alterazioni degli esami di funzionalità tiroidea e per fornire uno screening per i sei tipi di interferenze sopra menzionati, è stato definito un algoritmo di rilevazione che dovrebbe facilitare la loro identificazione nella pratica clinica (17). Infatti, in una popolazione di oltre 150 pazienti, almeno il 50% delle interferenze documentate nei saggi di valutazione della funzionalità della tiroide ha portato a diagnosi errate e/o gestione inappropriata, compresa la prescrizione di un trattamento non necessario (con effetti avversi in alcune situazioni), soppressione o modifica inappropriata di un trattamento in corso o l'uso di esami complementari non necessari, come una scansione tiroidea con Iodio123 (17).

Dunque, per migliorare il processo diagnostico è necessaria una forte interazione tra medico e laboratorio per evitare gli errori analitici ed il loro possibile impatto clinico (19).

IL LABORATORIO DI DOMANI: LA DIAGNOSTICA INTEGRATA

Il progresso tecnologico ha modificato l'essenza della Medicina di Laboratorio, indirizzandola verso una nuova dimensione, in cui l'approccio multidisciplinare e la diagnosi integrata rappresentano il processo diagnostico che è centrato sul paziente. In particolare, gli

[1]Su questo importante tema è stato prodotto un Documento SIBioC: Interferenza da biotina negli immunodosaggi: raccomandazioni del Gruppo di Studio SIBioC sulla Variabilità Extra-Analitica (SIBioC-VEA).
Biochim Clin 2019.10.19186/BC_2019.010

esami di laboratorio costituiscono un valido supporto per identificare il paziente fragile (20), mentre i *Point of Care Testing* (POCT) sono strumenti indispensabili nei contesti dei laboratori nelle zone di crisi. Tuttavia, alcune variabili, tra cui la validità del dato, il rischio e l'errore, rappresentano aspetti critici ed il punto di partenza verso un laboratorio solido e competitivo.

La qualità, l'errore e la gestione del rischio in medicina di laboratorio

Gli errori diagnostici sono riportati dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) all'ottavo posto nella lista dei dieci eventi più importanti in materia di sicurezza del paziente (21). L'errore è definito "diagnostico" quando determina un ritardo o un errore nella diagnosi o quando conduce ad un quadro clinico che non permette di formulare alcuna diagnosi. In molti casi, se non intercettato tempestivamente, l'errore diagnostico conduce ad un esito negativo per il paziente. Fattori legati al sistema (processi mal progettati, sistemi di qualità inadeguati, risorse e personale ridotto) e fattori cognitivi (formazione carente/inadeguata, mancata capacità di sintesi, disattenzione, stress, e così via) sono alla base degli errori diagnostici in Medicina di Laboratorio (22). Negli ultimi decenni, l'utilizzo diffuso della tecnologia per garantire la sicurezza del paziente, si è rivelato molto efficace nella riduzione di questi errori, basti pensare all'utilizzo di barcode e di braccialetti identificativi per la riduzione dell'errore di identificazione del paziente. Ciononostante, il fattore cognitivo resta la principale causa di errore diagnostico. A tal proposito, l'OMS propone l'adozione di interventi educativi come prima strategia di abbattimento dell'errore. In Italia, la formazione dei giovani professionisti di laboratorio in materia di qualità, errore e gestione del rischio resta ancora legata alla attenzione delle diverse scuole di specializzazione oppure di specifici dirigenti particolarmente sensibili verso questi temi. Il decreto interministeriale 68/2015 che regola in materia di ordinamenti didattici delle scuole di specializzazione di area sanitaria, infatti, non riporta questi temi tra gli obiettivi formativi. A livello Europeo, il Syllabus formulato dall'EFLM, include la qualità, la salute e la sicurezza del paziente tra gli aspetti fondamentali sui quali il giovane professionista di laboratorio deve essere formato affinché, possa operare come leader e partecipare alla trasformazione del servizio come servizio di qualità (23). L'OMS ha, invece, prodotto, già nel 2011, un manuale del percorso formativo del giovane professionista sulla sicurezza del paziente, tradotto in diverse lingue (21) ed organizza una serie di incontri volti, oltre che alla formazione, anche alla creazione e diffusione di una cultura orientata alla prevenzione e gestione del rischio. Tra questi, di grande risonanza, l'ultimo incontro tenutosi a Firenze nel settembre 2018, in collaborazione con il Centro Gestione Rischio Clinico e Sicurezza del Paziente della Regione Toscana, ed interamente dedicato alle nuove generazioni di medici e specializzandi, che ha visto presenti oltre 200 specializzandi provenienti da 30 diversi Paesi. La formazione delle nuove generazioni su queste tematiche e la cultura orientata alla sicurezza del paziente sono elementi fondamentali per la riduzione dell'errore nel laboratorio del domani. Ai fini della salute e sicurezza del paziente, non si può comunque prescindere dall'adozione di sistemi di gestione della qualità e dall'implementazione di specifiche metodologie di gestione del rischio e l'utilizzo di indicatori di qualità applicati a tutte le fasi del processo, non solo quella analitica ma anche quelle extra-analitiche.

Chi ben comincia…. gli errori in fase pre-analitica

La fase preanalitica comprende tutti i processi dalla raccolta alla gestione del campione biologico, prima che esso sia fisicamente analizzato nei laboratori clinici. Rientrano in questa fase: la raccolta delle informazioni cliniche, la preparazione del paziente, la raccolta del campione biologico, la gestione del trasporto del campione e il trattamento del campione prima dell'analisi. Questi diversi aspetti nell'ambito del processo diagnostico hanno, da sempre, posto l'accento sulla necessità di standardizzare le procedure, in modo da limitare le possibili fonti di variabilità ed errore. I dati della letteratura scientifica dimostrano inequivocabilmente che la principale fonte di errore nella medicina di laboratorio è imputabile alla fase preanalitica (dal 40 al 70% degli errori) (24). In linea generale, il laboratorio di analisi ha la necessità di analizzare un campione biologico che sia realmente indicativo dello stato clinico del paziente, al momento della formulazione del quesito diagnostico e, quindi, non influenzato da possibili variabili che ne possano alterare la qualità, prima e dopo la fase della sua raccolta. Studi rivolti alla caratterizzazione degli errori nell'ambito della fase preanalitica hanno rivelato che problemi incorsi durante la raccolta del campione hanno un ruolo determinante. Fra le cause di non idoneità del campione le principali sono: presenza di emolisi (54%), campione insufficiente (21%), non idoneo per altra causa (13%) e coagulato (5%). Globalmente, campioni non idonei per qualità o quantità incidono fino al 60% dei campioni non processati (25). L'importanza di questo punto è, altresì, dimostrata dal fatto che le società scientifiche di Medicina di Laboratorio ritengono opportuno un intervento atto a limitare le incertezze in quest'ambito, uniformando ed armonizzando contestualmente i comportamenti dei differenti laboratori. La predisposizione di indicatori extra-analitici di qualità e la revisione di processi correlati a questi indicatori può determinare significative riduzioni dell'errore e dei costi, umani ed economici, ad esso associati (26). L'importanza di monitorare, prevenire e correggere (ove possibile) questi errori è giustificata dalla necessità di implementare standard di qualità nella visione della qualità globale e nella consapevolezza che un errore nella filiera della diagnostica in vitro ha ricadute considerevoli nella gestione del paziente.

Medicina di laboratorio nelle zone di crisi: impiego dei POCT negli ospedali da campo militari

Il *College of American Pathologists* (CAP) definisce i POCT come "*testing that is performed near or at the site of a patient with the result leading to a possible change in the care of the patient."* Si tratta di un sistema che permette di analizzare i campioni biologici di un paziente al di fuori del laboratorio analisi e, in genere, tale analisi viene eseguita da personale professionalmente non formato nei settori del laboratorio clinico. L'obiettivo del POCT è quello di realizzare il massimo beneficio per il paziente, con il minimo rischio e ad un ragionevole costo, ottimizzando i percorsi diagnostici e consentendo una più tempestiva decisione medica (27). Per quanto riguarda l'esperienza di utilizzo dei POCT negli Ospedali da campo militari, bisogna innanzitutto considerare quali sono alcune delle principali problematiche delle aree di crisi, ovvero le limitazioni di accesso delle strutture sanitarie, le criticità in termini di trasporti (spostamenti spesso consentiti solo con vettore elicotteristico), la mancanza di approvvigionamenti idrici, così come quella della corrente elettrica; bisogna altresì considerare che, spesso, la permanenza nello stesso posto è estremamente difficoltosa da realizzare e garantire per lunghi periodi.

Nella scelta della migliore strumentazione di laboratorio con cui operare quotidianamente, durante una fase di attenta pianificazione logistica, bisogna tenere in grande considerazione tutte quelle che possono rivelarsi potenziali fonti di stress ambientale, in una ottica di ottimale prestazione strumentale. Questo perché, in determinati contesti, sia per fattori quali l'elevata temperatura o l'altissimo tasso di umidità, particolari strumenti potrebbero risultare suscettibili a tali condizioni estreme e, pertanto, potrebbero non garantire una piena funzionalità o comunque non soddisfare standards analitici adeguati [28, 29]. Quindi, optare per strumenti estremamente efficienti e performanti da un punto di vista analitico, ma non sufficientemente robusti e collaudati, potrebbe rivelarsi una scelta quanto mai controproducente in determinate situazioni, determinando gravi disagi in termini di gestione strumentale e capacità assistenziale.

Il laboratorio avanzato per lo studio delle malattie cardiovascolari

Le malattie cardiovascolari sono la prima causa di morte al mondo. Il substrato fisiopatologico dell'infarto del miocardio è rappresentato dall'aterosclerosi delle arterie coronarie. È ormai noto in letteratura che uno dei principali fattori di rischio di aterosclerosi è la dislipidemia e in particolare un alterato rapporto ApoB/ApoA1. L'apolipoproteina B è la principale proteina costituente le lipoproteine a bassa densità, le LDL, che normalmente vengono misurate di routine all'interno del profilo lipidico nei laboratori di biochimica clinica. Le evoluzioni delle tecniche di laboratorio hanno permesso l'identificazione ed la misura di altri tipi di LDL di particolare interesse clinico, quali le LDL piccole e dense (sdLDL) e le LDL ossidate (oxLDL) (30). Recenti studi, infatti, hanno focalizzato l'attenzione sulle sdLDL, dimostrando che i pazienti con cardiopatia ischemica presentavano in circolo LDL con dimensioni significativamente più piccole rispetto ai controlli di pari età, sesso ed etnia. Questo sottotipo di LDL è risultato, quindi, essere un importante predittore di infarto del miocardio e di complicanze ad esso correlate (31).

Si ritiene infatti che le sdLDL siano particolarmente aterogeniche. Possiedono, infatti, un'elevata capacità di permeare l'endotelio vascolare, dovuta alla loro esigua taglia, e una diminuita affinità per il recettore delle LDL che ne permetterebbe l'immagazzinamento a livello cellulare. Hanno, inoltre, un'aumentata suscettibilità all'ossidazione che le porta a trasformarsi in oxLDL, che sono responsabili dell'attivazione dei meccanismi della chemiotassi, della penetrazione di cellule infiammatorie a livello subendoteliale e, quindi, della formazione della placca aterosclerotica. È stato anche documentato che le sdLDL vengono degradate più lentamente rispetto alle lipoproteine a densità intermedia rimanendo più a lungo nella circolazione sanguigna. Nel gruppo delle LDL, le sdLDL e la loro forma ossidata, le oxLDL rivestono, dunque, un ruolo preminente nei meccanismi di formazione della placca aterosclerotica e, quindi, elevati livelli plasmatici di questi sottotipi di lipoproteine contenenti Apo B sono associati ad una maggiore incidenza di sindromi coronariche acute. Le tecniche di medicina di laboratorio sono fondamentali per consentire una corretta determinazione delle sdLDL e delle oxLDL. La biochimica clinica può sempre di più avere un ruolo cruciale nella diagnosi precoce di aterosclerosi coronarica e, ancora di più, per monitorare nel tempo i livelli di sdLDL e di oxLDL in seguito a modifiche dello stile, quali un aumento dell'esercizio fisico o un regime dietetico (32), o approcci farmacologici per ridurre il rischio cardiovascolare (33).

YOUNG SCIENTISTS: GLI SPECIALISTI DI DOMANI

I giovani professionisti e ricercatori in Medicina di Laboratorio affrontano molte sfide durante la loro carriera. Ottenere una buona formazione è solo il primo passo; per riuscire davvero, è necessario acquisire una serie di competenze multidisciplinari che abbracciano non solo un particolare campo medico, ma anche la capacità di collegarlo ad un quadro più ampio di conoscenze. Nell'era della globalizzazione, è, inoltre, indispensabile comprendere l'importanza del collegamento in rete e della cooperazione con i colleghi di tutto il mondo. Il team è "un gruppo di persone che lavora attraverso uno sforzo collettivo verso un obiettivo comune." Un efficace lavoro di squadra è un ingrediente essenziale per qualsiasi successo organizzativo. I team di successo possono aiutare a trasformare un'organizzazione, aumentare i risultati e realizzare

obiettivi organizzativi. Ci sono diversi elementi cruciali nel lavoro di squadra, come la composizione del gruppo, il lavorare insieme, la motivazione e la leadership all'interno del gruppo, che contribuiscono a sviluppare, con successo, risultati di qualità. È fondamentale sostenere le inestimabili capacità, conoscenze, esperienze e diversità del personale per sviluppare una nuova cultura e una nuova visione.

Organizzazioni nazionali ed internazionali come SIBioC e IFCC stanno promuovendo questi valori attraverso gruppi di lavoro e *task force* che riuniscono persone con idee simili provenienti da tutto il mondo.

A livello internazionale, la *Task Force-Young Scientists* (TFYS) è stata costituita nel 2010 dall'IFCC per promuovere il contributo essenziale della Medicina di Laboratorio per l'assistenza sanitaria. Inoltre, la TFYS sta lavorando con impegno per aiutare la nuova generazione ad affrontare le sfide nel campo della Medicina di Laboratorio, mediante la collaborazione con le altre società nazionali e internazionali. IFCC-TFYS è in grado di superare le barriere geografiche e culturali e ha creato un forte gruppo di supporto per giovani scienziati che coinvolge più di 30 paesi membri dell'IFCC a livello mondiale. Ciò è reso possibile grazie all'utilizzo di moderne tecnologie informatiche e dei social media, quali Facebook, Twitter, Linked In e altri, che permettono di stabilire connessioni tra i giovani professionisti e facilitare la loro comunicazione continua.

Inoltre, la TFYS promuove importanti iniziative di formazione, mediante l'organizzazione di workshop didattici, programmi di mentoring, corsi di formazione e webinar per apprendere le prospettive ed i principi di gestione e leadership di laboratorio, quali "Indagine IFCC-TFYS", "Programma di mentoring IFCC-TFYS", "Opuscolo di ricerca", "Young Scientists Awards & Grants", Webinar e Lab-Surf.

A livello nazionale, SIBioC ha istituito nel 2017 il Gruppo di Studio Young Scientists (GdS SIBioC-YS), con l'obiettivo di favorire la creazione di meccanismi di cooperazione e programmi di formazione tra giovani specialisti in Medicina di Laboratorio. Le attività principali sono la formazione e il training, attraverso l'organizzazione di convegni ed incontri scientifici, dedicati a giovani professionisti. Il programma delle conferenze include una lettura magistrale di un eminente scienziato della scena internazionale e le moderazioni delle singole sessioni coordinate da giovani professionisti congiuntamente ad alcuni mentori senior. I relatori sono giovani ricercatori che hanno raggiunto risultati importanti nei campi della Medicina di Laboratorio e le cui comunicazioni orali sono state selezionate tra gli abstract inviati. Grande enfasi viene data anche agli eventi sociali, solitamente organizzati ai margini della conferenza scientifica, che incoraggiano la formazione di un gruppo affiatato.

Comunità internazionale di young scientists: la piattaforma *Lab-surfing*

In una professione in progressiva evoluzione, i ricercatori sono alla continua ricerca di opportunità di apprendimento. I programmi di scambio diventano essenziali e i ricercatori usano sempre più questo tipo di progetti. *Lab-surfing* è una piattaforma internazionale di comunicazione e connessione tra giovani che lavorano nell'ambito della Medicina di Laboratorio (per la consultazione ed iscrizione collegarsi al sito https://www.lab-surfing.com). La piattaforma sfrutta le potenzialità del web e degli strumenti informatici per creare connessioni e reti tra i giovani partecipanti. *Lab-surfing* è stato sviluppato a partire dal 2015, grazie ad un progetto promosso dalla IFCC-TFYS. Il *Lab-surfing*, in costante crescita, ha tre obiettivi principali: connettere giovani professionisti di laboratorio come specializzandi e ricercatori, migliorare la comunicazione tra loro, e facilitare i programmi di scambio.

È possibile utilizzare *Lab-surfing* per trovare colleghi in diverse città, partecipare a programmi di scambio per periodi di formazione, cercare informazioni e opportunità in numerosi laboratori e in diverse città, discutere con altri scienziati. Il sistema è semplice ed intuitivo, e permette una ricerca per area geografica oppure per settore scientifico.

Sono presenti oltre 600 utenti, provenienti da 66 Paesi, per il 90% con una età inferiore a 40 anni. Negli ultimi tre anni, il numero di iscritti è aumentato in modo considerevole, grazie alle importanti iniziative di promozione ed alla attività della IFCC-TFYS. In particolare, l'Italia si trova all'11ª posizione tra i Paesi membri dell'IFCC per numero di utenti iscritti alla piattaforma (Figura 2).

Il futuro della Medicina di Laboratorio è nelle mani di giovani professionisti che stanno imparando a navigare nel complicato mondo della medicina moderna, e con gli strumenti giusti, potranno essere artefici di grandi conquiste e di importanti traguardi.

CONCLUSIONI

Siamo i testimoni di importantissime innovazioni tecnologiche in ambito della Medicina di Laboratorio che stanno producendo una nuova visione dei servizi sanitari. I giovani professionisti e ricercatori devono essere preparati a cogliere le innumerevoli opportunità ed a valutare i rischi che questa innovazione pone.

La SIBioC, da sempre attenta a favorire l'innovazione, sostenendo le attività del Gruppo YS, intende stimolare e favorire la crescita scientifico-culturale dei soci più giovani perché supportare il rinnovamento culturale significa dare forma al talento, alle competenze e alla leadership dei professionisti della Medicina di Laboratorio di domani.

Solo una costante preparazione scientifica, lo scambio di esperienze ed idee con i propri colleghi attraverso piattaforme e programmi di formazione e lo scambio culturale permetterà loro di uscire vittoriosi da questa sfida.

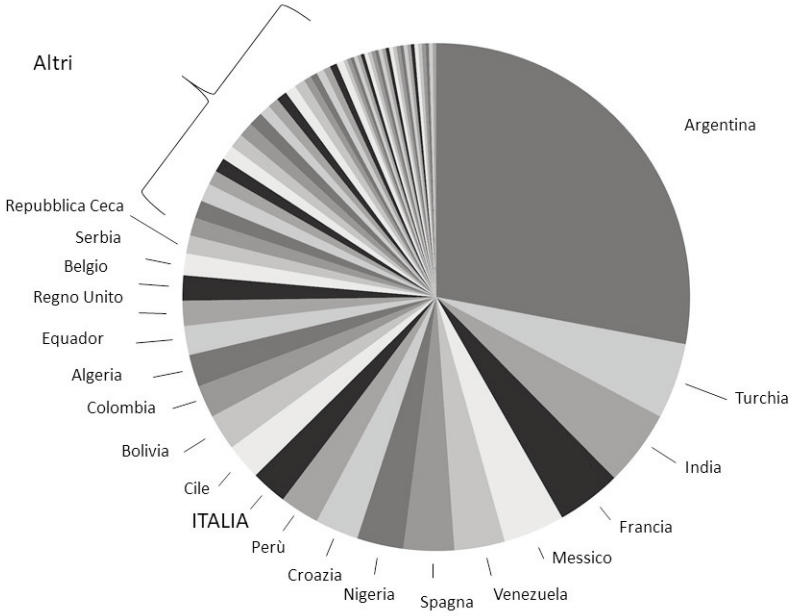

Figura 2
Partecipazione alla piattaforma Lab Surfing. Numerosità di iscritti alla piattaforma, in base alla Nazione di appartenenza.

CONFLITTO DI INTERESSI

Nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. Price CP, St John A. Innovation in healthcare. The challenge for laboratory medicine. Clin Chim Acta 2014;427:71-8.
2. Plebani M, Laposata M, Lippi G. A manifesto for the future of laboratory medicine professionals. Clin Chim Acta 2019;489:49-52.
3. IOM (Institute of Medicine). Essential Health Benefits: Balancing Coverage and Cost. Washington, DC: The National Academies Press, 2012.
4. Ialongo C, Porzio O, Giambini I, et al. Total automation for the core laboratory: improving the turnaround time helps to reduce the volume of ordered STAT tests. J Lab Autom 2016;21:451-8.
5. Ialongo C, Pieri M, Bernardini S. Smart management of sample dilution using an artificial neural network to achieve streamlined processes and saving resources: the automated nephelometric testing of serum free light chain as case study. Clin Chem Lab Med 2017;55:231-6.
6. Ialongo C, Pieri M, Bernardini S. Artificial neural network for total laboratory automation to improve the management of sample dilution. SLAS Technol 2017;22:44-9.
7. Sancesario GM, Bernardini S. Alzheimer's disease in the omics era. Clin Biochem 2018;59:9-16.
8. Formosa A, Piro MC, Docimo R, et al. Salivary miRNAome profiling uncovers epithelial and proliferative miRNAs with differential expression across dentition stages. Cell Cycle 2011;10:3359-68.
9. Buoro S, Carobene A, Seghezzi M, et al. Short- and medium-term biological variation estimates of leukocytes extended to differential count and morphology-structural parameters (cell population data) in blood samples obtained from healthy people. Clin Chim Acta 2017;473:147-56.
10. Vandesompele J, De Preter K, Pattyn F et al. Accurate normalization of real-time quantitative RT-PCR data by geometric averaging of multiple internal control genes. Genome Biology 2002;3:r0034.1–0034.11
11. Nolan T, Hands RE, Bustin SA. Quantification of mRNA using real-time RT-PCR. Nat Protoc 2006;1:1559-82.
12. Edgar R, Domrachev M, Lash AE. Gene Expression Omnibus: NCBI gene expression and hybridization array data repository. Nucleic Acids Res 2002;30:207-10.
13. Nuvolone M, Merlini G. Systemic amyloidosis: novel therapies and role of biomarkers. Nephrol Dial Transplant 2017:32:770-80.
14. Shlush LI, Hershkovitz D. Clonal evolution models of tumor heterogeneity. Am Soc Clin Oncol Educ Book, 2015:e662-5.
15. De Luca F, Rotunno G, Salvianti F, et al. Mutational analysis of single circulating tumor cells by next generation sequencing in metastatic breast cancer. Oncotarget 2016:7:p.26107-19.
16. Cariati F, Borrillo F, Shankar V, et al., Dissecting intra-tumor heterogeneity by the analysis of copy number variations in single cells: the neuroblastoma case study. Int J Mol Sci 2019;20: pii:E893. .
17. Favresse J, Burlacu MC, Maiter D, et al. Interferences with thyroid function immunoassays: clinical implications and detection algorithm. Endocr Rev 2018;39:830-50.
18. Katzman BM, Lueke AJ, Donato LJ, et al. Prevalence of biotin supplement usage in outpatients and plasma biotin concentrations in patients presenting to the emergency department. Clin Biochem 2018;60:11-6.
19. Plebani M. Analytical quality: an unfinished journey. Clin Chem Lab Med 2018;56:357-9.

20. Koch G, Belli L, Giudice TL, et al. Frailty among Alzheimer's disease patients. CNS Neurol Disord Drug Targets 2013;12:507-11.
21. http://www.who.int/features/factfiles/patient_safety/en/ (Ultimo accesso: Gennaio 2019).
22. Plebani M. System-related and cognitive errors in laboratory medicine. Diagnosis 2018;5:191-6.
23. Jassam N, Lake J, Dabrowska M, et al. The European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine syllabus for postgraduate education and training for Specialists in Laboratory Medicine: version 5 - 2018. Clin Chem Lab Med 2018;56:1846-63.
24. Bonini P, Plebani M, Ceriotti F, et al. Errors in laboratory medicine. Clin Chem 2002;48:691-8.
25. Lippi G, Banfi G, Church S, et al. Preanalytical quality improvement. In pursuit of harmony, on behalf of European Federation for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Working group for Preanalytical Phase (WG-PRE). Clin Chem Lab Med 2015;53:357-70.
26. Sciacovelli L, Lippi G, Sumarac Z, et al. Quality Indicators in Laboratory Medicine: the status of the progress of IFCC Working Group "Laboratory Errors and Patient Safety" project. Clin Chem Lab Med 2017;55:348-57.
27. Di Serio F, Trenti T, Carraro P, et al. Raccomandazioni per l'implementazione e la gestione del “point- of-care testing” (POCT). Biochim Clin 2011;35:242-52.
28. Lam M, Louie RF, Curtis CM, et al. Short-Term thermal-humidity shock affects point-of-care glucose testing: implications for health professionals and patients. J Diabetes Sci Technol 2014;8:83-8.
29. Louie RF, Ferguson WJ, Curtis CM, et al. Vulnerability of point-of-care test reagents and instruments to environmental stresses: implications for health professionals and developers. Clin Chem Lab Med 2014;52:325-35.
30. De Lorenzo A, Bernardini S, Gualtieri P, et al. Mediterranean meal versus Western meal effects on postprandial ox-LDL, oxidative and inflammatory gene expression in healthy subjects: a randomized controlled trial for nutrigenomic approach in cardiometabolic risk. Acta Diabetol 2017;54:141-9.
31. Acconcia MC, Caretta Q, Romeo F, et al. Meta-analyses on intra-aortic balloon pump in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction may provide biased results. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2018;22:2405-14.
32. Merra G, Gratteri S, De Lorenzo A, et al. Effects of very-low-calorie diet on body composition, metabolic state, and genes expression: a randomized double-blind placebo-controlled trial. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2017;21:329-45.
33. Perrone MA, Babu Dasari J, Intorcia A, et al. Efficacy and safety of dronedarone in patients with amiodarone-induced hyperthyroidism: a clinical study. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2018;22:8502-8.