

La correzione e la validazione dei risultati

M. Pradella^{a,b}

^aLaboratorio Ricerche Cliniche, Ospedale Civile, Castelfranco Veneto (TV)

^bCISMEL, Comitato Italiano per la Standardizzazione dei Metodi Ematologici e di Laboratorio, www.cismel.it

Riassunto

Il tradizionale ciclo richiesta-risposta è oggi rotto da una serie di fattori. Cambia il flusso delle attività diagnostiche del laboratorio al fine di compensare le discontinuità del sistema sanitario. La buona pratica professionale richiede sia la verifica che la validazione dei risultati degli esami, in base a diversi esempi esposti nelle *checklists* del College of American Pathologists. La supervisione può essere asincrona rispetto al flusso dei risultati. La rilevazione e correzione degli errori può avvalersi dei sistemi di automazione informatica (autoverifica), come indica la linea guida CLSI AUTO10-P. La realizzazione di un meccanismo di autoverifica è complessa e faticosa, ma consente notevoli vantaggi. Sono disponibili sul mercato sistemi esperti che aiutano notevolmente l'autoverifica ed altri prodotti di *middleware*. Il documento della risposta di laboratorio può contenere riferimenti alla verifica ed alla validazione, come ad esempio i nomi dei supervisori.

Summary

Results correction and validation

Today the traditional laboratory request(order)-report cycle is broken by several factors. The flow of the diagnostic activities of the laboratory changes to compensate the discontinuities of the health system.

The good professional practice requests both the verification and the validation of test results, based on various examples exposed in the Checklists of the College of American Pathologists. The supervision can be asynchronous in respect of the flow of results. The detection and the correction of errors can use computer science automation (autoverification), as indicated by the guideline CLSI Auto10-p. The realization of an autoverification mechanism is laborious, complex, but it gives remarkable advantages. Expert systems and other middleware products are commercially available, that really help the autoverification. The document of the laboratory report can contain references to the verification and the validation, for example the names of all the supervisors.

Il ciclo richiesta-risposta

Il "ciclo", ossia una circonferenza regolare, è utilizzato fin dalla proposta di Lundberg¹ per rappresentare il flusso operativo delle informazioni diagnostiche in laboratorio. Fino alla acuta osservazione di Jonathan Kay², abbiamo utilizzato questo modello anche per la progettazione dei sistemi informatici. Kay ci ha invece fatto notare che gli ingranaggi del ciclo tradizionale non sono più connessi come pensavamo.

Una serie di ineluttabili cambiamenti, fuori dal nostro controllo, si sono verificati nella assistenza sanitaria. Sono stati introdotti fattori di discontinuità, estesi nuovi modelli assistenza (day hospital, domiciliare, ...), ridotte le ore di lavoro del personale, passate molte funzioni da medici a infermieri. Abbiamo spesso a che fare con clinici con meno esperienza ma più accreditamento formale, pressati dalla necessità di apprendi-

mento continuo. Le decisioni dipendono sempre meno dai clinici e sempre più dai protocolli, di cui solo alcuni sono basati sulla evidenza. Vengono richiesti più esami per paziente e per anno. I fattori critici della risposta del laboratorio diventano le modalità di trasmissione, il recapito al giusto destinatario, la tempestività, la corretta interpretazione. Disponiamo di molte conoscenze per l'interpretazione dei risultati, difficili da inserire in un foglio di risposta tradizionale. La continuità assistenziale comporta l'uso accorto della modalità "push" o "pull" ("spedizione" o "scarico") di trasmissione dei risultati. Sempre la continuità assistenziale, in una situazione con le discontinuità che abbiamo detto, richiede procedure per intercettare l'aggravamento ("escalation") delle patologie: "To improve continuity of care, we outline communication of treatment goals and orders that anticipate symptom escalation"³.

Infine, i dispositivi informatici mobili (palmari e telefoni cellulari) sono una rivoluzione sotterranea che tra poco si manifesterà con una eruzione esplosiva.

Il ciclo tradizionale del flusso richiesta-risposta è quindi in qualche modo “deragliato” come può accadere alla catena di una bicicletta.

Nelle *checklist* del College of American Pathologists (CAP)⁴ troviamo numerose regole prescrittive di anticipazione dei risultati di laboratorio, anche parziali: MIC 15000, risultati preliminari degli esami colturali; GEN 41320 e MIC 15150, criteri per i valori di allarme o “di panico” a notifica immediata; MIC 22110, notifica delle raccolte di escreato non accettabili; MIC 22510 e 22710, anticipazione risultati della microscopia del gram; MIC 22620, anticipazione risultati emocolture; MIC 31200, anticipazione risultati dei micobatteri. E così via. La rappresentazione usata ancora oggi⁵ del flusso delle informazioni come un ciclo semplice, per giunta completato da una “validazione” obbligatoriamente posta prima della trasmissione del risultato analitico, non è quindi aderente alla realtà.

Validazioni e verifiche

ISO 15189⁶ include nell’attività ordinaria dei laboratori medici “...arrangements for ... validation, interpretation, reporting and advice, ...”. Nel contenuto del manuale di qualità del laboratorio di ISO 15189 un capitolo (*Validation of results*) è dedicato alla validazione dei risultati, precedente e distinta dalla comunicazione (*Reporting of results*) come pure dalla validazione dei metodi (*Validation of examination procedures*).

Validazione e verifica sembrano nell’uso comune sinonimi. Invece nelle norme tecniche il significato è diverso, ma soprattutto diverso ne è l’utilizzo pratico.

Da ISO 8402⁷, ISO 9000⁸ e ISO 9001-2000⁹, nonché per gli USA nei requisiti FDA per i dispositivi medici¹⁰, per validazione si intende l’azione o il processo per provare che un qualche cosa (procedura, processo, sistema, dispositivo o metodo) funziona come ci si attende e ottiene i risultati voluti (ISO 8402, 2.18). Il termine verifica, nell’uso quotidiano molto simile, è attribuito invece all’atto di confermare con un esame e la produzione di evidenza oggettiva che i requisiti specificati sono soddisfatti (ISO 8402, 2.17).

In altri termini, la Verifica è eseguita durante tutte le fasi della produzione per il controllo della corretta lavorazione del prodotto, per rispondere alla domanda

“Stiamo realizzando correttamente il prodotto?”. Invece la Validazione è una attività di controllo che confronta un risultato del ciclo di sviluppo con gli obiettivi iniziali, per rispondere alla domanda “Stiamo realizzando il prodotto corretto?”.

Rispetto al flusso operativo (*path of workflow*) le operazioni di verifica e validazione sono state collocate in vario modo. Ciò non è affatto influente per l’organizzazione del laboratorio e del sistema informatico. ISO 15189 include nelle procedure post-esame o postanalitiche (3.9 *Post-examination procedures • Postanalytical phase*) “...systematic review, formatting and interpretation, authorization for release, reporting and transmission of the results, ...”. Invece in CLSI GP26 il *laboratory workflow* nella fase postanalitica si limita a *Results reporting*, nella fase analitica include l’interpretazione dei risultati (in laboratorio) e nella gestione informatica, trasversale alle fasi dell’esame, la consultazione clinica.

La soluzione al problema è probabilmente fornita da CLSI AUTO10-P¹¹, dove la verifica dei risultati è posta sia nella fase analitica che in quella post-analitica del flusso operativo (Tab. I).

Correzioni, verifiche e supervisioni nelle Checklist del College of American Pathologists

A differenza degli standard ISO, formulati in modo generico, con uno stile freddo e distaccato, le *checklist* del CAP esprimono il calore di chi vive sul campo ogni giorno le difficoltà di applicare la buona pratica professionale e di accertarla come ispettori.

L’apertura delle *checklist* è già significativa, perché accende il riflettore sulla sicurezza del paziente come obiettivo principale pre e post-analitico.

Nelle quattro “NOTE on CAP PATIENT SAFETY GOALS” spiccano due temi di “miglioramento”:

1. *Improve the verification and communication of life threatening or life altering information regarding: a) Malignancies; b) HIV and other infections; c) Cytogenetic abnormalities; d) Critical values.*
2. *Improve the identification, communication and correction of errors.*

Non si tratta di raccomandazioni generiche, fini a sé stesse, ma di indicazioni precise per l’ispettore, con conseguenze tra l’imbarazzante ed il grave: “...*The inspector should pay particular attention to checklist questions that address the above patient safety goals, and communicate any fin-*

Tabella I. Classificazione sistematica dei dati elementari per Autoverifica (modificata da AUTO10¹¹)

<i>Preeanalitici</i>	<i>Analitici</i>	<i>Postanalitici</i>
- del paziente (età, genere, posizione, tempo dal prelievo, provenienza campione, medico curante, diagnosi)	- del campione (data ora prelievo, materiale, provenienza, priorità, integrità, commenti, ...) - dello strumento (calibrazione, controllo, allarmi, diluizione, interferenze) - del risultato (valore, allarmi, unità di misura, commenti, altro)	- precedenti risultati - altri esami - altri campioni - altri pazienti stesso esame - calcoli

dings to the inspection team leader, who will address patient safety goal issues with the laboratory director...?”.

Nelle *checklists* per la fase post-analitica troviamo poco che faccia al caso nostro. GEN.20364 (*Are post-analytic variables monitored?*) include come esempi la correttezza della trasmissione elettronica, il *reflex testing*, il tempo di attesa tra il completamento dell'esame ed il recapito del risultato, l'interpretabilità delle risposte.

Il tema della verifica dei risultati dei pazienti invece ricorre più volte in altri punti delle *checklist* del CAP.

Dal 41306 al 41312 si trattano ad esempio le correzioni al risultato. Con il quesito 41306 si vuole infatti sapere se il sistema distingue i risultati con autoverifica dagli altri e se l'identità dell'operatore (*analyst*, ossia il tecnico) che ha eseguito o completato l'esame possa essere stabilita. Il 41308 controlla che i risultati errati siano corretti in tutte le forme di presentazione dei risultati (carta, video o altro). I cambiamenti significativi sono quelli dei risultati, dei valori di riferimento e delle interpretazioni, con l'avvertenza che la correzione rimanga chiaramente evidente. Non solo, anche il precedente risultato "errato" (GEN.41310) deve restare accessibile all'utente per un eventuale confronto, poiché su quello si era basata la diagnosi e la terapia.

Se le correzioni sono più di una, vanno mostrate tutte nella corretta sequenza (GEN.41312).

Valori assurdi: il laboratorio deve disporre di tabelle per intercettare risultati impossibili (GEN.43600). Il sistema consente commenti su caratteristiche del campione che possono influire sulla esattezza dei risultati (emolisi, lipemia) (GEN.43750).

Il sistema registra tutti gli operatori che sono intervenuti nella produzione di un risultato (fase analitica, inserimento informatico e modifica) (GEN.43800) e dell'intervento eventuale dell'autoverifica. Ciò vale anche per i POCT.

Finalmente, il GEN.43825 richiede che nel processo sia prevista una verifica sia dei risultati manuali che di quelli automatizzati, prima dell'accettazione finale e della trasmissione al destinatario. Per esempio, mediante confronto con un intervallo di accettabilità e con i valori critici. Che questo richieda la presenza di un secondo operatore, ciò dipende dalla situazione locale. Le verifiche lasciano traccia in un registro.

Potrà sembrare pleonastico, ma il GEN.48500 si assicura che siano periodicamente verificate le procedure di trasmissione dal laboratorio (interfaccia strumento o inserimento manuale) a tutti i tipi di presentazione di risultati (carta o video), o alla trasmissione ad altri sistemi informatici. E' compresa la verifica dei valori di riferimento e dei commenti. Se esistono più tabelle, vanno periodicamente confrontate tra loro.

Ancora, la regola CHM.15400 prevede la ripetizione dei risultati che non cadono entro i limiti dell'intervallo analitico (AMR) e quindi richiedono diluizione o altri trattamenti. AMR non va confuso con l'intervallo clinico (CRR), ossia quello in cui sono ammessi valori quantitativi, diversi da "inferiore a..." o "superiore a...".

Infatti, la regola CHM.15500 dispone che esistano protocolli di diluizione per tutti i metodi in cui CRR è più ampio di AMR.

Lo schema organizzativo del laboratorio richiede la presenza di un supervisore generale (GEN.53700), designato dal direttore del laboratorio, responsabile per *supervision or oversight*, ossia per verificare a posteriori (*look after*) e prendere decisioni sulle attività, utilizzato per rapporti formali tra le parti. In inglese *oversight* indica una attività di supervisione operativa, intrusiva, come quella che il Congresso USA esercita nei confronti dell'Esecutivo. (*congressional oversight*)¹².

Come esiste un "supervisore generale", così esistono "supervisor tecnici", ossia dei settori o delle stazioni analitiche. GEN.53500 fa riferimento a CLIA-88 per identificarne la figura, che sarebbe "*responsible for the technical and scientific oversight of the laboratory. Specific details are found in Fed Register. 1992(Feb 28):7180-7181 [42CFR493.1451]. REFERENCE: Department of Health and Human Services, Centers for Medicare and Medicaid Services. Clinical laboratory improvement amendments of 1988; final rule. Fed Register. 1992(Feb 28):7180 [42CFR493.1451].*"

Chi sono questi supervisor? La regola GEN.55500 richiede la verifica della competenza di ogni operatore in relazione ai compiti assegnati nella *job description*, comprese le attività che richiedono capacità di giudizio o interpretative. La cosa non può essere generica o affidata alla registrazione di diplomi, ma accertata e misurata concretamente dopo l'addestramento ed ripetuta poi almeno una volta l'anno, ma nel primo anno ogni sei mesi. La verifica della competenza si basa su sei elementi precisi. Tra questi, la registrazione e la comunicazione dei risultati.

Sarebbe però sbagliato pensare che il CAP voglia ingabbiare l'organizzazione del lavoro in una rigida gerarchia. Al contrario, la regola CHM.10900 prevede che la supervisione sia resa asincrona rispetto all'esecuzione degli esami ed al rilascio dei risultati. Il supervisore, infatti, può prendere in esame i risultati selezionati anche entro le successive 24 ore, purché siano rispettate alcune condizioni quali, ad esempio, la qualifica del tecnico ("*trained high school graduates qualified under 42CFR493.1489*")¹³.

Rilevazione e correzione degli errori

Espressi come eventi per milione (ppm), gli errori nei laboratori sono stimati intorno a 700 ppm per le attività analitiche comuni, 7000 circa per la microbiologia, 500 per la trasmissione dei risultati¹⁴. Witte e coll, con un approccio diverso, confermano l'ordine di grandezza (500 ppm, di cui 41 ppm con effetti significativi sulle cure mediche)¹⁵.

Si ritiene che la percezione di "buona qualità" da parte del pubblico si abbia a livello "6 sigma", ossia con meno di 10 ppm. L'attuale livello dei laboratori corrisponderebbe a 3-4 "sigma", senza la fase preanalitica, che supererebbe 200.000 ppm, ossia scenderebbe quasi a 2 "sigma".

Per i pazienti ambulatoriali i dati disponibili sono molto scarsi. Secondo uno studio pubblicato nel 1996, problemi con gli esami di laboratorio si verificherebbero con una frequenza di circa 1.1 ogni 1000 visite (1100 ppm)¹⁶.

Focalizzando strettamente la fase analitica, una esperienza canadese avrebbe dimostrato quasi 400 errori in un anno (circa 27.000 campioni analizzati, pari a più di 2 milioni di esami), trovati nella sola frazione di essi sottoposta alla revisione del "clinical biochemist" (il 36%)¹⁷. Essi dimostrerebbero l'assoluta necessità di una attività di validazione, onerosa ma indispensabile, per evitare effetti dannosi sui pazienti.

Commettere errori nei laboratori è quindi possibile. L'importante è che vengano corretti. La regola GEN.41308 delle *checklist* del CAP stabilisce che i risultati dopo la correzione siano riportati in tutte le forme di risposta (carta, video, monitor ecc.) e che la correzione sia evidenziata come tale. In base a GEN.41310 anche il precedente risultato (giusto o sbagliato che sia) è disponibile per un confronto. GEN.41312 infine stabilisce che eventuali correzioni multiple siano riportate sequenziale.

I risultati di laboratorio possono avere scala quantitativa o qualitativa.

Alcuni esempi di "errori" in scala qualitativa sono forniti ancora dalle *checklist* del CAP. MIC.21950 tratta degli "unusual or inconsistent antimicrobial testing results", che richiedono un approfondimento di indagine, ripetizione (anche dell'identificazione) con un metodo alternativo o comunque uno sforzo interpretativo. Possiamo citare i ceppi di *Escherichia coli* resistente ad imipenem, *Klebsiella spp.* Sensibile ad ampicillina, *Proteus mirabilis* resistente alla stessa ampicillina. *Staphylococcus aureus* resistente a vancomicina (salvo i ben noti casi di GISA)¹⁸⁻²¹.

GEN.43600 allarga la necessità di individuare i valori assurdi a tutti i settori del laboratorio ed ai risultati quantitativi. Sono necessarie tabelle per individuare i valori impossibili prima della trasmissione, sia per l'intervallo dei risultati che per il numero di decimali da utilizzare.

GEN.43750 invece si riferisce alle caratteristiche del campione che possono compromettere la correttezza del risultato analitico (emolizzato, lipemico). Vermeer e coll. hanno dimostrato che con la rilevazione spettrofotometrica le principali interferenze, emolisi, bilirubina e lipemia, vengono intercettate in un numero di casi almeno dieci volte superiore²².

Ancora CLSI AUTO10-P¹¹ fornisce esempi di algoritmi per la verifica, manuale o automatizzata, dei risultati. Un algoritmo semplice può essere quello relativo a urea e creatinina nel siero. I risultati strumentali passano qui tre filtri (in aggiunta agli allarmi strumentali ed al controllo di qualità analitico): intervallo analitico (range dinamico del metodo), quoziente urea/creatinina e *delta-check*, ossia confronto con dati precedenti dello stesso paziente. Un algoritmo più complesso può essere quello del sodio, con il controllo della presenza di

paraproteine o di lipemia.

E' stato sviluppato un algoritmo probabilistico per rilevare gli errori dovuti alla scarsità del campione o alla eccessiva diluizione²³.

In una casistica di 150811 esami, Wang e Ho²⁴ trovarono 365 errori. Di questi, 73 si verificarono nella fase analitica e 151 nella fase post-esame. L'errore più comune nella fase analitica derivava dallo strumento, mentre nella fase post-analitica il più frequente era nella trascrizione del risultato nel sistema informatico (117). L'evidenza dei risultati ha portato i ricercatori a ritenere indispensabile la computerizzazione delle trascrizioni manuali (sia in richiesta che per i risultati) e l'applicazione del *delta-check* e dei limiti di allarme sui valori critici.

Anche Astion e coll.²⁵ hanno raccolto una casistica di 129 incidenti. Rispettivamente 21 e 13 si sono verificati nelle fasi analitica e post-analitica. Quasi tutti gli errori analitici sono stati attribuiti all'operatore umano (18). La causa degli errori è stata attribuita in molti casi a fattori "non cognitivi" (ovvero da fonti esterne di distrazione: 68%), meno a problemi "cognitivi" (mancanza di addestramento: 24%).

Automazione della verifica dei risultati

Nelle CAP *checklists*, l'autoverifica è definita come il processo in cui i risultati generati dagli strumenti sono trasmessi al LIS, dove sono confrontati con parametri di accettazione definiti in laboratorio. Se i risultati corrispondono a questi parametri definiti, i risultati sono trasmessi ai destinatari senza alcun intervento supplementare del personale del laboratorio. Tutti i dati che invece non corrispondono ai parametri definiti sono rivisti dal personale del laboratorio prima della trasmissione.

L'autovalidazione richiede una direttiva del responsabile del laboratorio (GEN.43850). Il sistema deve essere verificato all'inizio e verificato almeno una volta l'anno o quando sono state introdotte modifiche importanti alla logica (GEN.43875). Vanno innanzitutto stabiliti criteri per i campioni di controllo (GEN.43878), quindi gli intervalli dei valori accettabili (GEN.43881), quelli che richiedono intervento manuale (ripetizione, diluizione, anticipo per telefono, etc.). Gli allarmi strumentali vanno inoltre presi in considerazione (GEN.43884), ma non in modo acritico. Gli allarmi non considerati dal programma di autoverifica portano i risultati al controllo manuale. Il risultato con verifica automatica deve essere registrato come tale (GEN.43887) con data e ora della validazione.

Le procedure di *delta-check* devono essere le stesse per la verifica automatica e quella manuale (GEN.43890). Fraser ha sottolineato l'importanza del *delta-check* basato sulla variabilità biologica, ossia sulla variazione di riferimento (*reference change*), come elemento oggettivo di valutazione nell'autoverifica²⁶.

Quando emerge un problema con il metodo, lo strumento analitico o il programma di autoverifica, la pro-

cedura automatica deve essere rapidamente sospesa (GEN.43893).

Qualche esempio. Al New York Presbyterian, Irina Lutinger ha realizzato il processo di autoverifica (che loro ritengono componente, con controllo di qualità e delta check, della autovalidazione) su allarmi strumentali e su intervalli (10-30 secondi per il tempo di protrombina, 23-100 secondi per APTT, 100-400 mg/dL per fibrinogeno, 0-2000 mg/dL per proteine e glucosio nelle urine, 0-160 mg/dL per i corpi chetonici)²⁷.

Richard S. Seaberg, direttore amministrativo del North Shore University Hospital di Long Island, ha descritto in dettaglio il percorso per realizzare il meccanismo di autoverifica^{28,29}.

Non si tratta di una cosa facile. I produttori di informatica forniscono servizi limitati, con difficoltà di manutenzione delle regole, di inserire algoritmi complessi o per settori speciali (coagulazione, ematologia, molecolari, microbiologia, anatomia). Se passano risultati errati, è necessario attivare il meccanismo di correzione, con le notifiche agli utenti (infermieri, medici esterni). L'autoverifica deve convivere con il *reflex testing*, in cui altre regole comportano l'esecuzione di esami aggiuntivi, quindi la gestione di altre notifiche ed altre liste di lavoro.

L'autoverifica può trattare anche elementi pre-analitici, come i protocolli clinici, l'ora del prelievo.

Il meccanismo può essere installato nel LIS, nello strumento o nella stazione di lavoro, in una macchina tampone esterna (*buffer*), o si possono adottare approcci ibridi (strumento + LIS).

Per avviare il meccanismo è necessario aver ben chiari alcuni criteri: i valori critici, i limiti di delta check (assoluti, percentuali, entrambi), le regole del controllo di qualità. Va stabilito come trattare i risultati delle ripetizioni e gli allarmi strumentali. Va stabilito quando l'algoritmo deve essere disattivato e cosa fare durante il *downtime*. Non si devono trascurare i requisiti strumentali, ossia il codice a barre, i campionatori, gli intervalli analitici di linearità, il flusso dei dati e le correlazioni tra

un risultato e l'altro (specie in ematologia). Vanno analizzate le limitazioni specifiche del sistema informatico, delle interfacce, dei protocolli (HL7, ASCII, ASTM), il trattamento degli allarmi strumentali nell'interfaccia, gli errori dello strumento, i risultati dei controlli.

In più, possono esserci regole stabilite localmente con i clinici.

Il programma può essere fatto in casa oppure acquistato da un fornitore, oppure ibrido.

Altri contributi recenti sull'automazione e l'autoverifica possono essere trovati nella sezione "EXPERT ACCESS: live on line" di www.aacc.org^{30,31}.

Infine, nella LIS division della AACC, Michael W. Fowler da Oklahoma City disegna dettagliatamente il percorso per costruire pazientemente il proprio sistema di autoverifica³² (Tab. II e III).

Autoverifica e sistemi esperti

L'autoverifica può avvalersi di software sofisticati come i sistemi esperti. Nonostante il grande interesse suscitato molti anni fa, i sistemi commerciali oggi disponibili sono solo due: VALAB e LABRESPOND, escludendo sistemi non destinati ai laboratori, come LabWizard³³.

L'esperienza di oltre 10 anni nell'uso del *Validation Assistée pour les Laboratoires d'Analyses Biologiques* (VALAB) è stata descritta da Prost³⁴. Il sistema possiede una base di conoscenza di 25.000 regole utilizzate da un motore inferenziale. In Europa è utilizzato da più di 140 laboratori, pare con grande soddisfazione. L'integrazione con il sistema informatico può avvenire in due modi: su risposte selezionate o su tutte le risposte. In ogni caso, il tempo richiesto per una singola risposta è inferiore a mezzo secondo. L'installazione richiede solo due giorni, mentre non più di 3 o 4 settimane sono necessarie per la piena operatività. VALAB consente l'autoverifica su 50-90% delle risposte (media 70%) a seconda di vari fattori, clinici ed organizzativi. Il sistema consentirebbe un risparmio di circa 200 ore l'anno per un laboratorio che produce 300 risposte al giorno. Inol-

Tabella II. Profilo storico della Verifica dei risultati (modificata da Fowler³²)

<i>Stadio I: analizzatori sequenziali multicanale (SMA) e metodi manuali</i>	<i>Stadio II - automazione della maggior parte dei metodi</i>	<i>Stadio III - automazione con interfacciamento LIS/HIS</i>
<i>Condizioni:</i> - personale alta qualifica (tecnologi) - basso volume esami - pochi esami in "service" (extra-lab) - pochi allarmi strumentali	<i>Condizioni:</i> - personale alta qualifica (tecnologi) - aumento tecnici qualifica inferiore - aumento numero esami - alcuni esami in "service" (extra-lab) - alcuni allarmi strumentali	<i>Condizioni:</i> - meno personale alta qualifica (tecnologi) - ancora aumento tecnici qualifica inferiore - alcuni operatori non qualificati - aumento numero esami - aumento esami in "service" (extra-lab) - molti allarmi strumentali
<i>Approcci:</i> - riconoscimento del pattern (SMA) - delta-check manuale - inter-check (ratio) manuale - comparazioni tra serie manuali - risposte individuali ai casi non verificati	<i>Approcci:</i> - delta-check manuale - inter-check (ratio) manuale - comparazioni tra serie manuali - risposte individuali ai casi non verificati	<i>Approcci:</i> - delta-check computerizzato - alcune Autoverifiche da strumento o middleware - alcune procedure prestabilite per la risposta ai casi non verificati

Tabella III. Realizzazione del meccanismo di Autoverifica (modificata da Fowler³²)

<i>Fasi</i>	<i>Informazioni da raccogliere</i>
1.brainstorming	Parametri del campione
2.raccolta informazioni	Allarmi strumentali
3.valutazione informazioni	Prestazioni analitiche e controllo qualità
4.autoverifica con regole semplici	Intervalli di riferimento
5.autoverifica con regole basate su pannelli	Variazioni di riferimento e delta check
6.raccolta dati per revisione	Intervallo retrospettivo
7.avvio meccanismo autoverifica	Linee guida e informazioni cliniche
8.revisione periodica	Altri esami correlati

tre, ridurrebbe la frequenza di controlli e ripetizioni.

LABRESPOND, sviluppato in Olanda, non è un sistema deterministico, come VALAB, bensì probabilistico³⁵⁻³⁷. Consente di verificare automaticamente il 90% dei risultati senza intervento umano, con un meccanismo basato su cinque filtri: amministrativo, tecnico, orientato al campione, epidemiologico, orientato al paziente (*reflex*, protocolli, interpretazioni). Il sistema ha architettura *client-server* e comunica con il sistema di laboratorio tramite HL7.

Il *middleware*

Nonostante l'inganno del nome, il *middleware* è software. Si tratta infatti di programmi veri e propri, con lo scopo di aiutare la produzione dei risultati, mettendosi tra gli strumenti ed il sistema informatico LIS. L'American Association for Clinical Chemistry, divisione Informatica di Laboratorio (LISMI), offre alcuni esempi di *middleware* all'indirizzo www.aacc.org/labrules/index.cfm. Nel momento in cui scriviamo, registriamo quattro esempi di regole (Tab. IV).

Si tratta di esempi di tipo elementare, ma che forniscono un'idea della funzione che in generale questo tipo di strumenti dovrebbe svolgere.

Verifica o validazione nella pratica: il foglio della risposta

Sollecitati da legittime richieste degli operatori, abbiamo sviluppato e applicato una procedura per la verifica/validazione dei risultati che permettesse di riportare nel foglio di risposta una sintesi dei dirigenti coinvolti, ciascuno per le proprie prerogative³⁸.

In particolare, lo scopo era quello di applicare le prescrizioni degli standard internazionali di accreditamento ("revisione dei risultati da parte di operatori auto-

rizzati, al fine di verificare la conformità con le informazioni cliniche disponibili e autorizzare il rilascio dei risultati stessi" in ISO 15189: 5.7 Procedure post-analitiche; paragrafo 5.7.1), senza impedire il flusso regolare e tempestivo verso gli utenti, ma contemporaneamente applicare gli strumenti più avanzati oggi disponibili all'autenticazione del documento informatico contenente risultati di laboratorio (foglio di risposta con firma digitale), senza confondere una funzione con l'altra.

Alla fine del lavoro, la procedura di validazione, composta di diversi programmi e tabelle, consentiva di selezionare i risultati quantitativi e qualitativi da revisionare. Su tutti i risultati veniva registrato l'identificativo del dirigente responsabile del rispettivo settore unitamente a quello del medico di turno incaricato della validazione clinica. I nomi dei validatori dirigenti di settore e dei medici di validazione clinica erano riportati in chiaro sul foglio di risposta, in calce ai risultati. Inoltre, i fogli di risposta da trasmettere in formato digitale venivano autenticati mediante firma elettronica da uno degli operatori, sanitari o amministrativi, incaricati di questa operazione. Le riproduzioni cartacee dei documenti digitali riportano sia i validatori che gli estremi della autenticazione digitale (firma digitale).

In questo modo, verifica/validazione e firma digitale non venivano confuse tra loro (Fig. 1)³⁹.

Conclusioni

Nonostante il progresso tecnologico, permane la possibilità che un certo numero di risultati delle analisi di laboratorio sia in qualche misura non esatto. La necessità di compiere ogni sforzo per catturare questi errori deve essere bilanciata con i limiti delle risorse disponibili e l'altrettanto fondamentale necessità di con-

Tabella IV. Esempi di regole del *middleware* (da www.aacc.org/labrules/index.cfm)

Rules-based detection of discrepancies between TSH and Free T4 results Feb 06, 2006 Ann Gronowski
Consensus Hematology Rule 33: Identifies a specimen requiring manual slide review ... Oct 05, 2005 William Coughlin
Consensus Hematology Rule 10: This rule will identify specimens requiring manual ... Oct 05, 2005 William Coughlin
Double Sided Delta Check: This rule will hold for verification any ASP result ... Oct 05, 2005 William Coughlin

☆ = nel foglio di risposta

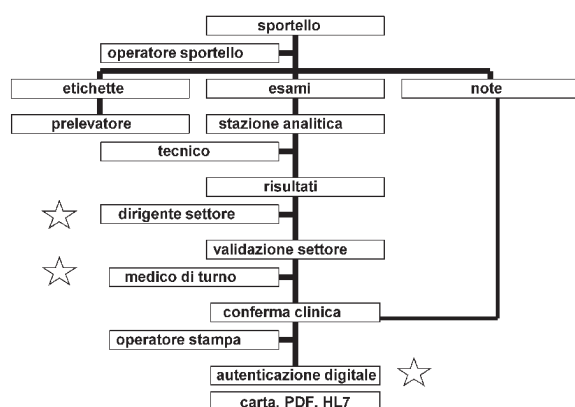


Figura 1. Flusso delle informazioni con supervisor e firma digitale

segnare i risultati in tempi brevi.

Le prescrizioni dei requisiti di qualità sono chiarissime ed impongono l'attivazione di procedure di filtro sui risultati, che dovrebbero essere efficaci ma non troppo ridondanti.

L'informatica consente appunto di automatizzare gran parte delle procedure, raggiungendo livelli elevati di efficacia senza eccessivo impegno di risorse.

Verifiche sui risultati e autenticazioni digitali dei documenti (firma digitale) vanno tenute ben distinte per finalità e modalità di applicazione.

La verifica della qualità dei risultati degli esami di laboratorio e l'eventuale autenticazione formale del foglio di risposta, sia digitale che analogica, quindi, devono garantire un livello ragionevole di sicurezza, senza gravare eccessivamente sui costi operativi né rallentare il flusso dei dati, rendendo la risposta poco tempestiva. Ciò può essere ottenuto con opportuni strumenti informatici uniti ad una struttura organizzativa limpida ed una adeguata opera di formazione degli operatori.

L'autoverifica sta uscendo dal periodo di incubazione. La disponibilità della linea guida CLSI AUTO10-P ed il ripetersi di iniziative correlate (come il prossimo meeting di settembre 2006 a San Diego⁴⁰) indicano che la buona pratica di laboratorio ormai non può più farne a meno.

Bibliografia

- Lundberg GD. The reporting of laboratory data interpretations: to omit or commit? *JAMA*. 1980; 243:1554-5.
- Kay j. The Request-Report Cycle: Are the wheels coming off? CPD4IT 'Getting ahead of the IT Curve'. Oxford, Monday, 18 October 2004.
- Hanson LC, Ersek M. Meeting palliative care needs in non-acute care settings "to help them live until they die" *JAMA* 2006; 295:681-6.
- CAP - Laboratory Accreditation Checklists - www.cap.org/apps/docs/laboratory_accreditation/checklists/checklistftp.html (data di consultazione: 22.04.2006).
- Schleicher E. The clinical chemistry laboratory: current status, problems and diagnostic prospects. *Anal Bioanal Chem* 2006; 384:124-31.
- ISO 15189:2003. Medical laboratories - Particular requirements for quality and competence. Ginevra: ISO 2003.
- UNI EN ISO 8402 Sistemi Qualità. Gestione per la Qualità ed assicurazione della Qualità - Termini e definizioni. Milano: UNI 1995.
- UNI EN ISO 9000:2000 - Sistemi di gestione per la qualità - Fondamenti e terminologia. Milano: UNI 2000.
- UNI EN ISO 9001:2000 - Sistemi di gestione per la qualità - Requisiti. Milano: UNI 2000.
- FDA Medical Device Quality Systems Manual - The Quality Systems regulation. Washington: FDA 1999. www.fda.gov/cdrh/dsma/gmpman.html (data di consultazione: 22.04.2006).
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Auto-verification of Clinical Laboratory Test Results; Proposed Guideline. CLSI document AUTO10-P (ISBN 1-56238-592-5). Wayne, Pennsylvania USA: Clinical and Laboratory Standards Institute 2006.
- The Merriam-Webster Thesaurus. www.m-w.com (data di consultazione: 22.04.2006).
- Department of Health and Human Services, Centers for Medicare and Medicaid Services. Clinical laboratory improvement amendments of 1988; final rule. *Fed Register*. 1992(Feb 28):7182 [42CFR493.1463(a)(3) and 42CFR493.1463(c)]: 7183 [42CFR493.1489(b)(1) and 42CFR493.1489(b)(5)].
- Nevalainen D, Berte L, Kraft C, Leigh E, Picaso L, Morgan T. Evaluating laboratory performance on quality indicators with the six sigma scale. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124:516-9.
- Witte DL, VanNess SA, Angstadt DS, Pennell BJ. Errors, mistakes, blunders, outliers, or unacceptable results: how many? *Clin Chem* 1997; 43:1352-6.
- Nutting PA, Main DS, Fischer PM, Stull TM, Pontious M, Seifert Mj et al. Toward optimal laboratory use. Problems in laboratory testing in primary care. *JAMA*. 1996; 275: 635-9.
- Desjarlais F. Intérêt de la validation informatique finale des rapports de biochimie générale. *Annales de biologie clinique du Québec*. 2000; 38:7-13.
- NCCLS. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically - sixth edition; approved standard M7-A6. Wayne, PA: NCCLS, 2003.
- NCCLS. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests - eighth edition; approved standard M2-A8. Wayne, PA: NCCLS, 2003.
- NCCLS. Analysis and presentation of cumulative antimicrobial susceptibility test data; approved guideline M39-A. Wayne PA: NCCLS, 2002.
- NCCLS. Aerobic dilution supplemental tables; thirteenth informational supplement M100-S13. Wayne, PA: NCCLS, 2003.
- Vermeer HJ, Thomassen E, de Jonge N. Automated processing of serum indices used for interference detection by the laboratory information system. *Clin Chem* 2005; 51:244-7.
- Kazmierczak SC, Ostoich V, Aron K, Hickey A, Kazmierczak DE, Bleile DM. Clinical evaluation of an algorithm for short sample detection on a multi-analyte panel using

- a point-of-care analyzer. *Clin Chem* 2004; 50:1947-9.
24. Wang S, Ho V. Corrections of clinical chemistry test results in a laboratory information system. *Arch Pathol Lab Med* 2004; 128:890-2.
 25. Astion ML, Shojanian KG, Hamill TR, Kim S, Ng VL. Classifying laboratory incident reports to identify problems that jeopardize patient safety. *Am J Clin Pathol* 2003; 120:18-26.
 26. Fraser CG, Stevenson HP, Kennedy IMG. Biological variation data are necessary prerequisites for objective autoverification of clinical laboratory data. *Accreditation and Quality Assurance: Journal for Quality, Comparability and Reliability in Chemical Measurement* 2002; 7:455-60.
 27. Lutinger I. Getting the most from your laboratory information system in the hematology laboratory. *Accreditation and Quality Assurance: Journal for Quality, Comparability and Reliability in Chemical Measurement* 2002; 7:494-7.
 28. Seaberg RS. Autoverification: an Example Implementation Scheme. October 2004 (Online Presentation). http://www.aacc.org/divisions/lis/autoverification_presentation.htm (data di consultazione: 22.04.2006).
 29. Seaberg RS, Stallone RO, Statland BE. The role of total laboratory automation in a consolidated laboratory network. *Clin Chem* 2000; 46:751-6.
 30. Astion M. Developing a Patient Safety Culture in the Clinical Laboratory. March 08, 2005. <http://www.aacc.org/access/safety/index.asp> (data di consultazione: 22.04.2006).
 31. Felder R. Laboratory Reporting for the Future: Linking Autoverification to the Electronic Medical Record. January 06, 2004 <http://www.aacc.org/access/record/default.stm> (data di consultazione: 22.04.2006).
 32. <http://www.aacc.org/divisions/lis/lismidnew.stm> (data di consultazione: 22.04.2006).
 33. Goldschmidt HMJ. A review of autovalidation software in laboratory medicine. *Accreditation and Quality Assurance: Journal for Quality, Comparability and Reliability in Chemical Measurement* 2002; 7:431-40.
 34. Prost L, Rogari E. How autoverification through the expert system VALAB can make your laboratory more efficient. *Accreditation and Quality Assurance: Journal for Quality, Comparability and Reliability in Chemical Measurement* 2002; 7:480-7.
 35. Kuijsters J P. LabRespond: A tool for autoverification. *Accreditation and Quality Assurance* 2002; 7:477-9.
 36. www.labosoftware.nl (data di consultazione: 22.04.2006).
 37. Oosterhuis WP, Ulenkate HJLM, Goldschmidt HMJ. Evaluation of LabRespond, a new automated validation system for clinical laboratory test results. *Clin Chem* 2000; 46: 1811-7.
 38. Pradella M. Foglio di risposta con validatori, con e senza firma digitale. *Riv Med Lab - JLM* 2004; 5-S3:241.
 39. Pradella M, Casiraghi G. La risposta-referto di laboratorio. *Riv Med Lab - JLM* 2004; 5-S3:79-88.
 40. 6th Biennial Lab 200X Conference - Fast Forward: Achieve Success in the Lab of the Future. <http://www.aacc.org/meetings/lab200x/program.stm> (data di consultazione: 22.04.2006).