

# Le specifiche di qualità delle fasi extra analitiche

M. Plebani<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Dipartimento di Medicina di Laboratorio, Azienda Ospedaliera-Università di Padova

<sup>b</sup>Centro di Ricerca Biomedica, Castelfranco Veneto (TV)

## Riassunto

**Premesse.** La definizione di “specifiche di qualità” è centrata sulle caratteristiche di prestazione analitica che facilitano il processo decisionale clinico. Vi sono evidenze, sempre maggiori, della necessità di integrare le specifiche di qualità analitiche con altre specifiche delle fasi extra-analitiche.

**Metodi.** L'esame della letteratura scientifica è la base per affrontare il problema della definizione delle specifiche di qualità extra-analitica.

**Risultati.** Vengono riportate le proposte di specifiche ed indicatori della letteratura e di un network di laboratori italiani che hanno discusso il problema ed iniziato ad introdurre gli indicatori stessi nella pratica routinaria.

**Conclusioni.** La definizione delle specifiche di qualità extra-analitiche è assolutamente necessaria per valorizzare i compiti dei laboratori clinici ed evitare che gran parte dell'informazione di laboratorio non sia utilizzata in modo appropriato nel processo di diagnosi e cura.

## Summary

### Quality specifications of extra-analytical phases of laboratory activity

**Background.** Analytical quality specifications represent the level of performance required to facilitate clinical decision-making. A growing body of evidence has been collected to demonstrate the need to define quality specifications also in extra-analytical phases of laboratory activity.

**Methods.** A literature review allowed to identify some possible indicators and specifications for the extra-analytical phases of laboratory activity

**Results.** Here we describe present data on proposed quality specifications in extra-analytical phases, namely those derived by the initial efforts of a network of Italian laboratories.

**Conclusions.** The identification and consensus on possible quality specifications in extra-analytical phases is mandatory for improving the appropriate interpretation and utilization of laboratory information.

## Introduzione

Secondo la definizione di Callum G. Fraser, le specifiche di qualità rappresentano “il livello di prestazione richiesto per facilitare il processo decisionale clinico”<sup>1</sup>. E' noto come il termine “specifiche di qualità” sia sinonimo di standard o obiettivi di qualità, qualità desiderabile, obiettivi analitici, tutti termini utilizzati in passato nella letteratura scientifica a significare quanto prima ricordato.

E' però vero che questa definizione, strettamente legata alla ricerca di caratteristiche di prestazione capaci di descrivere la qualità “intima” di un test di laboratorio, è storicamente limitata alla fase intra-analitica. La gerarchia, dibattuta e sulla quale è stato raggiunto un consenso nella famosa Conferenza di Stoccolma or-

ganizzata dalla WHO in collaborazione con l'IFCC e la IUPAC-IUB<sup>2</sup>, delle specifiche di qualità, considera essenzialmente le caratteristiche analitiche di accuratezza ed imprecisione. Tuttavia, è evidente che altre specifiche di qualità sono importanti ed essenziali nel definire compiutamente un test di laboratorio.

### Caratteristiche di praticabilità e affidabilità

In primis, è possibile suddividere le specifiche di qualità in due grandi classi e cioè:

**Caratteristiche di praticabilità.** Comprendono un insieme di elementi essenziali per l'esecuzione di un test di laboratorio, quali tipologia e volume del campione, tipo di strumentazione e competenze necessarie all'esecuzione, tempo analitico. Queste caratteristiche sono es-

senziali per definire la qualità della prestazione all'interno del laboratorio (ad esempio, sarebbe impensabile ritenere appropriato un tempo analitico di alcune ore per eseguire la glicemia), devono essere conosciute dagli utilizzatori, ma non intervengono nel facilitare o meno il processo interpretativo e decisionale-clinico.

*Caratteristiche di affidabilità.* Queste caratteristiche, almeno nella versione storicamente finora accettata, fanno riferimento agli elementi più "scientifici" del test, quali imprecisione, inaccuratezza, e limite di sensibilità analitici. L'assunto è che il ragionamento interpretativo e decisionale clinico non possa prescindere dalla conoscenza di queste caratteristiche di prestazione. Per maggior chiarezza, se il valore superiore dell'intervallo di riferimento della transaminasi ALT è 45 U/L, un valore di 48 U/L nel paziente in questione, è realmente un valore aumentato o semplicemente un'oscillazione attorno ad un valore ancora all'interno dell'intervallo di riferimento? La "dottrina" ci insegna che le specifiche di qualità analitica hanno subito una evoluzione nel tempo e che, oggi, sono strettamente dipendenti e legate alle necessità clinica. Le specifiche di qualità basate sulla variabilità biologica o sul primo livello della gerarchia, effetto sul decision-making in specifiche situazioni cliniche, impongono precisi obiettivi interni all'attività analitica del laboratorio, e peraltro sono necessarie per interpretare il risultato del test.

### Per una ridefinizione delle specifiche di qualità

Da tempo abbiamo fatto notare come, peraltro, vi siano due anelli mancanti nell'attuale "dottrina" che la medicina di laboratorio ha sviluppato negli anni. Il primo anello mancante è come comunicare le specifiche di qualità analitiche ai clinici perché, se è vero che queste devono facilitare il ragionamento clinico ed il processo decisionale, non possono rimanere esclusivamente interne al laboratorio<sup>3,4</sup>.

In secondo luogo, vi è sempre maggior evidenza che la focalizzazione sugli aspetti puramente analitici non è appropriata per permettere di raggiungere gli obiettivi qualitativi affidati, oggi, ai servizi di laboratorio clinico.

Le attuali evidenze, che impongono una rivisitazione del concetto di "specifiche di qualità", possono essere riassunte nella Tabella I.

1. Come ormai ben dimostrato in una serie di lavori scientifici e nella raccolta critica dei dati provenienti da questi studi sull'argomento, attualmente l'errore analitico rappresenta circa il 7-13% degli errori di laboratorio<sup>5-8</sup>. Le fasi pre- e post-analitica risultano maggiormente vulnerabili per errori anche grossolani e con gravi ricadute sui pazienti. Anzi, la raccolta critica dei dati attualmente disponibili, che dimostrano come gli errori più frequenti avvengano a livello della inappropriata richiesta ed interpretazione/reazione ai risultati comunicati, ha fatto proporre una

**Tabella I.** Necessità di superare la definizione esclusivamente analitica delle specifiche di qualità

- 
1. Evidenze sulla natura attuale dell'errore di laboratorio
  2. Definizione dei compiti e dei requisiti dei laboratori clinici (ISO 15189: 2003)
  3. Modifiche del Sistema Sanitario e riorganizzazione basata sulla centralità del paziente
- 

ridefinizione del problema. Anziché parlare di "errori di laboratorio" sembra opportuno parlare di "errori nella medicina di laboratorio"<sup>8</sup>, ossia nell'intero ciclo (*total testing process*) di operazioni che vengono compiute dal momento in cui si inizia a richiedere un esame di laboratorio per un determinato paziente e fino al momento in cui, di fronte all'informazione di laboratorio, il clinico agisce sul paziente per avviare o concludere appropriatamente il processo diagnostico-terapeutico. Dal punto di vista del paziente, un errore di laboratorio è parimenti grave se avviene realmente all'interno del laboratorio, soprattutto per problemi analitici, o se invece avviene a livello di identificazione, prelievo, raccolta ed invio del campione (pre-analitico), o ancora se avviene per inappropriata interpretazione e/o mancata risposta al referto di laboratorio (post-analitico). Per il paziente, il fatto che l'errore sia avvenuto all'interno del laboratorio o, invece, sia attribuibile a personale addetto al prelievo o all'interpretazione, ha implicazioni solo nell'attribuzione delle responsabilità, ma non nel fatto in sé, ossia nel fatto che il ciclo dell'esame di laboratorio non è stato presidiato in modo efficace.

2. Lo Standard Internazionale per l'accreditamento dei laboratori clinici (ISO 15189:2003) definisce in modo inequivocabile i compiti e i doveri di questi servizi che includono la garanzia delle fasi pre-analitiche e post-analitiche, compresa la possibilità di suggerire ulteriori esami nel caso questo sia importante per completare la diagnostica sul paziente<sup>9</sup>. La struttura del documento riprende e sottolinea l'articolazione dell'attività del laboratorio clinico nella fasi pre-, intra e post-analitiche.
3. Le modifiche e la riorganizzazione dei sistemi sanitari vedono, in tutte le proposte, nella centralità del paziente uno dei momenti più importanti e strategici<sup>10</sup>.

Alla luce di questi elementi, pare necessario proporre una ridefinizione delle "specifiche di qualità" che tenga conto delle evidenze già oggetto di trattazione. In particolare, considerando essenziale la definizione di specifiche di qualità non puramente ed esclusivamente analitiche e centrate sul paziente, la definizione proposta è "le specifiche di qualità rappresentano il livello di prestazione richiesto, nell'intero ciclo dell'esame di laboratorio, a garantire appropriati *outcomes* al paziente". Le specifiche di qualità, pertanto, non possono prescindere dalla definizione di caratteristiche di prestazione non solo intra-analitiche, ma anche pre- e post-analitiche.

## Come definire le specifiche di qualità extra-analitiche?

Il problema, quindi, non è più “se”, ma “come” definire le specifiche di qualità extra-analitiche e cioè quale sia la via per arrivare ad una definizione e ad un consenso sulla definizione stessa. La prima risposta proviene dallo Standard Internazionale di riferimento per i laboratori clinici, il già citato ISO 15189:2003. Infatti, nel documento vengono identificati punti e sottoarticolazioni della norma per tutte le fasi di attività e quindi anche per quelle pre- e post-analitiche. Pertanto, seguendo lo Standard Internazionale è possibile ricostruire e definire nel dettaglio le varie articolazioni di queste grandi fasi di attività. Ciò che è carente e che non potrà mai essere identificato nello Standard Internazionale sono gli indicatori ed il target di prestazione desiderabile o accettabile per ognuna delle principali articolazioni delle fasi pre-, intra- e post-analitica. Un indicatore, infatti, per definizione non è utile se non è conosciuto il livello di accettabilità associato.

Come è possibile, pertanto, in un'epoca di evidence-based medicine, definire le specifiche di qualità extra-analitiche?

Un primo passo è rappresentato dalla pubblicazione di Carmen Ricòs e collaboratori che, con molta diligenza, hanno raccolto per i principali indicatori le evidenze della letteratura<sup>11</sup>. Il lavoro della Ricòs rappresenta sicuramente un elemento positivo per il dibattito ed è uno strumento utile per ulteriori approfondimenti. I limiti del lavoro sono, peraltro, evidenti, ed in particolare<sup>12</sup>:

- a) Le evidenze raccolte sono deboli. E' ben noto che in medicina di laboratorio non esistono, o sono pochissimi gli studi randomizzati o controllati. La raccolta di dati provenienti da studi con disegno discutibile o limitato, possono portare a risultati scarsamente indicativi se non fuorvianti. Nel caso del lavoro della Ricòs, si cita come specifica per la raccolta di campioni per il monitoraggio terapeutico dei farmaci un improbabile valore del 24%, che deriva da un unico lavoro, peraltro discutibile, limitato ad una realtà specifica e datato nel tempo.
- b) L'eterogeneità degli studi sui quali si è basata la raccolta dei dati influenza negativamente la loro qualità
- c) Gli indicatori proposti non sono stati introdotti nella pratica e quindi non sono stati sperimentati, né si è potuto dimostrare che migliorando le specifiche degli indicatori in questione, migliorano gli outcome clinici.

Un passo successivo è stato fatto da un gruppo di laboratori italiani partecipanti ad un network che hanno voluto discutere e condividere la ricerca degli indicatori e delle specifiche di qualità correlate<sup>13</sup>. Sulla base dell'esame della pratica di questi laboratori, della raccolta di dati e della discussione fra esperti, sono stati proposti una serie di indicatori e di specifiche di qualità ad essi correlati. In qualche caso, le specifiche di qualità

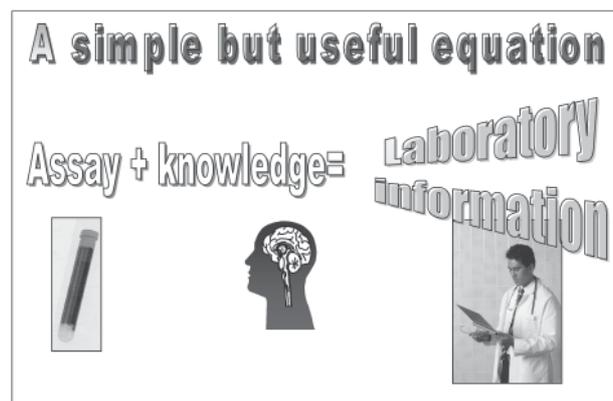


Figura 1. Una equazione semplice, ma utile.

sono risultate dall'analisi dei dati raccolti, ad esempio esaminando gli errori pre-analitici registrati durante un anno di attività dei laboratori stessi.

Il criterio fondamentale in questo caso è il *benchmark*, ossia il confronto fra realtà simili per complessità e tipologia di servizi. E' evidente, infatti, che se l'obiettivo è una difettosità pari a zero, ossia, ad esempio, nessun campione emolizzato o coagulato, il miglioramento è possibile se si indicano obiettivi realizzabili e concreti, quali derivano dall'analisi della situazione di laboratori considerati "eccellenti" in quanto certificati, accreditati e capaci di documentare tutte le fasi di attività secondo procedure ben definite.

## Cosa rimane da fare?

La definizione delle specifiche di qualità analitiche si è sviluppata nel corso di alcune decadi e si è andata progressivamente affinando negli strumenti, nei risultati e nell'accettazione da parte della comunità scientifica. Nel caso delle specifiche di qualità extra-analitiche, sono, oggi, state poste le premesse e sono iniziati i lavori che peraltro devono continuare fino a portare ad una *consensus* simile a quella che fu organizzata per le specifiche analitiche. La strada tuttavia è aperta ed i contributi potranno solo accelerare il processo di definizione.

La certezza è che la qualità di un servizio di laboratorio clinico non può essere più vista riduttivamente misurandone le specifiche analitiche, ma anche valutando le fasi pre- e post-analitica. In particolare, un'equazione semplice ma utile dice che non è il test di laboratorio, inteso come semplice numero, che è in grado di produrre *outcomes* clinici. Al test, così definito, deve essere aggiunta la conoscenza di una serie di variabili, pre- e post analitiche, quali l'intervallo di riferimento, la variabilità biologica, etc, elementi capaci di arricchire e spiegare i risultati comunicati nel referto. L'informazione di laboratorio è la sommatoria del test più la conoscenza (di tutte le specifiche di qualità) (Fig. 1). Ed è questa informazione di laboratorio che è utile ai pazienti ed ai clinici per facilitare il processo decisionale, diagnostico e terapeutico<sup>14,15</sup>.

## Bibliografia

1. Fraser CG. Biological variation. From principles to practice. Washington DC: AACC Press; 2001.
2. Hyltoft Pedersen P, Fraser CG, Kallner A, Kenny D, eds. Strategies to set global analytical quality specifications in laboratory medicine. *Scand J Clin Lab Invest* 1999; 57:475-585.
3. Plebani M. What information on quality specifications should be communicated to clinicians, and how? *Clin Chim Acta* 2004; 346:25-36.
4. Plebani M. Towards quality specifications in extraanalytical phase of laboratory services: hat information on quality specifications should be communicated to clinicians, and how? *Accred Qual Assur* 2006 (in press).
5. Plebani M, Carraro P. Mistakes in a stat laboratory: types and frequency. *Clin Chem* 1997; 43:1348-51.
6. Bonini P, Plebani M, Ceriotti F, Rubboli F. Errors in laboratory medicine. *Clin Chem* 2002; 48:691-8.
7. Stroobants AK, Goldschmidt HM, Plebani M. Error budget calculations in laboratory medicine. Linking the concepts of biological variation and allowable medical errors. *Clin Chim Acta* 2003; 333:169-76.
8. Plebani M. Errors in clinical laboratories or errors in laboratory medicine? *Clin Chem Lab Med* 2006 (in press).
9. ISO 15189: 2003. Medical laboratories-Particular requirements for quality and competence.
10. Institute of Medicine. Crossing the quality Chasm: a new health system for the twenty-first century. Washington DC: National Academy Press; 2001.
11. Ricòs C, Gracia-Victoria M, de la Fuente B. Quality indicators and specifications for the extra-analytical phases in clinical laboratory management. *Clin Chem Lab Med* 2004; 42:578-82.
12. Plebani M. Towards quality specifications in extra-analytical phases of laboratory activity. *Clin Chem Lab Med* 2004; 42:576-7.
13. Plebani M, Ceriotti F, Messeri G, Ottomano C, Pansini N, Bonini P. Laboratory network of excellence: enhancing patient safety and service effectiveness. *Clin Chem Lab Med* 2006; 44: 150-60.
14. Plebani M. The future of clinical laboratories: more testing or knowledge services? *Clin Chem Lab Med* 2005; 43: 893-6.
15. Plebani M, Laposata M. Translational research involving new biomarkers of disease: a leading role for the pathologist. *Am J Clin Pathol*; 2006 (in press).