



Scuola di Specializzazione in Patologia Clinica

Settore Scientifico Disciplinare MED/05

Tesi di Diploma di Specializzazione

**Applicazione di nuove soluzioni informatiche per la
gestione multicentrica della qualità analitica in un
laboratorio clinico**

Relatori:

Dott. Marcello Fiorini

Prof. Aldo Paolicchi

Candidato:

Dott. Filippo Cellai

Anno Accademico 2014-2015

Sessione 19/07/2016

INDICE

| | |
|---|----------------|
| Riassunto | pag. 3 |
| 1 Premessa | pag. 5 |
| 2 Introduzione | pag. 7 |
| 2.1 Controllo, <i>assurance</i> , gestione | pag. 7 |
| 2.2 Il controllo di qualità | pag. 8 |
| 2.3 Ruolo del controllo di qualità | pag. 8 |
| 2.4 Controllo di processo e controllo statistico | pag. 9 |
| 2.5 Le performance di sistema | pag. 11 |
| 2.6 Le specifiche di qualità | pag. 12 |
| 2.7 Tipologie di controllo di qualità | pag. 15 |
| 2.7.1 Il controllo di qualità interno (CQI) | pag. 15 |
| 2.7.2 La valutazione esterna di qualità (VEQ) | pag. 19 |
| 2.7.3 Il controllo di qualità interno allargato (CQA) | pag. 20 |
| 2.8 La rete interlaboratorio e il concetto di unity | pag. 21 |
| 3 Scopo della tesi | pag. 22 |
| 4 Materiali e metodi | pag. 23 |
| 4.1 Software Unity Real Time ® 2.0 | pag. 23 |
| 4.2 Materiali di controllo | pag. 24 |
| 4.3 Analisi statistica | pag. 24 |
| 5 Risultati | pag. 26 |
| 6 Discussione | pag. 29 |
| 7 Conclusioni | pag. 32 |
| Bibliografia | pag. 33 |
| Ringraziamenti | pag. 36 |

Riassunto

Il controllo di qualità (CQ) di un laboratorio clinico è l'insieme delle attività di misura e monitoraggio della qualità analitica, e rappresenta uno strumento essenziale per garantire il valore clinico del dato di laboratorio. L'approccio statistico del CQ permette di tenere sotto controllo fonti di possibile "errore", come la variabilità biologica e analitica, garantendo così un'analisi di laboratorio precisa ed accurata ed un risultato finale attendibile. Il calcolo del bias, indice di un errore sistematico della prestazione analitica, e del coefficiente di variabilità (CV), indice di errori casuali, costituiscono due operazioni essenziali all'interno di un corretto programma di controllo di qualità al fine di garantire un basso livello di errore totale e raggiungere il traguardo analitico prefissato. La pianificazione e l'implementazione di un programma organizzato di CQ, basato sulla conoscenza delle performance dei sistemi analitici del laboratorio e sulle specifiche di qualità attuali, consentono di "contenere" la variabilità di processo entro i limiti di un errore massimo accettabile. La gestione della qualità analitica di un laboratorio clinico è effettuata adottando diverse tipologie di programmi di CQ, come il controllo di qualità interno (CQI), la valutazione esterna di qualità (VEQ) e il controllo di qualità interno allargato (CQA). Quest'ultimo costituisce un importante strumento di confronto tra dati di controlli provenienti da laboratori diversi.

La gestione multicentrica di un controllo di qualità interno "esteso" a laboratori affiliati, con il contributo di software esperti che permettono un aggiornamento in tempo reale sulla gestione dei propri dati e quelli degli altri laboratori, costituisce il tema centrale di questa tesi.

Lo Unity Real Time ® 2.0, prodotto dalla ditta Bio-Rad e descritto in questo lavoro, è un esempio di software avanzato per la gestione del CQ che, oltre a fornire una serie di strumenti per la gestione *real time* del CQI, consente l'integrazione e l'invio dei dati di controllo a centri di calcolo che elaborano statistiche di confronto, grazie a sistemi di interfacciamento con i programmi per il controllo dei sistemi analitici del laboratorio. Queste nuove soluzioni informatiche costituiscono l'opportunità di creare "laboratori in rete" per la gestione della qualità analitica di più laboratori contemporaneamente e l'eventuale risoluzione di errori in tempo reale.

Negli ultimi anni, la razionalizzazione delle aziende sanitarie della Regione Toscana ha imposto un riassetto dell'organizzazione dei laboratori clinici con conseguente accentramento delle analisi in laboratori multicentrici. Le soluzioni di connettività interlaboratorio costituiscono in questo senso il miglior strumento per una gestione omogenea del controllo della qualità analitica dei laboratori sul territorio.

1. Premessa

Alla domanda “*cosa è la qualità?*” si potrebbe citare un passo di Sant’Agostino (Le Confessioni, libro XI, capitolo XIV): “*Se nessuno me lo domanda, lo so. Se voglio spiegarlo a chi me lo domanda, non lo so più*”. Risulta chiaro da queste parole come la definizione di *qualità* costituisca un primo passo difficile da affrontare, ma la comprensione del suo significato, senza scendere in digressioni troppo filosofiche, rappresenta l’elemento chiave per poter capire la sua applicazione nella Medicina di Laboratorio (1).

Poiché la funzione di un Laboratorio Clinico è quella di offrire un servizio ad un Paziente, quest’ultimo richiede al Laboratorio Clinico un messaggio di contenuto tecnico, affidabile, semplice e chiaro, tempestivo e a costi accettabili: in altri termini richiede *qualità* (2). Per assicurare al paziente tali garanzie di qualità, è necessario un sistema di qualità che consenta di controllarne tutti gli aspetti: tecnico (processi pre-analitici, analitici e post-analitici), comunicativo (messaggi semplici e comprensibili, risposte tempestive) ed economico (costi accettabili) (2, 3, 4). Se da un lato l’aspetto economico è governato dal mercato, gli aspetti tecnici e comunicativi sono gestiti dalla professione.

Il concetto di qualità può essere quindi “scomposto” in piani diversi che, in toto, permettono una visione globale e completa del *sistema qualità*. I quattro elementi chiave della qualità in un laboratorio clinico sono: la qualità tecnica del processo analitico, ovvero l’insieme delle misure effettuate in laboratorio (“analisi di laboratorio”); la qualità del contenuto scientifico, intesa come qualità del dato, dell’informazione e quindi della conoscenza; la qualità del processo di comunicazione, ovvero le modalità di comunicazione tra laboratorio e “cliente”, inteso come paziente o clinico; ed il sistema di gestione per la qualità. Quest’ultimo, come definito da J.O. Westgard (5), prevede un modello tradizionale per la gestione della qualità nei Laboratori Clinici suddivisibile in tre componenti: la qualità nella pratica di laboratorio (l’insieme di procedure e protocolli finalizzati a definire i processi di produzione del laboratorio), il controllo di qualità (CQ, l’insieme delle attività di misura e monitoraggio della qualità analitica di processo) e la assicurazione di qualità o qualità totale (QA, l’estensione della attività di misura e monitoraggio di altre specifiche di qualità, come il *turnaround time*). Questi diversi approcci alla qualità rispecchiano in un certo modo l’evoluzione del concetto

stesso di qualità nel corso dei decenni, ovvero l'applicazione della qualità a realtà diverse, dal controllo tecnico di processo fino alla gestione totale della qualità aziendale in tutti i suoi aspetti. Il laboratorio clinico è stato infatti il primo a introdurre il controllo di qualità nel mondo della sanità, mutuandolo dal concetto di qualità dell'industria e adattando alla sue peculiarità i procedimenti e le tecniche matematico-statistiche necessarie a misurare e documentare la qualità del processo analitico (2).

2. Introduzione

2.1 Controllo, *assurance*, gestione

L'implementazione e lo sviluppo di sistemi di CQ nasce già negli anni '30, quando Walter A. Shewhart pubblicò il testo "Economic Control of Quality of the Manufactured Product", che gettò le basi della teoria e della pratica del CQ statistico (SQC) (6). Successivamente, nel 1950, Levey e Jennings, introdussero il SQC nei laboratori medici. I due patologi furono i primi ad utilizzare un campione biologico umano come CQ, verificando che diverse misurazioni da campioni diversi determinavano un certo grado di variabilità, ma che la valutazione dell'intervallo tra diverse misurazioni costituiva una misura di precisione e un nuovo strumento di monitoraggio dei risultati (7). Le carte di controllo di Levey-Jennings, inizialmente basate sull'analisi di un singolo controllo con 2 deviazioni standard (DS), rappresentarono la più comune forma di CQ. Con il passare dei decenni, l'introduzione dell'automazione nel laboratorio clinico, fece sì che il controllo di qualità diventasse una pratica consolidata e che le ditte iniziassero a introdurre sul mercato controlli stabili di supporto ai programmi di CQ. L'avvento di analizzatori multicanale rese necessario lo sviluppo di controlli di seconda generazione in modo da ottimizzare le performance di laboratorio e ridurre il numero di falsi rifiuti (8), fino a che, negli anni '80, molti laboratori implementarono programmi di CQ "*multirule*", grazie all'introduzione di sistemi informatici e specifici software per il controllo di qualità. Il lavoro del Prof. Westgard e la diffusione dello strumento statistico "Westgard Rules" permisero di applicare CQ multiregola a tutti i test in maniera uniforme. Gli anni '90 furono segnati dall'introduzione del metodo 6-sigma (*six-sigma*), che mira all'eliminazione dei difetti e degli sprechi piuttosto che al miglioramento della prestazione media. Questa nuova filosofia di qualità garantisce un impatto diretto con il cliente, cercando di soddisfare le sue esigenze e quindi assicurando un certo grado di qualità (QA, *quality assurance*). Questa nuova concezione di qualità intesa come "qualità totale" e "gestione della qualità" trova la sua massima espressione all'inizio del millennio con la stesura delle nuove ISO 9000 (International Organization for Standardisation), una serie di norme che definiscono un modello di "sistema qualità" inteso come strumento di carattere organizzativo/gestionale, focalizzato sul monitoraggio e il controllo dei processi che hanno una diretta influenza sulla qualità del servizio

erogato. L'ultima versione (2008) di tali norme, delinea i punti focali del “sistema gestione della qualità”, ovvero responsabilità della direzione; gestione delle risorse materiali, informative, umane e finanziarie; gestione dei processi e miglioramento continuo di analisi e misurazione (9).

2.2 Il controllo di qualità

Il controllo di qualità in un laboratorio clinico, inteso come controllo di qualità del processo analitico, non esaurisce da solo il tema della qualità, ma costituisce solo una parte nell'ambito di un approccio sistemico, ciò senza togliere al CQ un valore di importanza basilare al fine di garantire che il prodotto (nel caso di un laboratorio, un'analisi chimico-clinica) fornisca un'informazione utile ai fini della diagnosi medica. In questi termini, il CQ costituisce un processo statistico utilizzato per monitorare e valutare il processo analitico, ovvero le analisi di laboratorio. In particolare, come spiegato nel prossimo paragrafo, il CQ contribuisce a “controllare” qualsiasi tipo di errore in modo da garantire la qualità del risultato.

2.3 Ruolo del controllo di qualità

Le esigenze del clinico nei confronti di un test di laboratorio sono essenzialmente di due tipi: diagnostico e di monitoraggio (salute/patologie e post-terapia). Ai fini diagnostici, l'esigenza del clinico nei confronti del laboratorio è quella che il test utilizzato sia in grado di distinguere tra individui sani e malati. Poichè spesso accade che i valori di un test in una popolazione “sana” siano parzialmente sovrapposti a quelli provenienti da una popolazione “malata” (presenza di falsi positivi e falsi negativi), è importante che il laboratorio indichi l'accuratezza diagnostica di un test, cioè la capacità del test di discriminare tra sani e malati in termini di sensibilità e specificità cliniche. La valutazione dei valori predittivi è un ulteriore parametro che permette al clinico di valutare la probabilità con cui un test con esito positivo/negativo indichi un paziente malato/sano. A questo fine è preferibile l'utilizzo dei rapporti di verosimiglianza (*likelihood ratio*).

Un altro fattore fondamentale da tenere in considerazione nella valutazione dell'esito di un test di laboratorio è che il risultato non deve essere considerato come un semplice numero ma come un dato indicativo di una dispersione di valori. Questo deriva da un fattore “variabilità” legato sia alle attività di

laboratorio (variabilità pre-analitica e analitica) sia al soggetto stesso (variabilità biologica). La variabilità biologica può essere distinta in intra-individuale (fluttuazione casuale dei valori di un misurando in tempi diversi intorno ad un punto omeostatico) e inter-individuale (diversità dei punti omeostatici in diversi individui). La variabilità pre-analitica è costituita dall'insieme di condizioni e circostanze cui è sottoposto il campione dall'organismo (prelievo) allo strumento (analisi) e può essere causata da preparazione del paziente, prelievo del campione, trasporto e trattamenti preliminari. La variabilità analitica è più strettamente legata alle attività di laboratorio in quanto influenzata dai materiali utilizzati, gli strumenti, la manodopera e i metodi (procedure, istruzioni operative).

Dalla somma di queste tre tipologie di variabilità deriva la variabilità totale che fa sì che ogni dato di laboratorio sia affetto da una quota più o meno grande di "Errore", ovvero la differenza tra il valore finale ottenuto e il valore "vero" (10). A seconda della natura e delle cause dell'errore si distinguono errori grossolani, detti anche "sbagli", ovvero accidenti tecnici, dovuti a problemi di comunicazione e quindi risolvibili migliorando l'organizzazione e/o lavorando con maggior cura e attenzione; errori sistematici, ovvero errori che si ripetono per tutti i campioni di una o più serie analitiche determinando inesattezza delle analisi, misurabile in termini di bias; e gli errori casuali, che sono errori di origine difficile da individuare ma che possono causare uno scostamento dal valore vero misurabile in termini di deviazione standard e coefficiente di variabilità (CV) (11, 12)

In quest'ottica si inserisce il ruolo del controllo di qualità, ovvero quello di quantificare la "forza" delle informazioni e dei dati che il laboratorio fornisce al clinico, affinché i valori siano il più possibile esenti da qualsiasi errore. Ne risulta di primaria importanza l'implementazione di un controllo di qualità, ovvero la pianificazione, l'attivazione e l'utilizzo di procedure atte a garantire che le performance dei metodi e che gli strumenti rimangano stabili nel tempo per consentire un certo livello di qualità prefissato (traguardo analitico).

2.4 Controllo di processo e controllo statistico

Concettualmente il CQ si basa su due strumenti: il controllo di processo e il controllo statistico di qualità (1). Il termine "processo" viene in questo caso indicato come una successione di stati attraverso i quali passa il sistema per ottenere un risultato finale. In un laboratorio clinico il controllo di processo

coincide con il controllo delle fonti di variabilità analitica, in modo da avere un risultato finale accurato. Il punto cruciale del controllo di processo sta nello scegliere i giusti indicatori per monitorare le analisi ed identificare i fattori che possono alterare i risultati. Il controllo statistico è una forma di controllo applicabile quando i risultati sono espressi in forma numerica (al contrario il controllo di processo è il solo applicabile alle analisi che non prevedono risultati numerici, come nel caso delle analisi di microbiologia o anatomia patologica). L'approccio statistico si basa sul fatto che gli errori analitici (errori di misura) sono distribuiti secondo il modello gaussiano, pertanto, un volta stabilito un limite massimo di accettabilità di errore, si possono costruire regole per rilevare l'errore e riportare entro i limiti di tolleranza. Dunque la statistica del controllo di qualità è un elemento fondamentale per rilevare errori di laboratorio.

Come accennato in precedenza, l'errore casuale si esprime in termini di precisione, ovvero il grado di concordanza di una serie di misure ripetute in condizioni definite (13), generalmente calcolata come quantità (imprecisione) il cui valore diminuisce all'aumentare dell'attendibilità delle misure. L'imprecisione si esprime numericamente come deviazione standard (DS) o coefficiente di variabilità (CV) (14). L'errore sistematico si esprime invece in termini di bias, indice di espressione dell'inesattezza del sistema.

L'errore totale, infine, riflette una variazione del valore vero ed è dovuto alla somma di errore casuale e sistematico:

$$ET = |\text{bias}| + z \cdot DS$$

dove il *bias* rappresenta una stima dell'inesattezza della prestazione analitica (errore sistematico), *DS* è la deviazione standard (errore casuale) e *z* è il coefficiente di distribuzione standardizzata che, se posto uguale a 1,65, corrisponde ad una probabilità del 95%, se invece *z*=2 allora la probabilità sarà del 97,72%.

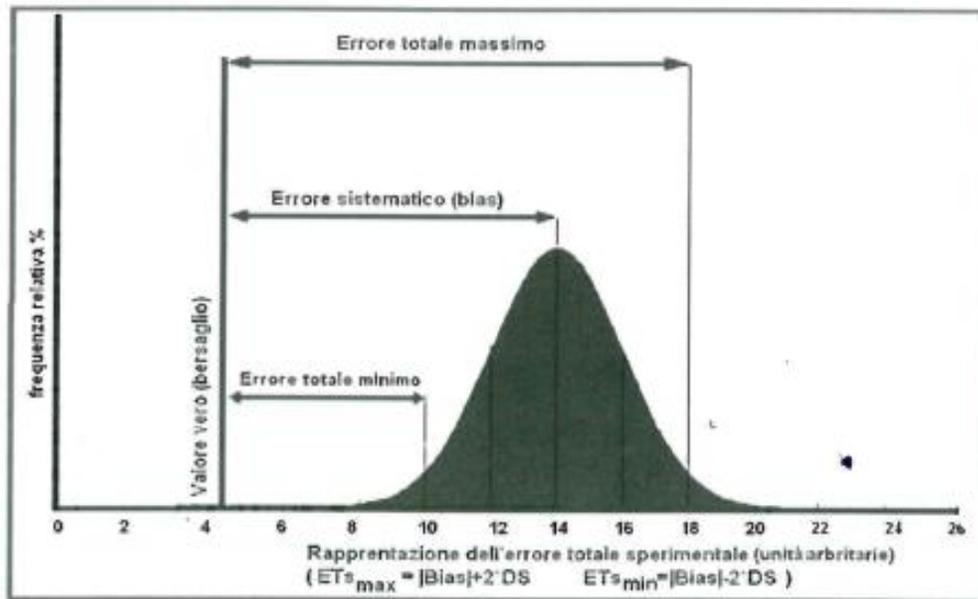


Figura 1: Rappresentazione grafica dell'errore totale come effetto combinato di errore casuale e sistematico. L'errore casuale è definito in termini di precisione ed è espresso come deviazione standard; l'errore sistematico è calcolato come esattezza ed è espresso come bias. L'errore totale massimo o accettabile è espresso come accuratezza.

Sulla base dei principi statistici sopra citati, risulta chiaro come l'obiettivo finale del laboratorio sia quello di eseguire i test garantendo un basso livello di bias e imprecisione. L'automazione e l'informatizzazione continua del processo analitico hanno permesso nel corso degli anni una probabilità sempre minore d'imprecisione, focalizzando l'attenzione sul bias.

2.5 Le performance del sistema

La valutazione dell'errore totale analitico di un metodo/sistema è fondamentale per pianificare un programma di controllo di qualità. Tale valutazione è messa in pratica stimando l'errore sistematico, casuale e totale del sistema considerato in un certo lasso di tempo, calcolando bias, CV e ET (errore totale analitico). Il calcolo del bias di un metodo è un compito difficile perché implicherebbe la conoscenza di un valore "vero" impossibile da conoscere, e quindi sostituito con un valore "bersaglio" del misurando. È importante che gli scostamenti dal valore deciso siano monitorati in un tempo relativamente lungo durante il quale la stima del bias possa essere effettuata tramite confronto dei dati con quelli di un programma di CQA (controllo di qualità allargato) e VEQ (valutazione esterna di

qualità), confronto con metodo di riferimento su campioni freschi, confronti con i dati di un altro laboratorio.

L'imprecisione invece, espressa tramite CV, può essere calcolata tramite i protocolli della NCCLS – EP15 (15).

L'errore totale è espresso come somma di bias e CV ($ET = Bias + z \cdot DS$ oppure $ET\% = Bias\% + 1,65 \cdot CV\%$).

2.6 Specifiche di qualità

Fissare un limite massimo di errore totale costituisce il secondo passo prima di implementare una procedura di controllo. A questo riguardo è importante distinguere tra l'errore totale analitico, ovvero l'errore totale che commette il metodo/sistema, misurato in termini di bias e imprecisione, e il massimo errore accettabile (ETA) che un laboratorio può permettersi ai fini dell'utilità clinica del dato ottenuto. Poiché è difficile stimare a priori la qualità necessaria prima della scelta di un certo metodo, esistono modelli e approcci diversi per definire le specifiche di qualità degli esami di laboratorio. Nel 1999 si svolse a Stoccolma una *consensus conference* durante la quale è stata indicata una gerarchia di specifiche di qualità, dette traguardi analitici, che fissano il limite massimo di errore totale (16). I criteri di tale gerarchia prevedono una valutazione dell'effetto delle prestazioni analitiche sull'esito clinico, una valutazione dell'effetto delle prestazioni analitiche sulla decisione clinica (dati di variabilità biologica e dati clinici), raccomandazioni di organizzazioni internazionali (gruppi di esperti), obiettivi stabiliti da organismi di controllo e programmi di Valutazione Esterna di Qualità, obiettivi basati sullo stato dell'arte (VEQ, pubblicazioni scientifiche).

Sulla base dei parametri di variabilità analitica e biologica, è possibile calcolare i traguardi di imprecisione, bias ed errore massimo accettabile. Per quanto riguarda l'imprecisione, la variabilità totale (V_t) associata ad un singolo valore osservato in un paziente è determinata dalla somma di variabilità biologica intra-individuale (CV_i) e variabilità analitica (CV_a) (17):

$$V_t = (CV_a^2 + CV_i^2)^{1/2}$$

I traguardi analitici definiti in base alla variabilità biologica sono:

$$\text{Ottimale: } CVa \leq \frac{1}{4} CVi$$

$$\text{Desiderabile: } CVa \leq \frac{1}{2} CVi$$

$$\text{Minimo: } CVa \leq \frac{3}{4} CVi$$

Analogamente si possono definire i traguardi per il calcolo del bias e del massimo errore accettabile (ETa):

$$\text{Ottimale: } Ba \leq \frac{1}{8} (CVi^2 + CVg^2)^{1/2}$$

$$\text{Desiderabile: } Ba \leq \frac{1}{4} (CVi^2 + CVg^2)^{1/2}$$

$$\text{Minimo: } Ba \leq \frac{3}{4} (CVi^2 + CVg^2)^{1/2}$$

Dove CVg rappresenta la variabilità biologica inter-individuale e Ba il bias analitico.

Infine, poiché l'errore totale viene calcolato come $ET = Ba + 1,65 \cdot CVa$, si possono definire i traguardi analitici dell'errore totale:

$$\text{Ottimale: } ETa = 1,65 \cdot (0,25 \cdot CVi) + 0,125 \cdot (CVi^2 + CVg^2)^{1/2}$$

$$\text{Desiderabile: } ETa = 1,65 \cdot (0,5 \cdot CVi) + 0,25 \cdot (CVi^2 + CVg^2)^{1/2}$$

$$\text{Minimo: } ETa = 1,65 \cdot (0,75 \cdot CVi) + 0,375 \cdot (CVi^2 + CVg^2)^{1/2}$$

Sulla base dei concetti riportati sulle performance dei sistemi e sulla scelta dei traguardi analitici, è importante seguire la gerarchia descritta per pianificare correttamente un programma di controllo di qualità al fine di non compromettere la significatività del dato clinico. A tal fine, la figura 2 riporta una chiara rappresentazione dei contenuti riportati.

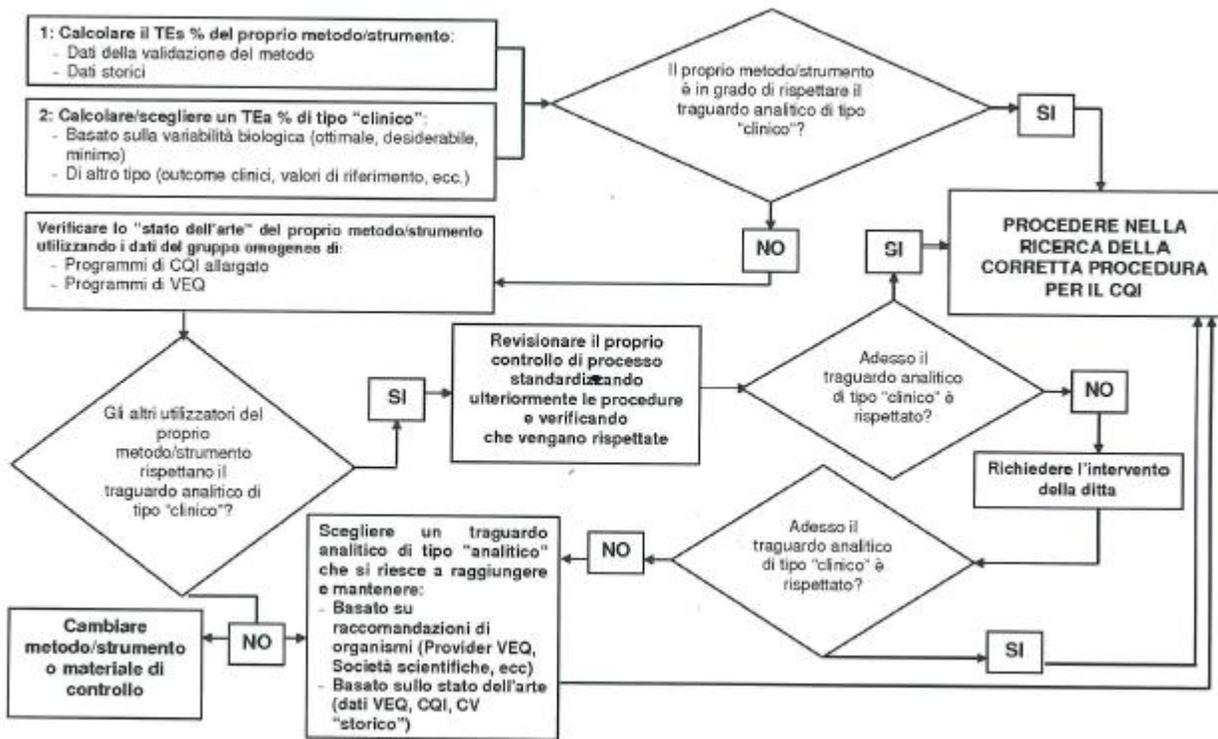


Figura 2: Algoritmo per la scelta del traguardo analitico (10).

2.7 Tipologie di controllo di qualità

Una volta stabiliti i traguardi analitici e valutate le performance dei metodi è necessario procedere alla pianificazione di un programma di controllo di qualità interno del laboratorio (CQI). Esistono diverse tipologie di programma di CQ, ciascuna caratterizzata da un diverso approccio, fasi organizzative e procedure, ma con in comune il medesimo obiettivo: tenere sotto controllo la qualità della fase analitica per garantire l'attendibilità del dato clinico.

2.7.1 Il controllo di qualità interno

Il controllo di qualità interno (CQI) ha un duplice obiettivo: controllare le prestazioni analitiche del metodo/sistema in modo da fornire "allarmi" quando questo non lavora più entro i limiti dell'errore massimo accettabile, e verificare la stabilità del metodo/sistema analitico a medio e lungo termine (18). Il controllo si attua misurando l'analita su uno o più materiali di controllo, registrando i risultati ottenuti su apposite carte di controllo e utilizzando "regole di controllo" per fornire allarmi quando le performance del metodo non rientrano nei limiti stabiliti.

I materiali di controllo rappresentano degli indicatori di qualità della serie analitica, e quindi anche della qualità dei risultati ottenuti da campioni di pazienti. Per consentire l'applicazione di regole statistiche multiple, sono necessari almeno 2 livelli di controllo le cui concentrazioni dovrebbero essere preferibilmente vicine alle concentrazioni decisionali cliniche (19).

I risultati ottenuti dai materiali di controllo sono utilizzati per costruire le carte di controllo, già descritte da Shewhart nel 1931. Le carte di controllo riportano su un sistema di assi cartesiani gli intervalli di tempo tra le misurazioni dei materiali (asse X) e il valore ottenuto del controllo (asse Y); in più si hanno una linea centrale che interseca l'asse Y e che rappresenta la media dei valori e una o più linee parallele ad essa che rappresentano 1 DS, 2 DS, 3 DS. Il grafico riportato sulla carta di controllo non è altro che una "fotografia" dell'andamento, in un tempo stabile, della variabilità del metodo/strumento in esame. Quando un valore discosta dalla distribuzione normale dei valori, specifici limiti di controllo segnalano tale scostamento. Il più noto strumento statistico in grado di fornire "allarmi" quando le performance del metodo/sistema non rispettano i limiti prestabiliti sono le "Regole di Westgard", che, grazie alle loro proprietà statistiche, mettono in evidenza errori sistematici e casuali.

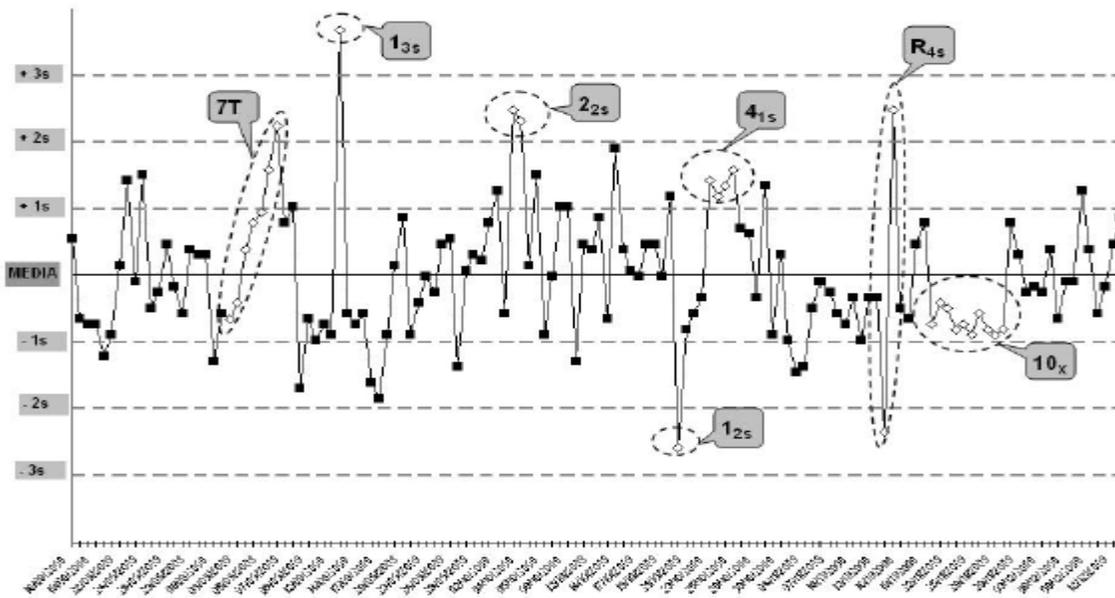


Figura 3: Rappresentazione grafica di alcune tra le più comuni regole di controllo (10).

Ciascuna regola di controllo presenta una certa “potenza” nell’individuare la presenza di un errore. Gli indicatori probabilistici che stimano la potenza di una regola sono la Ped (*probability of error detection*) e la Pfr (*probability of false rejection*). Il valore di tali indicatori dipende dal tipo di regola, dal numero di determinazioni eseguite e dall’entità dell’errore (sistematico o casuale). Il CQI dovrebbe riuscire a garantire una $Ped \geq 90\%$ e una $Pfr < 5\%$ (10). Mettendo in grafico Ped e grandezza dell’errore si può costruire una curva di potenza da cui estrapolare la probabilità della regola di rilevare errori di diversa grandezza. Come si osserva in Figura 4, la regola 4:1s rileva con efficienza gli errori sistematici, ma non quelli casuali.

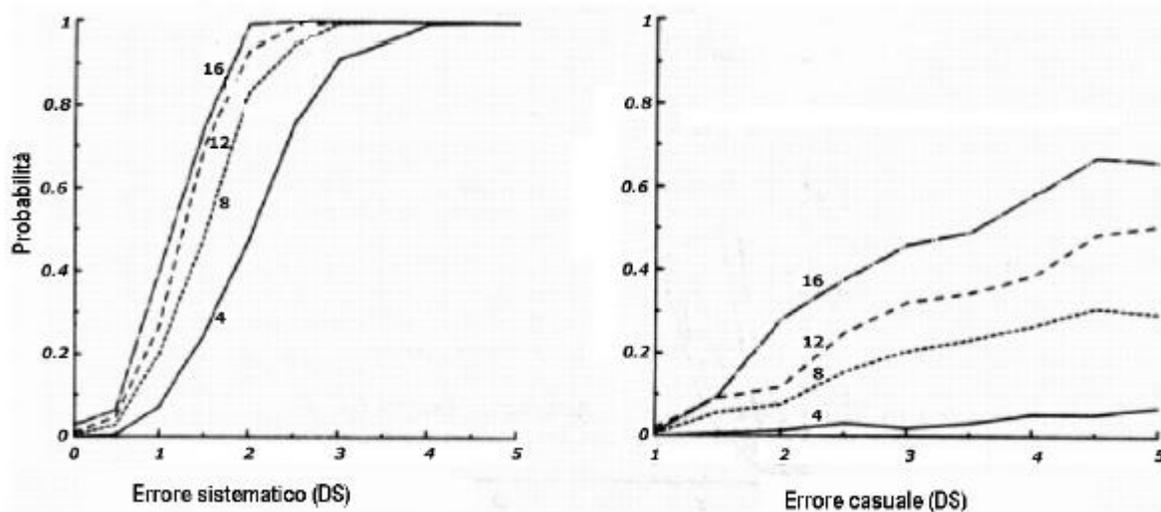


Figura 4: Regola 4:1s, curve di potenza per l’errore sistematico e per l’errore casuale. Le curve si differenziano tra di loro per il diverso numero di misure di controllo utilizzate nella stessa serie analitica (4, 8, 12 o 16).

Una volta fissati materiali, carte e regole di controllo è necessario stabilire numero e frequenza della determinazioni, ovvero scegliere la procedura CQI che meglio sia in grado di individuare l’errore clinicamente significativo. In base al rapporto tra i traguardi analitici e la prestazioni del metodo è possibile calcolare errore sistematico critico, errore casuale critico e valore sigma. Per quanto riguarda i primi due parametri è necessario fare riferimento al calcolo dell’errore totale:

$$ET = \text{bias} + \Delta ES * DS + 1.65 * \Delta EC * DS$$

Dove ΔES e ΔEC sono le variabili da tenere sotto controllo, bias e DS rappresentano invece la parte costante, ovvero le performance del metodo.

Tale situazione è rappresentata graficamente Figura 5.

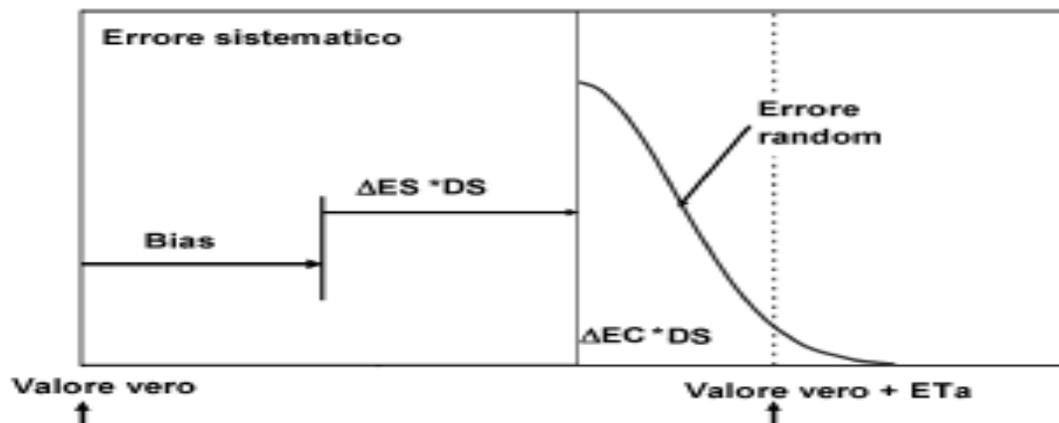


Figura 5: Modellizzazione dell'errore analitico. L'errore analitico deriva dalla somma del bias (errore sistematico del metodo), ΔES (parte variabile del bias espressa come multipli della DS) e ΔEC (parte variabile dell'errore casuale).

Il valore Sigma (σ) è il rapporto tra le specifiche di qualità stabilite e le performance del metodo in uso (20, 21). La formula per il suo calcolo mette in relazione il massimo errore accettabile, l'imprecisione del metodo e la sua inesattezza:

$$\sigma = (TEa\% - BIAS\%) / CV\%$$

Il valore di Sigma può essere definito come il margine di sicurezza del metodo analitico, tanto più è alto il valore di Sigma, tanto il metodo è più preciso ed esatto.

Le esigenze di qualità del clinico e quelle analitiche possono essere tradotte in specifiche di qualità sia per quanto riguarda imprecisione e inaccuratezza, sia per quanto riguarda le regole di controllo. Il processo di specifica delle caratteristiche di qualità richieste in laboratorio è definito OPS, acronimo di *Operational Process Specifications*. Le carte OPS sono i grafici mediante i quali le esigenze di qualità sono convertite in caratteristiche quantitative e misurabili del processo analitico. Partendo dalla stima

dell'imprecisione e dell'inaccuratezza, rappresentate su un grafico cartesiano sull'asse delle X (imprecisione) e Y (inaccuratezza), è possibile individuare il proprio punto operativo, ovvero il punto di intersezione tra imprecisione e bias che rappresenta la prestazione osservata della procedura di misurazione. Come si osserva in figura 6, identificare il punto operativo permette di valutare le performance del sistema (22).

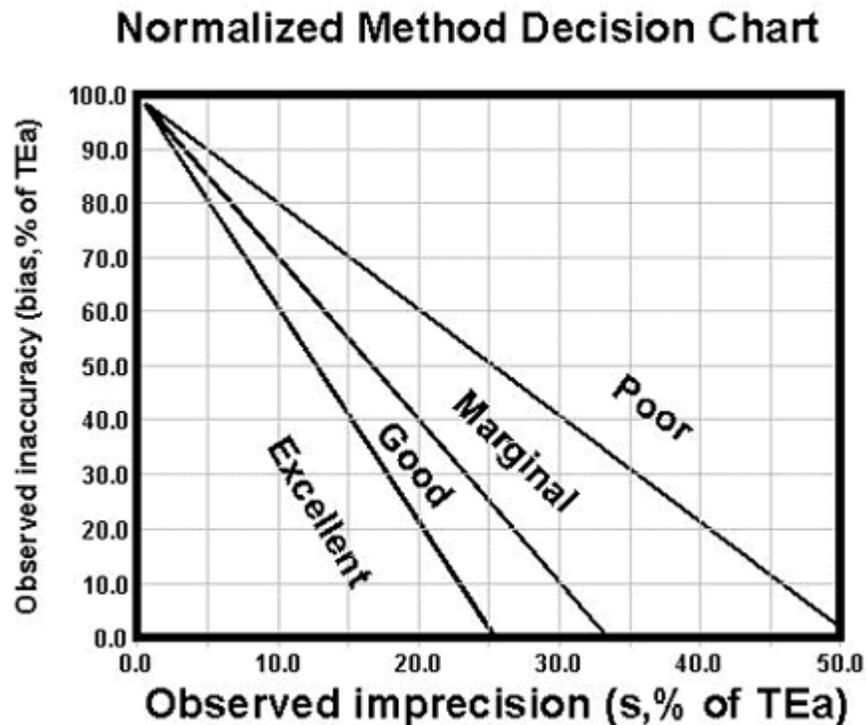


Figura 6: Rappresentazione di una OPS *chart* per la valutazione delle performance analitiche. I giudizi *poor*, *marginal*, *good* e *excellent* si riferiscono alla soddisfazione dei requisiti di qualità. Al diminuire di inaccuratezza e imprecisione osservate (rispettivamente calcolate come bias e DS in percentuale rispetto all'errore totale), il sistema in esame soddisfa i requisiti di qualità ed è quindi applicabile ad un contesto di laboratorio.

2.7.2 Valutazione esterna di qualità (VEQ)

La VEQ (o più precisamente EQA – *external quality assessment*) costituisce un programma di controllo di qualità volontario, a fini prevalentemente educativi, attraverso il quale i laboratori clinici si confrontano per esaminare e migliorare le prestazioni e la concordanza dei risultati. L'adesione e la "buona condotta" ad un programma di VEQ sono elementi fondamentali e qualificanti per tutti i programmi di certificazione e accreditamento professionale (DPR del 14 gennaio 1997 sui requisiti

minimi per l'esercizio delle attività sanitarie, manuali di accreditamento formalizzati a livello regionale, programmi di accreditamento all'eccellenza [ad es., "Clinical Pathology Accreditation" (CPA)], standard internazionale ISO 15189:2007) (23).

La VEQ fornisce quindi una valutazione a posteriori dell'attendibilità analitica, che deriva dalle informazioni ottenute da materiali di controllo specifici forniti a più laboratori. L'obiettivo dei programmi di VEQ è infatti quello di ottenere lo stesso risultato in laboratori diversi, sullo stesso materiale di controllo (23). Sia la VEQ che il controllo di qualità allargato, che verrà descritto nel prossimo paragrafo, si basano sull'invio dei dati del laboratorio, che siano controlli interni o controlli forniti da un ente specifico di VEQ, ad una unità di elaborazione centrale che li elabora insieme ai dati dei laboratori che utilizzano lo stesso strumento/metodo e gli stessi materiali di controllo. I laboratori partecipanti al programma ricevono un report con le informazioni elaborate dal provider. Tali informazioni danno indicazioni importanti sia per il mantenimento del sistema di CQI adottato sia per l'analisi e la gestione dei problemi. Dunque un programma di VEQ non è finalizzato a migliorare le prestazioni di un servizio di Medicina di Laboratorio, ma costituisce un indice di efficacia delle misura di qualità del laboratorio (24).

2.7.3 Il controllo di qualità interno allargato (CQA)

È ormai riconosciuto che poter confrontare i propri dati di prestazione con altri laboratori possa contribuire notevolmente ad identificare le aree di miglioramento delle prestazione analitiche di un laboratorio. Su questi principi si basano i programmi di VEQ che permettono una stima periodica e retrospettiva dell'errore totale; tuttavia la frequenza degli esercizi di VEQ non permette di garantire un monitoraggio continuativo come il CQI. La vasta diffusione di materiali di controllo e il loro utilizzo giornaliero garantiscono una maggiore disponibilità di dati, sia come numero che come frequenza, che permette un confronto di risultati tra laboratori diversi che utilizzano gli stessi materiali di controllo. Questo approccio di CQ è conosciuto come controllo di qualità interno allargato o controllo interlaboratorio. I vantaggi dell'adozione di un CQA comprendono la numerosità dei dati e dei partecipanti, l'accessibilità rapida ai dati di un proprio programma di CQ, la possibilità di confrontarsi con gruppi strumentali, di metodo o tutti i laboratori che processano un certo analita, risparmio di

tempo, di risorse economiche e di personale. Inoltre, l'accesso del sistema informatico del laboratorio (LIS – *laboratory informatic system*) non più ad una sola rete locale (intranet), ma ad una rete globale (internet) crea le condizioni affinché il LIS possa interagire con il mondo “esterno” alla struttura che lo ospita, permettendo anche lo sviluppo di nuove possibilità di controllo di qualità.

2.8 La rete interlaboratorio e il concetto di *unity*

Lo sviluppo di nuove tecnologie nell'era dell'informatica e della digitalizzazione ha sicuramente influito anche sul laboratorio clinico e sui sistemi di gestione della qualità. I programmi informatici per il controllo di qualità sviluppati dalle aziende garantiscono un controllo in tempo reale, in modo che i parametri statistici e gli allarmi strumentali siano continuamente sotto controllo. I nuovi obiettivi che le ditte esperte di controllo qualità si sono prefissate nell'ultimo decennio non si limitano più all'impostazione del singolo controllo interno del laboratorio specifico, ma a sfruttare la connessione laboratorio – provider per inserire in rete i dati dei controlli (interni o VEQ) al fine di creare un network di laboratori connessi e valutare i propri dati sulla base di statistiche di consenso.

Il CQA, descritto in precedenza, è compreso in questa tipologia di controllo “digitalizzato” ed è spesso supportato dalle aziende che producono i materiali di controllo. Le aziende specializzate in controlli di qualità forniscono software specifici per la gestione del QC e in alcuni casi anche software esperti per la gestione e la condivisione dei dati del CQ. Nel contesto del controllo di qualità allargato e nell'obiettivo di creare una rete di laboratori connessi per il consenso statistico dei dati, si inserisce il concetto di *Unity*, termine coniato dall'azienda Bio-Rad per indicare un nuovo sistema informatico di controllo di qualità, idealizzato non solo per il CQI del laboratorio stesso, ma per creare una comunità di laboratori tramite la circolazione in rete dei dati e report importanti per un consenso “allargato”. La connettività interlaboratorio si traduce nell'utilizzo di un software chiamato Unity Real Time ® 2.0 che consente l'elaborazione informatica dei dati e la loro condivisione tra laboratori affinché questi ultimi possano valutare in tempo reale l'accuratezza delle proprie analisi e quindi poter eventualmente correggere immediatamente un errore.

3. Scopo della tesi

L'obiettivo di questa tesi è quello di illustrare l'utilità di nuovi strumenti informatici per il miglioramento delle procedure di controllo di qualità e quindi delle prestazioni analitiche di un laboratorio clinico. Queste nuove applicazioni utilizzano la connessione alla rete informatica per permettere una gestione multicentrica dei dati di laboratorio. L'utilità di partecipare a tale programma interlaboratorio risiede nella possibilità di mettere a disposizione i propri dati del CQ in modo da poter confrontare le proprie prestazioni con quelle di un gruppo di laboratori di confronto, consentendo la quantificazione del bias analitico. Questo permette di valutare le prestazioni dei sistemi analitici e di monitorare l'andamento in tempo reale.

4. Materiali e metodi

4.1 Software Unity Real Time ® 2.0

Il sistema esperto Unity Real Time ® 2.0 è un software per la gestione del controllo di qualità, fornisce strumenti necessari per analisi, revisione e archiviazione dei dati ed è capace di collegare uno specifico laboratorio alla comunità dei laboratori clinici a livello mondiale. I dati ottenuti dalle analisi di controllo vengono processati dal software con analisi statistiche dalle più elementari (calcolo delle medie, impostazione delle regole di Westgard) alle più complesse aderenti ai requisiti di linee guida nazionali ed internazionali. I traguardi analitici possono essere impostati secondo le normative delle *consensus conference* di Stoccolma e i dati di variabilità biologica sono aggiornati in automatico man mano che vengono pubblicati. I dati relativi alla stima del bias provengono dal programma interlaboratorio UNITY®.

Il software prevede una serie di moduli addizionali come il Westgard Advisor™, che permette la gestione ottimale del CQ ed individua i test per cui si rende necessario migliorare le proprie prestazioni e quelli che soddisfano i requisiti di qualità richiesti. Il Westgard Advisor infatti, determina imprecisione, inaccuratezza e ETa a partire dagli obiettivi analitici impostati (variabilità biologica, stato dell'arte, organizzazioni internazionali) per un certo periodo di tempo selezionato. Dal confronto tra i dati sperimentali ottenuti e i traguardi analitici richiesti, il Westgard Advisor suggerisce le regole di controllo da applicare riducendo al minimo il rischio di false segnalazioni. Per ogni sistema di controllo valutato e suggerito, Westgard Advisor quantifica Ped, Pfr e disegna le carte OPS.

La gestione *real time* dei dati è possibile grazie all'utilizzo di moduli come lo UNITY™ Alert, che permette di proavvisare attivamente i responsabili su situazioni anomale, come regole violate, mediante invio di e-mail in tempo reale (25), o la funzione *Bench Review*, che consente di validare in tempo reale, strumento per strumento, tutti i dati di controllo inseriti tramite un semplice codice a colori (bianco, giallo, rosso) in modo da attribuire al test lo stato di accettazione, allarme o rifiuto.

I dati ottenuti dai controlli di qualità Bio-Rad vengono automaticamente estratti dai sistemi di gestione del laboratorio tramite un programma di interfacciamento deputato all'estrazione dei dati.

I dati estratti possono essere inviati a Bio-Rad per partecipare ad un controllo di qualità allargato. La partecipazione volontaria, ed in qualsiasi momento, allo Unity ® Interlaboratory Program permette un'analisi puntuale ed in tempo reale sia delle proprie prestazioni di laboratorio con quelle di un gruppo di confronto. Il confronto avviene per gruppo omogeneo (stesso metodo – stesso sistema analitico) oppure di metodo (stesso metodo – differente sistema analitico). Le prestazioni del laboratorio e i report finali di confronto possono essere visualizzate su pagina web personale del sito www.qcnet.it.

4.2 Materiali di controllo

I controlli di terza parte Bio-Rad utilizzati dai quali sono state ricavate le statistiche presentate in questo lavoro appartengono alla categoria Multiqual®, una serie di controlli multi-analita per la chimica clinica. I controlli sono liquidi, di matrice umana, e contengono tre livelli.

4.3 Analisi statistica

Le statistiche di confronto analizzate dai centri di calcolo Bio-Rad per la valutazione dei punteggi ottenuti dai laboratori partecipanti al programma interlaboratorio sono il rapporto del coefficiente di variazione (CVR) e l'indice di variazione standard (SDI). Il primo è un'espressione della imprecisione del laboratorio: se il CVR è uguale a 1, l'imprecisione del laboratorio è uguale a quella di riferimento, se minore di 1 è considerata "accettabile", se compresa tra 1 e 1,5 la prestazione è al margine di accettabilità, se maggiore di 1,5 la prestazione è da considerarsi inaccettabile. Allo stesso modo il parametro SDI indica una stima del bias relativamente al gruppo di riferimento. Il risultato ideale sarebbe zero, ovvero la situazione in cui la media del laboratorio è identica alla media del gruppo di riferimento. Scostamenti, positivi o negativi, dalla media indicano un bias, "quantizzabile" secondo il seguente punteggio: $-1 < SDI < 1$ (risultato accettabile), $-1,5 < SDI < -1$ oppure $1 < SDI < 1,5$ (margini di accettabilità), $SDI < -1,5$ oppure $SDI > 1,5$ (risultato inaccettabile).

Interpolando SVI e CVR su un grafico cartesiano si possono distinguere tre diverse zone di accettabilità del risultato più una zona "al di fuori" del grafico che rappresenta le prestazioni inaccettabili, come mostrato in figura 7.

- Zona bianca**
Prestazione accettabile.
- Zona grigia chiara**
Prestazione al margine dell'accettabilità. Può indicare la necessità d'investigare sulle prestazioni del sistema analitico.
- Zona grigia scura**
Prestazione gravemente affetta da bias o imprecisione (o entrambi): è necessario effettuare un intervento correttivo al sistema analitico.
- Zona al di fuori del grafico**
Prestazioni assolutamente non accettabili.

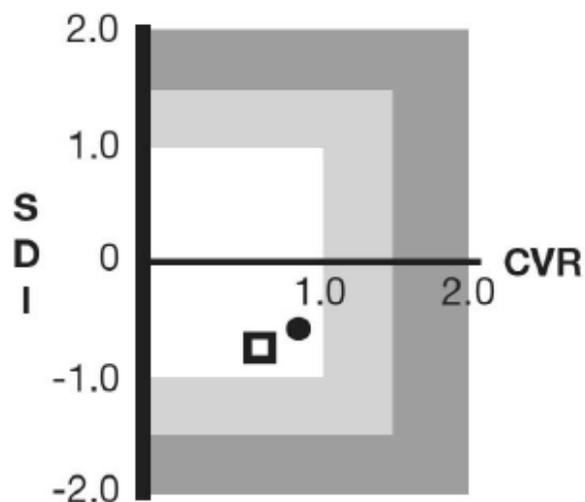


Figura 7: Rappresentazione grafica di CVR e SDI nel rapporto del Programma Interlaboratorio UNITY™

5. Risultati

I report finali possono essere di vario tipo a seconda della frequenza di invio dei dati e delle modalità di analisi dati. Il report mensile consente una valutazione della prestazione del laboratorio comparata al gruppo di consenso e avvisa quando CVR e SDI superano i limiti predefiniti. Report di rappresentazione grafica dei risultati, confronto tra laboratori, istogrammi, grafici di andamento di bias e imprecisione e report statistici possono avere cadenza mensile, trimestrale o nessuna. Le seguenti figure riportano esempi di grafici estraibili dal centro di elaborazione Bio-Rad.

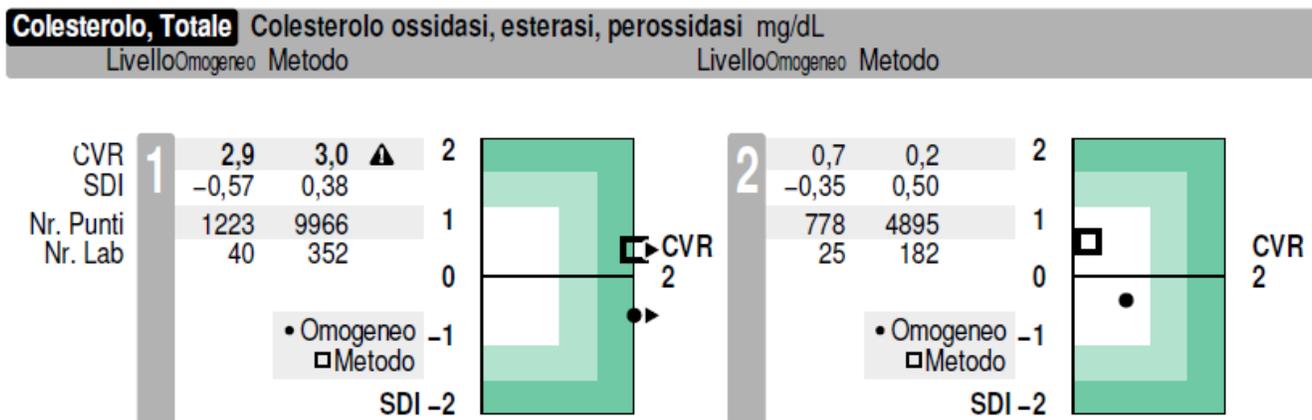


Figura 8: Esempio di report sulla rappresentazione grafica dei risultati di laboratorio. I valori di controllo sono relativi al colesterolo totale. Per ciascuno dei due livelli di controllo (1 e 2) sono riportati i valori di CVR e SDI per entrambe le statistiche di consenso (omogeneo e di metodo). Sulla destra sono riportati i grafici con le zone di accettabilità del risultato. Nel caso del livello 1 entrambe le statistiche sono fuori dal range di accettabilità.

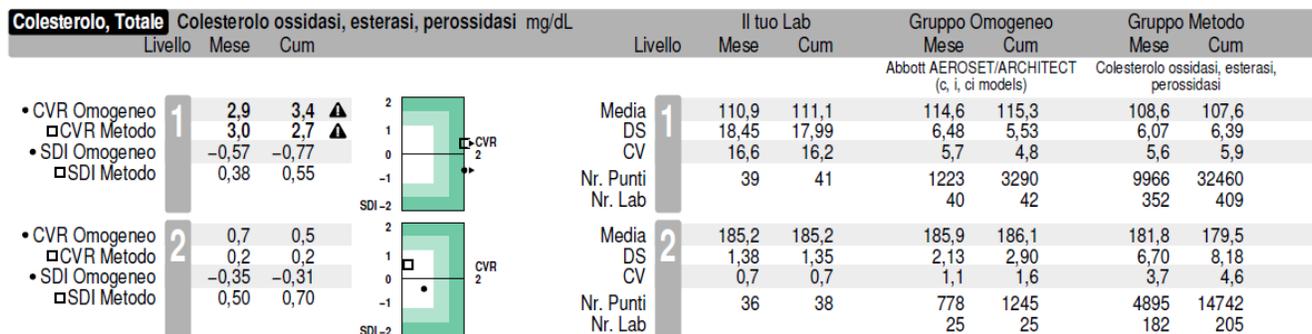


Figura 9: Esempio di report sul confronto tra i risultati del laboratorio e i dati provenienti dai gruppi di consenso (omogeneo e di metodo). Per entrambi i livelli di controllo colesterolo totale sono riportati i valori di media, DS e CV sia del proprio laboratorio sia per il gruppo omogeneo che per il gruppo metodo. Sono riportate sia le statistiche mensili che quelle cumulative.

| Colesterolo, Totale | Colesterolo ossidati, esteri, perossidati mg/dL | | Il tuo Lab Livello | Gruppo Omogeneo | | Gruppo Metodo | | Tutti i Lab | |
|-------------------------|---|---------------|-----------------------|---|-------|---|-------|-------------|-------|
| | Questo Trimestre | Questo Anno | | Trim | Anno | Trim | Anno | Trim | Anno |
| Abbott ARCHITECT c16000 | | | | Abbott AEROSET ARCHITECT (c. L. di modelli) | | Colesterolo ossidati, esteri, perossidati | | | |
| Lab 2s intervallo | 111,2 - 115,9 | 111,3 - 115,8 | 1 | N/A | N/A | 113,9 | 113,8 | 109,4 | 109,3 |
| Lab 3s intervallo | 110,1 - 117,0 | 110,2 - 116,9 | 1 | 113,5 | 113,5 | 113,8 | 113,8 | 109,2 | 108,9 |
| Mediana | | | | 1,16 | 1,12 | 1,51 | 2,14 | 5,24 | 5,50 |
| Media | | | | 1,02 | 0,99 | 1,32 | 1,88 | 4,80 | 5,05 |
| DS | | | | N/A | N/A | 0,19 | 0,18 | 3,94 | 4,25 |
| CV | | | | | | 135 | 523 | 11841 | 38131 |
| [Lab Bias] | | | | | | 119 | 151 | 1025 | 1382 |
| Nr. Punti | | | | | | | | 84718 | 308K |
| Nr. Lab | | | | | | | | 1025 | 1382 |

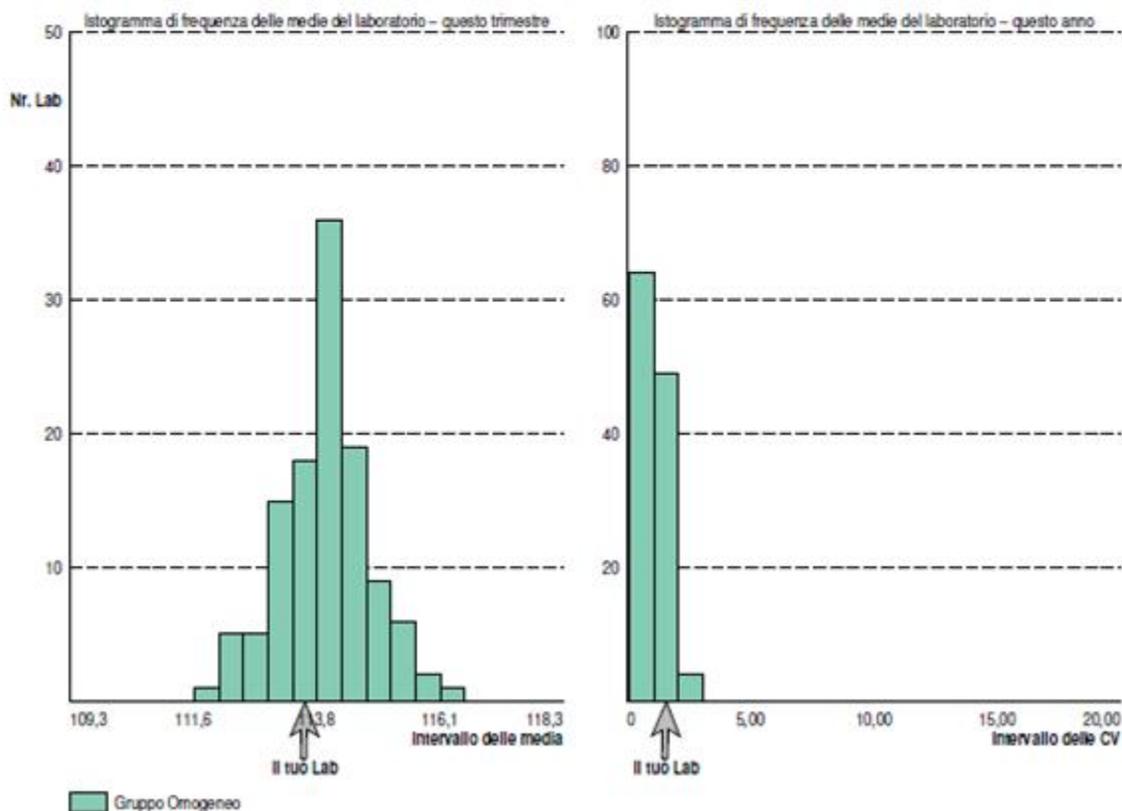
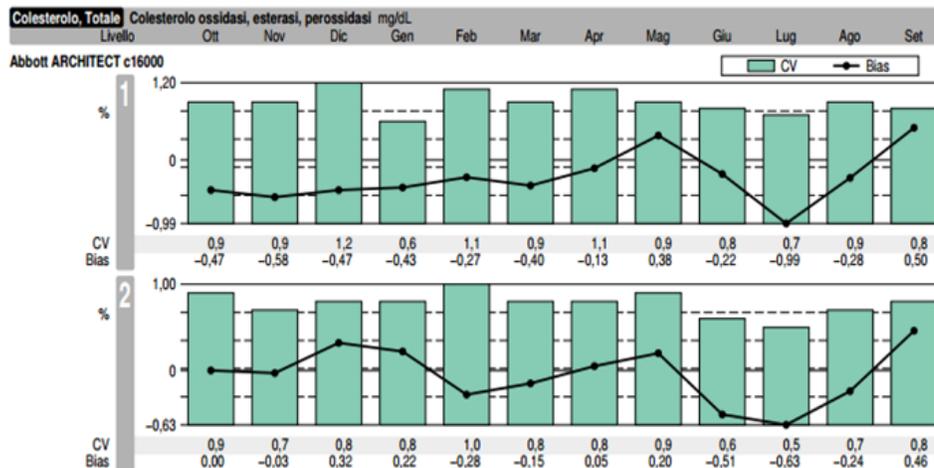


Figura 10: Esempio di rappresentazione grafica di istogrammi di frequenza. A sinistra è rappresentata la frequenza delle medie (trimestrale) per gruppo di consenso; a destra è rappresentato l'intervallo dei CV (trimestrale). Le due frecce grigie in basso indicano la posizione del proprio laboratorio all'interno dell'intervallo.

Il PDF si apre in questa pagina Il PDF si apre in una nuova pagina (Raccomandato per gli utilizzatori di tablet)

Codice Laboratorio: 552835 Periodo: 09/01/2015 Lotto: 45680 - Multiqual 1,2,3 Tipo: Andamento del bias e dell'imprecisione



Copyright © 2015 Bio-Rad Laboratories, Inc.

Generato 14-Ott-2015 23:09:53 Pagina 6

Figura 11: Esempio di rappresentazione grafica di report su andamento di bias e imprecisione (CV) del laboratorio, confrontato con la media cumulativa corrente del gruppo omogeneo. L'andamento temporale si riferisce ad un arco di tempo di 12 mesi.

6. Discussione

La partecipazione ad un programma di Controllo di Qualità Interno Allargato, permette una valutazione istantanea delle proprie prestazioni e un'analisi comparativa con un gruppo di riferimento. La partecipazione è volontaria, ma fortemente consigliata dalle Linee Guida di Società Scientifiche tra cui la SIBioC (Società Italia di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica).

L'introduzione sul mercato di nuove soluzioni informatiche per il controllo di qualità analitico, come lo Unity® Interlaboratory Program riportato in questo lavoro, costituisce un elemento fondamentale non solo per migliorare il sistema gestionale del CQ di un laboratorio clinico, ma anche per permettere al laboratorio stesso, tramite opportunità di connettività tra laboratori diversi, di partecipare più efficacemente ad un programma di controllo qualità interlaboratorio.

La possibilità di creare gruppi di laboratori affiliati, come laboratori appartenenti alla stessa azienda sanitaria, costituisce uno strumento importante per il confronto delle prestazioni di laboratori diversi riuniti all'interno di realtà complesse. L'Unità Operativa Complessa (UOC) Medicina di Laboratorio di Livorno dell'Azienda USL Toscana Nord Ovest rappresenta una di queste realtà. L'UOC è organizzata in quattro Unità Operative Semplici (UOS): UOS CORELAB Total Laboratory Automation di Livorno; UOS Medicina di Laboratorio di Urgenza di Cecina, la UOS Medicina di Laboratorio di Urgenza di Piombino e la UOS Medicina di Laboratorio di Urgenza di Portoferraio. In questa ottica, la possibilità di uniformare comportamenti e prestazioni tra quattro diversi laboratori rende Unity Real Time uno strumento informatico essenziale per aiutare i laboratori clinici ad allineare le prestazioni analitiche. L'elaborazione dei dati di controllo di qualità provenienti dai laboratori affiliati permette la stesura di un report di confronto, che fornisce, per gruppo omogeneo e per gruppo di laboratori affiliati, media, SD, CV e numero di dati riportati. Un esempio è riportato in figura 11, dove il report finale riassume le prestazioni di tre distinti laboratori affiliati (Livorno, Piombino e Portoferraio).

Confronto tra laboratori affiliati

Multiquel 1,2,3 • Lotto 45680 • Scadenza 30-Giu-2016

Azienda USL 6 Livorno
Via Alfieri
57100 Livorno Italia
Attenzione Dr. Marcello Fiorini
Patologia Clinica

| | | |
|---------------------------------------|--|---|
| 527659 Azienda USL 6 Livorno, Livorno | 572135 Azienda USL 6 Livorno, Livorno | 669162 Azienda USL 6 Livorno, Livorno |
| 552835 Azienda USL 6 Livorno, Livorno | 572147* Azienda USL 6 Livorno, Livorno | 789446 Azienda USL 6 Portoferraio, Portoferraio |
| 572108 Azienda USL 6 Livorno, Livorno | 651164 Azienda USL 6 Sez. Piombino, Piombino | 789461 Azienda USL 6 Portoferraio, Portoferraio |
| 572123 Azienda USL 6 Livorno, Livorno | 651176 Azienda USL 6 Sez. Piombino, Piombino | |

*Dati del laboratorio non disponibili per l'elaborazione del mese sopra indicato. Nessun report è stato stampato per questo periodo.

| Acido Urico | Uricasi, colorimetrico mg/dL | | | Livello | Lab | | | Gruppo Affiliati | | Gruppo Omogeneo | | Gruppo Metodo | | |
|--|------------------------------|-------|-------|---------|-----------|------|-------|------------------|-------|-----------------|-------|---------------|-------|-------|
| | Livello | Mese | Cum | | Mese | Mese | Cum | Mese | Cum | Mese | Cum | Mese | Cum | |
| 552835 Azienda USL 6 Livorno • Abbott ARCHITECT c16000 | | | | | | | | | | | | | | |
| ○Affiliati CVR | 1 | 0,7 | 0,9 | 2 | Media | 1 | 3,49 | 3,54 | 3,52 | 3,55 | 3,57 | 3,60 | 3,63 | 3,61 |
| •CVR Omogeneo | | 0,6 | 0,9 | 1 | DS | | 0,051 | 0,071 | 0,075 | 0,084 | 0,091 | 0,078 | 0,145 | 0,123 |
| □CVR Metodo | | 0,4 | 0,6 | 0 | CV | | 1,5 | 2,0 | 2,1 | 2,4 | 2,5 | 2,2 | 4,0 | 3,4 |
| ○Affiliati SDI | | -0,42 | -0,21 | 0 | Lab Bias | | | | -0,89 | -0,50 | -2,26 | -1,63 | -3,95 | -1,91 |
| •SDI Omogeneo | | -0,89 | -0,75 | -1 | Nr. Punti | | 37 | 458 | 249 | 2653 | 4099 | 349K | 22120 | 554K |
| □SDI Metodo | | -0,99 | -0,56 | -2 | Nr. Lab | | | | 8 | 9 | 124 | 165 | 700 | 1061 |
| ○Affiliati CVR | 2 | 0,7 | 0,8 | 2 | Media | 2 | 5,26 | 5,35 | 5,29 | 5,36 | 5,30 | 5,35 | 5,36 | 5,36 |
| •CVR Omogeneo | | 0,6 | 0,9 | 1 | DS | | 0,071 | 0,121 | 0,108 | 0,148 | 0,118 | 0,134 | 0,187 | 0,204 |
| □CVR Metodo | | 0,4 | 0,6 | 0 | CV | | 1,4 | 2,3 | 2,0 | 2,8 | 2,2 | 2,5 | 3,5 | 3,8 |
| ○Affiliati SDI | | -0,26 | -0,05 | 0 | Lab Bias | | | | -0,54 | -0,13 | -0,75 | 0,13 | -1,93 | -0,18 |
| •SDI Omogeneo | | -0,34 | 0,05 | -1 | Nr. Punti | | 37 | 455 | 238 | 2972 | 3442 | 30671 | 16884 | 177K |
| □SDI Metodo | | -0,55 | -0,05 | -2 | Nr. Lab | | | | 8 | 9 | 89 | 120 | 532 | 812 |
| 651176 Azienda USL 6 Sez. Piombino • Abbott ARCHITECT ci8200 | | | | | | | | | | | | | | |
| ○Affiliati CVR | 1 | 0,4 | 1,0 | 2 | Media | 1 | 3,45 | 3,52 | 3,52 | 3,55 | 3,57 | 3,60 | 3,63 | 3,61 |
| •CVR Omogeneo | | 0,4 | 1,1 | 1 | DS | | 0,032 | 0,084 | 0,075 | 0,084 | 0,091 | 0,078 | 0,145 | 0,123 |
| □CVR Metodo | | 0,2 | 0,7 | 0 | CV | | 0,9 | 2,4 | 2,1 | 2,4 | 2,5 | 2,2 | 4,0 | 3,4 |
| ○Affiliati SDI | | -0,92 | -0,44 | 0 | Lab Bias | | | | -1,98 | -1,04 | -3,33 | -2,17 | -5,00 | -2,44 |
| •SDI Omogeneo | | -1,31 | -1,00 | -1 | Nr. Punti | | 34 | 231 | 249 | 2653 | 4099 | 349K | 22120 | 554K |
| □SDI Metodo | | -1,25 | -0,72 | -2 | Nr. Lab | | | | 8 | 9 | 124 | 165 | 700 | 1061 |
| ○Affiliati CVR | 2 | 0,5 | 1,3 | 2 | Media | 2 | 5,17 | 5,35 | 5,29 | 5,36 | 5,30 | 5,35 | 5,36 | 5,36 |
| •CVR Omogeneo | | 0,5 | 1,5 | 1 | DS | | 0,053 | 0,197 | 0,108 | 0,148 | 0,118 | 0,134 | 0,187 | 0,204 |
| □CVR Metodo | | 0,3 | 1,0 | 0 | CV | | 1,0 | 3,7 | 2,0 | 2,8 | 2,2 | 2,5 | 3,5 | 3,8 |
| ○Affiliati SDI | | -1,06 | -0,06 | 0 | Lab Bias | | | | -2,18 | -0,17 | -2,38 | 0,10 | -3,55 | -0,21 |
| •SDI Omogeneo | | -1,07 | 0,04 | -1 | Nr. Punti | | 35 | 383 | 238 | 2972 | 3442 | 30671 | 16884 | 177K |
| □SDI Metodo | | -1,02 | -0,06 | -2 | Nr. Lab | | | | 8 | 9 | 89 | 120 | 532 | 812 |
| 789461 Azienda USL 6 Portoferraio • Abbott ARCHITECT ci8200 | | | | | | | | | | | | | | |
| ○Affiliati CVR | 1 | 1,0 | 0,8 | 2 | Media | 1 | 3,57 | 3,56 | 3,52 | 3,55 | 3,57 | 3,60 | 3,63 | 3,61 |
| •CVR Omogeneo | | 0,9 | 0,9 | 1 | DS | | 0,077 | 0,066 | 0,075 | 0,084 | 0,091 | 0,078 | 0,145 | 0,123 |
| □CVR Metodo | | 0,5 | 0,6 | 0 | CV | | 2,2 | 1,9 | 2,1 | 2,4 | 2,5 | 2,2 | 4,0 | 3,4 |
| ○Affiliati SDI | | 0,69 | 0,09 | 0 | Lab Bias | | | | 1,49 | 0,21 | 0,09 | -0,94 | -1,64 | -1,22 |
| •SDI Omogeneo | | 0,04 | -0,43 | -1 | Nr. Punti | | 33 | 182 | 249 | 2653 | 4099 | 349K | 22120 | 554K |
| □SDI Metodo | | -0,41 | -0,36 | -2 | Nr. Lab | | | | 8 | 9 | 124 | 165 | 700 | 1061 |
| ○Affiliati CVR | 2 | 0,9 | 0,6 | 2 | Media | 2 | 5,34 | 5,32 | 5,29 | 5,36 | 5,30 | 5,35 | 5,36 | 5,36 |
| •CVR Omogeneo | | 0,9 | 0,7 | 1 | DS | | 0,101 | 0,089 | 0,108 | 0,148 | 0,118 | 0,134 | 0,187 | 0,204 |
| □CVR Metodo | | 0,5 | 0,4 | 0 | CV | | 1,9 | 1,7 | 2,0 | 2,8 | 2,2 | 2,5 | 3,5 | 3,8 |
| ○Affiliati SDI | | 0,52 | -0,30 | 0 | Lab Bias | | | | 1,06 | -0,82 | 0,85 | -0,56 | -0,36 | -0,86 |
| •SDI Omogeneo | | 0,38 | -0,22 | -1 | Nr. Punti | | 32 | 276 | 238 | 2972 | 3442 | 30671 | 16884 | 177K |
| □SDI Metodo | | -0,10 | -0,23 | -2 | Nr. Lab | | | | 8 | 9 | 89 | 120 | 532 | 812 |

Figura 12: Esempio di report finale di un gruppo di laboratori affiliati. Il report si riferisce ai risultati sul controllo Multiquel per l'acido urico.

L'importanza di creare una "comunità" di laboratori non rappresenta soltanto uno strumento efficace per migliorare le proprie prestazioni di laboratorio ma, alla luce delle recenti norme regionali sulla riorganizzazione delle aziende sanitarie, costituisce una vera e propria esigenza per il controllo di qualità tra laboratori diversi. La riduzione delle risorse che sta attraversando la sanità regionale in

questi anni ha condotto infatti ad un'azione di riordino del Sistema Sanitario Regionale basata sui valori di pertinenza a appropriatezza (26). La razionalizzazione dei laboratori clinici sul territorio costituisce uno dei temi portanti della riorganizzazione sanitaria, basata sulla identificazione di esami “di base” e prestazione specialistiche, la scelta di specifici sistemi analitici, la localizzazione dei laboratori in conformità alle prestazioni cliniche della struttura ospedaliera, l'implementazione di un sistema di trasporti efficiente e di una architettura informatica in grado di consentire la comunicazione bidirezionale tra tutte le strutture della rete, laboratori, reparti di degenza, distretti, punti prelievo periferici e medici di medicina generale per l'attività ambulatoriale esterna.

La Legge Regionale n. 28 del 16 marzo 2015 definisce “disposizioni urgenti di riordino dell'assetto istituzionale e organizzativo del sistema sanitario regionale, finalizzate a garantire l'ulteriore promozione della qualità dei servizi in un quadro di sostenibilità economica del sistema sanitario stesso” (27). L'articolo 8 riporta come, a partire dal primo gennaio 2016, la ASL 6 di Livorno è stata unita alle ASL di Lucca, Massa e Carrara, Viareggio e Pisa a formare l'Azienda USL Toscana Nord Ovest. Tali disposizioni dimostrano la volontà a livello regionale di centralizzare le analisi in laboratori multicentrici di area vasta, in modo da razionalizzare le prestazioni ed evitare eccessi di spesa. Tali modificazioni a livello di *workflow* laboratoristico, dovranno necessariamente essere integrate ad un sistema di controllo di qualità capace di valutare le prestazioni di laboratori diversi di una stessa area, come ad esempio un laboratorio centrale e le strutture di urgenza dislocate sul territorio. Le soluzioni di connettività interlaboratorio costituiscono in questo senso lo strumento migliore per il controllo di qualità di ciascun laboratorio, e la possibilità di creare un “laboratorio logico unico in rete” consente non solo di comparare i risultati tra laboratorio e territorio, ma anche di armonizzare i metodi analitici, le unità di misura e gli intervalli di riferimento, sviluppare sistemi semplici e rapidi per la comunicazione di referti, unificare le procedure informatiche.

7. Conclusioni

Il controllo di qualità rappresenta lo strumento più efficace per valutare la qualità analitica delle analisi di laboratorio e per garantire così un risultato tecnicamente affidabile. Il controllo di qualità interno e la valutazione esterna di qualità costituiscono i due principali schemi di controllo di qualità utilizzati in laboratorio; il primo è organizzato e gestito all'interno del laboratorio stesso e consente il monitoraggio giornaliero dei dati, il secondo è invece organizzato da un gestore esterno che fornisce i controlli a cadenza generalmente mensile e analizza i risultati in maniera retrospettiva. La valutazione da parte di un provider esterno dei dati ricavati da controlli giornalieri ha posto le basi per l'organizzazione di programmi di controllo di qualità interno allargato (interlaboratorio), ovvero programmi capaci di valutare l'imprecisione e l'accuratezza di un sistema analitico partendo dai controlli del CQI giornaliero.

L'applicazione della connettività interlaboratorio al concetto di controllo di qualità ha permesso lo sviluppo di software esperti di ultima generazione capaci non solo di monitorare l'andamento giornaliero dei dati di laboratorio, ma anche di integrare e inviare tali dati ad appositi centri di calcolo per la valutazione statistica di bias e imprecisione in tempi brevi, per la rappresentazione grafica dell'andamento temporale dei dati di controllo, per il confronto dei dati del singolo laboratorio con gruppi di laboratori di riferimento.

In conclusione, l'integrazione tra digitalizzazione e controllo di qualità rappresenta tutt'oggi un passo in avanti nello sviluppo di strumenti informatici esperti capaci di consentire un'analisi in tempo reale dei dati e una gestione multicentrica dei controlli di diversi laboratori tramite l'implementazione di programmi interlaboratorio. Le recenti disposizioni regionali in materia di riassetto delle aziende sanitarie e dei laboratori clinici offre una concreta possibilità per sfruttare le potenzialità di queste nuove soluzioni.

Bibliografia

- (1) www.bayes.it
- (2) Besozzi M. et al. "Il controllo di qualità in chimica clinica: le basi, gli obiettivi, il disegno". *Biochimica Clinica* 1995; 19: 372-400.
- (3) Westward J.O. et al. "Quality management science in clinical chemistry: a dynamic framework for continuous improvement of quality". *Clin Chem* 1990; 36: 1712-16.
- (4) Westward J.O. et al. "Cost-effective quality control: managing the quality of productivity of analytical processes". Washington: AACC Press, 1986; 229p.
- (5) Westward J.O. "The quality concept and its specification" *Ups J Med Sci.* 1990; 95(3):167-1.
- (6) Shewhart WA. "Economic Control of Quality of Manufactured Product". New York: D Van Nostrand Company, 1931.
- (7) Levey S, Jennings E.R. "The use of control charts in the clinical laboratory". *J Clin Pathol* 1950;20:1059-66
- (8) Westgard J.O. et al. "Performance characteristics of rules for internal quality control: Probabilities for false rejection and error detection". *Clin Chem* 1977; 23:1857-67.
- (9) ISO 9001: 2008 "Quality Management Systems Certification".
- (10) Brugnoli D, Iandolo P, Mattioli S. "Il controllo di qualità dalla teoria alla pratica: guida passo per passo". Biomedica Source Books; edizione ottobre 2010.
- (11) Baldini M. "L'errore nella scienza". *Biochim Clin* 1991;15:28-38.
- (12) Hicks JM. "Home testing: to do or not to do?" [Editorial]. *Clin Chem* 1993;39:7-8.
- (13) ISO 3534-1; 3.14; "Statistics – Vocabulary and Symbols – part 1: General statistics terms and terms used in probability".
- (14) CLSI C24-A3 "Statistical Quality Control for Quantitative Measurement Procedures: Principles and Definitions"; Approved Guideline – Third Edition, 2006. Clinical and Laboratory Standard Institute.

- (15) CLSI/NCCLS Documenti EP5-A2 “Evaluation of precision performance of quantitative measurement methods”; Approved Guidelines – Second Edition 2004. Clinical and Laboratory Standard Institute.
- (16) Hyltoft Petersen P, Fraser CG, Kallner A, Kenny D. “Strategies to set global quality specifications in laboratory medicine”. Scan J Clin Lab Invest 1999; 59:475-585.
- (17) Fraser CG. “La variabilità biologica dai principi alla pratica”. Biomedica srl; edizione giugno 2004.
- (18) Ottomano C. et al. “Linee guida per gestione dei programmi di Controllo di Qualità Interno”. Biochimica Clinica, 2008, vol. 32, n. 2
- (19) Westgard J.O. “A method evaluation decision chart (MEDchart) for judging method performance”. Clin Lab Science 1995; 8:277-83.
- (20) Westgard J.O. “Six sigma Quality Design and Control”. Second Edition. Published by Westgard JO, Inc. 2006.
- (21) Westgard J.O. “How labs can apply six sigma principles to quality control planning”. Clinical Laboratory News January 2006.
- (22) www.westgard.com/normalized-opspecs-calculator.htm
- (23) Buttner J, Borth R, Boutwell JH, Broughton PMG, Bowyer RC. “Approved recommendation (1983) on quality control in clinical chemistry. Part 5. External quality control”. J Clin Chem Clin Biochem 1983;21:885-92
- (24) Ceriotti F. et al. “Linee Guida per la gestione dei programmi di Valutazione Esterna di Qualità”. Biochimica clinica, 2011, Vol. 35, n. 2.
- (25) Colombo C, Bio-Rad Laboratories “La gestione della qualità analitica: esempio di soluzione completa”. Ligand Assay, 17 (4) 2012.
- (26) Delibera Giunta Regionale n. 753 del 10 agosto 2012 “Azioni di indirizzo alle Aziende e agli altri Enti del SSR attuative del DL 95/2012 ed azioni di riordino dei servizi del Sistema Sanitario Regionale”.
- (27) Legge Regione Toscana N. 28 del 16 marzo 2015 “Disposizioni urgenti di riordino dell’assetto istituzionale e organizzativo del sistema sanitario regionale, finalizzate a garantire l’ulteriore

promozione della qualità dei servizi in un quadro di sostenibilità economica del sistema sanitario stesso”.

Ringraziamenti

Ringrazio tutto lo staff del Laboratorio di Livorno per essere stato sempre gentile e disponibile in questi cinque lunghi anni.

Un ringraziamento particolare al Dr Fiorini per l'aiuto e le conoscenze che ha messo a mia disposizione.

Ringrazio tutta la mia famiglia per il sostegno morale, e non solo.