

Dalle specifiche di qualità allo STARD

R.M. Dorizzi^a, E. Esposito^b

^aLaboratorio Analisi Chimico-Cliniche ed Ematologiche, Azienda Ospedaliera di Verona

^bLaboratorio Analisi Cliniche, A.R.N.A.S. Civico di Palermo

Riassunto. Le organizzazioni internazionali di metrologia hanno sviluppato il concetto di incertezza della misura, un parametro associato al risultato della misura, che caratterizza la dispersione dei valori che possono essere attribuiti ragionevolmente al misurando. Si tratta di una proprietà del risultato, non della procedura di misura e l'imprecisione analitica rappresenta una delle numerose componenti dell'incertezza. La *Guide to the Uncertainty of Measurement (GUM)* fornisce un modello per esprimere l'incertezza della misura che comprende l'errore casuale e l'errore sistematico come possibili fonti dell'errore di misura. DE 98/79 (*traceability of values assigned to calibrators and/or control materials must be assured through available reference measurement procedure and/or available reference materials of a higher order*), ISO 15189 (5.6.2 *The laboratory shall determine the uncertainty of results*) ed alcune aziende internazionali dimostrano già l'importanza di questi temi per il laboratorio. Numerosi sono i punti della dichiarazione di consenso della Antwerp Conference molto rilevanti: "È necessario definire la qualità dal

punto di vista di chi usa i risultati; la GUM può essere introdotta nei laboratori medici solo dopo avere riconosciuto le particolarità di questo tipo di laboratori; la misurazione della "accuratezza" dei materiali di riferimento, dei calibratori e dei materiali di controllo deve essere accompagnata da una stima della incertezza secondo la GUM; l'incertezza della misurazione nei campioni di routine deve essere calcolata solo quando utile e possibile". Nel 2003 è stata pubblicata una lista di controllo (denominata STARD) composta da 25 item e da un albero decisionale per la conduzione di uno studio sull'accuratezza. La ricerca nell'ambito dell'accuratezza analitica e dell'accuratezza diagnostica necessitano sempre di più di un metodo strutturato, di evidenze e della definizione dello standard di riferimento contro cui la nuova procedura o il nuovo esame sono misurati. L'iniziativa STARD offre l'opportunità di integrare il processo del laboratorio con la sicurezza del paziente e un impegno convergente verso la riduzione dell'errore pre-analitico, analitico e post-analitico.

Summary. The metrology international organizations developed the concept of uncertainty of measurement, a parameter that characterizes the dispersion of the values that could be reasonably attributed to the measurand. It is a property of the result not of the procedure of measurement and the analytical measurement represents one of the several components of the uncertainty. The *Guide to the Uncertainty of Measurement (GUM)* yields a model for expressing the uncertainty of measurement which expresses the random error and the bias. DE 98/79 (*traceability of values assigned to calibrators and/or control materials must be assured through available reference measurement procedure and/or available reference materials of a higher order*), ISO 15189 (5.6.2 *The laboratory shall determine the uncertainty of results*) and relevant international organizations extensively discuss these topics confirming their importance. Recently Antwerp Conference Consensus Statements made some relevant and urgent points: defining quality

from the user's point of view is needed; the introduction of GUM into medical laboratories should be done with the recognition of the particularities of this field; measurements results for reference materials, calibrators and control materials must be accompanied by an uncertainty statement estimated and expressed according to GUM; uncertainty of measurements on routine samples should only be evaluated where relevant and possible. In 2003 was published a checklist (named STARD) of 25 items with a flow diagram providing information on the setting up and the interpretation of a diagnostic study. The research in analytical and diagnostic accuracy increasingly requires a structured method, evidences and the definition of a reference standard against which the new standard or test is evaluated. STARD initiative integrates the laboratory process with the safety of the patient and promotes the reduction of pre-analytical, analytical and post-analytical error.

Il tema dell'errore in laboratorio è diventato di attualità giornalistica quando, alla fine di agosto, un giornale nazionale ha dedicato la prima pagina alla notizia che ogni 200 esami di laboratorio si verifica un errore¹. Fortunatamente, o sfortunatamente, le tragiche notizie delle ore successive hanno spazzato via queste informazioni dai media "laici", ma esse possono e devono rimanere come elemento di riflessione per chi si occupa di Medicina di Laboratorio. Il laboratorio, infatti, ha una lunga tradizione nello studiare, misurare, affrontare e ridurre le cause di errore provenienti dal suo interno e nell'essere "pro-attivo" nella gestione, insieme ai clinici ed a chi interagisce con il laboratorio, delle cause pre-analitiche e post-analitiche di errore. La valutazione degli esami diagnostici è complessa e comprende, come aspetti fondamentali, l'accuratezza analitica e quella diagnostica. L'accuratezza analitica e la tracciabilità sono oggi investigate in modo formale e strutturato da istituti di metrologia ed altre organizzazioni come l'International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC), il Joint Committee on Traceability in Laboratory Medicine (JCTLM), il Bureau International des Poids et Mesures (BIPM) e l'Institute for Reference Materials and Measurements (IRMM)².

Il processo usato per investigare il valore di una quantità è definito, in senso metrologico, come *procedura di misura che può essere di complessità diversa ma che, comunque, non può misurare in modo perfetto la quantità (il misurando)*. Solo una procedura di misura priva di errore casuale e sistematico sarebbe in grado di misurare in modo perfetto il cosiddetto valore vero, ma questo non può essere ottenuto nella realtà. Quello che si avvicina di più a questo valore è il *valore vero convenzionale* che viene misurato con una procedura di misura di riferimento; quando eseguiamo una misura confrontiamo il valore ottenuto con il valore vero convenzionale e possiamo quindi stimare l'accuratezza (*trueness*), cioè la vicinanza della media dei risultati della misura, ottenuti in specifiche condizioni di precisione, al valore vero convenzionale e lo scostamento da questo (errore sistematico). La somma dell'errore sistematico e dell'errore casuale produce l'errore della misura (o errore totale) e la sua incertezza³.

Le organizzazioni internazionali di metrologia hanno sviluppato il concetto di incertezza della misura, un parametro associato al risultato della misura, che caratterizza la dispersione dei valori che possono essere attribuiti ragionevolmente al misurando. Si tratta di una proprietà del risultato, non della procedura di misura e l'imprecisione analitica rappresenta una delle numerose componenti dell'incertezza. La *Guide to the Uncertainty of Measurement* (meglio nota con l'acronimo GUM)⁴ fornisce un modello per esprimere l'incertezza della misura che comprende l'errore casuale e l'errore sistematico come possibili fonti dell'errore di misura. L'incertezza della misura

deriva dall'incertezza che può essere attribuita ad effetti casuali e da una correzione imperfetta di effetti sistematici. La GUM raggruppa le componenti dell'incertezza in due categorie: A (ottenuta da funzioni di distribuzione della frequenza osservata, basata su misurazioni ripetute ed è identica alla deviazione standard) e B (ottenuta da funzioni di distribuzione della frequenza stimata, che il laboratorista ricava dall'esperienza, dalla letteratura e dalle informazioni del produttore). L'incertezza standard del risultato di una misura è definita *composta* (u_c) quando deriva dalla incertezza combinata dei risultati di altre misurazioni e segue la legge della propagazione della incertezza. L'incertezza *estesa* (U) definisce l'intervallo entro cui è stimato collocarsi il misurando, con un particolare livello di confidenza e si ottiene moltiplicando l'incertezza composta standard per un fattore k, che è scelto sulla base del livello di confidenza desiderato. Questo concetto è simile a quello dell'errore analitico totale.

In generale le più importanti componenti dell'incertezza nei risultati ottenuti nel laboratorio clinico sono: 1) preanalitiche; 2) legate ai calibratori; 3) legate alla misura e quindi alla eteroschedasticità di questa³. Krouwer sottolinea, tuttavia, come in molti casi, per esempio nella determinazione della tropoina I e di numerose glicoproteine, non si realizzi l'assunto della GUM di «preoccuparsi principalmente con l'espressione della incertezza di una quantità fisica ben definita – il misurando –, che può essere caratterizzato da un valore essenzialmente unico». Lo stesso autore raccomanda cautela nel valutare gli outlier che, anche se rari, possono causare errori diagnostici gravi per il paziente⁵. Anche se Kristiansen⁶ in un acceso dibattito ospitato sulle pagine di *Clinical Chemistry*⁷ si contrappone alle posizioni di Krouwer e, pur riconoscendo delle oggettive difficoltà tecniche, considera la GUM come uno strumento per spingere i produttori verso il miglioramento della qualità metrologica ed analitica dei loro prodotti, Hyltoft Petersen, un guru della metrologia nel laboratorio, liquida decisamente l'argomento⁸. Il suo punto di vista è sintetizzato in 4 sentenze icastiche: a) la GUM non fornisce alcuna informazione utile; b) è stato perduto uno strumento importante ed utile per distinguere l'imprecisione dal bias, perché tutti gli errori sono raccolti in una variabile unica (la GUM, infatti, richiede che i singoli componenti dell'errore come bias, imprecisione ed interferenze, siano riuniti in una unica variabile); c) la GUM ha introdotto molte incertezze nel concetto di errore e molte domande senza risposta (anche per i 30-40 analiti riconducibili ad un componente ben definito ed ad un metodo di riferimento, la tracciabilità completa è complicata dall'effetto della matrice); d) la GUM fornisce informazioni errate per l'interpretazione clinica dei dati forniti dal laboratorio. L'insistenza con cui affrontano il problema la Direttiva Europea 98/79 (*Annex I. A. general requirements. 3.*

The traceability of values assigned to calibrators and/or control materials must be assured through available reference measurement procedure and/or available reference materials of a higher order), lo Standard ISO 15189 (5.6.2 *The laboratory shall determine the uncertainty of results, where relevant and possible. Uncertainty components which are of importance shall be taken into account. Sources that contribute to uncertainty may include sampling, sample preparation, sample portion selection, calibrators, reference materials, input quantities, equipment used, environmental conditions, condition of the sample and changes of operator*), ed alcune aziende internazionali che forniscono ai loro clienti informazioni sulla tracciabilità e sulla incertezza della misura consentita dai reagenti da esse commercializzate, dimostrano che i tempi sono maturi perchè il professionista del laboratorio si confronti con questi temi.

La posizione più sistematica che la professione ha assunto fino ad oggi su questi temi rimane comunque la dichiarazione di consenso della Conferenza di Antwerp, messa a punto nel corso della Conferenza "Quality in the spotlight" del marzo 2003, dedicata all'obiettivo ambizioso di introdurre nel laboratorio "medico" i termini per la misura proposti dall'*International Vocabulary of basic and general terms in metrology (VIM)* e quelli per la misura dell'incertezza proposti dalla GUM⁸.

Secondo Goldschmidt⁹, se la missione della Medicina di Laboratorio è quella di fornire ai clinici una informazione corretta, tempestiva ed in un formato adeguato, essa si pone almeno quattro obiettivi:

- l'informazione deve essere diagnostica (non solo numerica)
- l'informazione deve essere corretta (non sono ammessi errori)
- l'informazione deve essere tempestiva (non al più presto possibile)
- l'informazione deve essere adeguata (non una montagna di numeri, ma una serie di numeri disposti in modo coerente e corredati, quando pertinente, da una interpretazione)

Goldschmidt ha sostenuto, nella sua apertura della Conferenza, che siamo prossimi ad un radicale cambiamento nella partnership tra paziente e medico e, di conseguenza, in quella tra laboratorio e paziente, diretta o mediata dal clinico¹⁰.

La dichiarazione di consenso della Antwerp Conference comprende 7 punti:

1. *È necessario definire la qualità dal punto di vista di chi usa i risultati in modo da orientare/guidare la qualità del prodotto dei laboratori medici.* Questo punto fa ancora una volta riferimento alle conclusioni della storica Conferenza di Stoccolma del 1999 dedicata alle Specifiche di qualità analitica¹¹. In tale occasione gli esperti del settore hanno concordato su una struttura gerarchica dei modelli (Tabella I) in cui la priorità più alta è sta-

ta data ai "clinical settings", per i quali la qualità analitica è studiata in relazione alla eventuale misclassificazione dei pazienti. Le difficoltà di implementare questo modello ideale sono evidenti, soprattutto per la carenza di buoni studi sugli outcome clinici che comprendano gli esami di laboratorio. Il secondo livello è basato sull'approccio biologico che consente di definire, in modo statisticamente rigoroso, l'errore ammissibile (*allowable error*) e definisce i limiti di errore che possono essere raggiunti. Tale modello presenta, tuttavia, l'inconveniente di prevedere che il CV analitico non ecceda una percentuale fissa e definita empiricamente della variabilità biologica e di stabilire un singolo limite decisionale per classificare risultati positivi e negativi; questi si dispongono, invece, in un continuum. Un risultato di un esame appena sopra o appena sotto il limite decisionale può non avere alcuna rilevanza nel processo decisionale del medico. La variabilità biologica può, inoltre, essere diversa in razze diverse; è stata calcolata di norma in soggetti sani e ha originato dei limiti di errore analitico non universalmente accettati e che possono risultare costosi da raggiungere¹¹. Il secondo livello comprende anche le opinioni del clinico che sono facili da ottenere e, di solito, abbastanza condivise, anche se soggettive e afflitte dalla "usura del tempo", in quanto sono basate, in alcuni casi, su tecnologie superpassate e che possono non riflettere le prestazioni attuali del laboratorio. Tutti i cinque livelli sono influenzati in modo molto diverso dall'errore sistematico e dall'errore casuale e le specifiche di qualità devono essere formulate come combinazione di bias e di imprecisione ammissibili. Soprattutto per quegli esami per i quali i clinici usano dei limiti decisionali ben definiti (come PSA ed emoglobina glicata) è consigliabile che le specifiche di qualità siano introdotte dopo una valutazione formale, di concerto con i medici che hanno in cura gli specifici gruppi di pazienti.

2. *La GUM può essere introdotta nei laboratori medici solo dopo avere riconosciuto le particolarità di questo tipo di laboratori.* Tutti gli organismi di accreditamento si sono mossi con cautela sul versante della misura dell'incertezza analitica secondo quanto indicato dalla GUM, anche in conseguenza delle difficoltà pratiche di calcolarla in materiali di controllo e non in campioni di soggetti/pazienti. Deve inoltre essere condiviso con il clinico, in modo puntuale, il beneficio che può ricavare da questa informazione. Non è infatti utile valutare tutte le componenti (anche piccole) del bilancio dell'incertezza (*uncertainty business*), se la componente principale dell'incertezza è data dalla variabilità biologica. Fasi extra-analitiche¹² e bilancio dell'errore (*error budget*) stanno diventando argomenti di ricerca sempre più rilevanti¹³.

Tabella I. Gerarchia delle strategie per definire le specifiche di qualità (Da ref. 11 modificata)

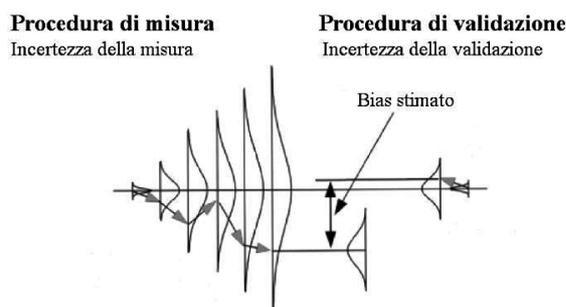
Livello	Strategie	Sottoclassi
1	Valutazione degli effetti delle prestazioni analitiche su un processo decisionale clinico specifico	Specifiche di qualità in specifiche situazioni cliniche
2	Valutazione degli effetti delle prestazioni analitiche su un processo decisionale clinico generale	A. Specifiche di qualità generali basate sulla variabilità biologica B. Specifiche di qualità generali basate sulle indicazioni dei clinici
3	Raccomandazioni dei professionisti	A. Linee guida proposte da gruppi di esperti nazionali od internazionali B: Linee guida proposte da singoli esperti o gruppi di associazioni
4	Specifiche di qualità definite da norme o da organizzatori di EQAS	A. Specifiche di qualità definite da norme B. Specifiche di qualità definite da organizzatori di EQAS
5	Dati pubblicati sullo stato dell'arte	A. Dati pubblicati da PT o EQA B. Pubblicazioni di singoli articoli di metodologia

3. *I risultati delle determinazioni potranno essere confrontabili solo se saranno rispettati i requisiti di tracciabilità dei risultati ai calibratori e l'“accuratezza” del materiale di controllo prevista dalla Direttiva della Unione Europea 98/79¹³. Le aziende di diagnostici saranno tenute sempre di più a calcolare ed a comunicare la tracciabilità dei calibratori e dei reagenti prodotti e commercializzati, anche se la stima è inevitabilmente riferita solo a calibratori che sono stati ottenuti su matrici molto diverse da quelle dei campioni dei pazienti. Non è pensabile che il laboratorio corregga il bias presentato dalla procedura analitica utilizzando per la ricalibrazione i campioni dei pazienti. Per quanto riguarda il problema della tracciabilità dei risultati, il nostro paese dovrà prendere seriamente in considerazione quanto previsto dalla Direttiva 181/80 della Commissione Europea introdotta in Italia con il Decreto del Presidente della Repubblica 802/82, che armonizza le unità di misura adottando il sistema SI. Le unità di misura sono evidentemente alla base di ogni attività che vada verso la standardizzazione e la tracciabilità dei risultati degli esami di laboratorio e l'Europa si sta muovendo in modo molto consistente in questa direzione, allontanandosi quindi dalla posizione statunitense. I termini dalla applicazione della DE e del DPR (originariamente fissata per il 31 dicembre 1999) sono già stati posticipati al 31 dicembre 2009 da un Decreto del Ministero dell'Industria, del Commercio e dell'Artigianato del 29 gennaio 2001 (GU 27 del 2 febbraio 2001). A meno che le Società scientifiche e le organizzazioni professionali del nostro paese non affrontino, di concerto con i clinici, questo importante aspetto, non sarà possibile mantenere il collegamento con gli altri paesi della Unione Europea ed una reale tracciabilità dei risultati.*
4. *Eventuali cambiamenti nei valori dei calibratori*

che influenzano gli intervalli di riferimento dovranno essere comunicati a tutte le parti interessate. Una soluzione (già imposta peraltro per legge per gli esami della lista A dell'allegato II del DE 98/79)¹⁴ potrebbe essere fornita dalla possibilità di disporre di risultati ottenuti con metodi di riferimento in campioni di pazienti, in modo da verificare il bias dei valori forniti da un particolare kit o da un particolare lotto di produzione. Questo potrebbe essere realizzato anche attraverso programmi di Verifica Esterna di Qualità “evoluti”, in cui gli organizzatori verifichino non solo le prestazioni del partecipante, ma anche i valori forniti dai nuovi batch di reagente. Il partecipante non può avere, infatti, delle prestazioni superiori a quelle consentite dalla qualità del reagente usato.

5. *La misurazione della “accuratezza” dei materiali di riferimento, dei calibratori e dei materiali di controllo deve essere accompagnata da una stima della incertezza secondo la GUM. Non vi è dubbio che gli Istituti di Metrologia e i produttori di materiale di riferimento debbano usare lo Standard ISO 15195 - Laboratory medicine-Requirements for reference measurement laboratories.*
6. *L'incertezza della misurazione nei campioni di routine deve essere calcolata solo quando utile e possibile. A fini pratici l'incertezza deve essere misurata nei campioni dei pazienti come bias ed imprecisione (errore totale) e deve essere collegata alle necessità cliniche. Il Documento di Antwerp (Figura 1) mostra il cosiddetto Antwerp Quality Model, che collega l'incertezza nella misura (procedura di determinazione) e nel materiale di riferimento (procedura di validazione). La figura illustra l'incertezza della tracciabilità della misura, compresa la fase della calibrazione di un “metodo di routine” (a sinistra). I metodi analitici di routine per la maggior parte delle quantità so-*

Figura 1. L'Antwerp Quality Model. Incertezza della tracciabilità di un metodo di routine che combina l'effetto della denaturazione del calibratore con l'effetto matrice (sinistra) e quello di un materiale di controllo, in cui il valore target presenta un bias analitico (Da riferimento 10, modificata).



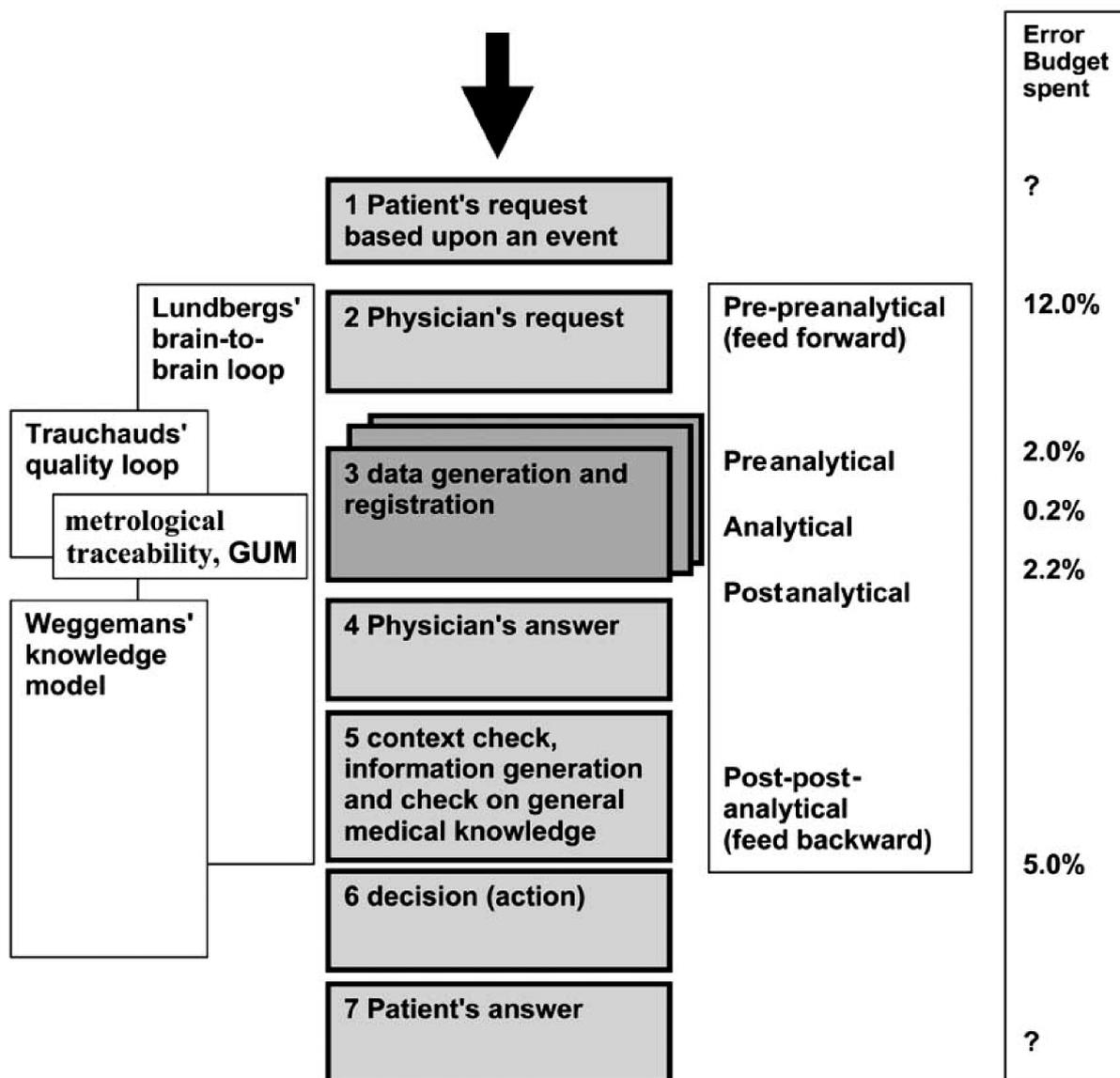
no sensibili alla natura del calibratore e della matrice e molti di essi presentano una notevole incertezza. Usando materiali di controllo affidabili con valori target, è possibile riconoscere il reale bias del metodo, che è coperto dalla ampia incertezza del processo di misura. Quando sono usati materiali di controllo ad un livello di tracciabilità più elevato, il metodo dovrebbe essere ricalibrato secondo questo valore target e l'errore, una volta localizzato, andrebbe corretto. Se si conoscono tutte le fasi delle procedure di misura e di validazione è possibile assicurare la tracciabilità e l'applicabilità del principio della GUM. Una volta stimato il bias totale è possibile correggere tutte le misure eseguite.

7. *Il laboratorio deve mantenere le procedure di Controllo Interno di Qualità (CIQ) anche se applica la GUM.* Nonostante nel *position paper* presentato ad Anversa nel 2003¹⁵ era stato provocatoriamente ipotizzato che nel laboratorio clinico potesse essere scotomizzata l'esecuzione del CIQ, viene reiterato, analogamente a quanto previsto dalla GUM, che lo scopo del CIQ è quello di mantenere una prestazione analitica stabile con una probabilità di errore accettabile secondo le specifiche di qualità.

Con il progresso della accuratezza analitica degli esami di laboratorio, pur tra le numerose difficoltà che abbiamo riassunto, si sono rese sempre più necessarie "iniziative" anche nel campo della accuratezza diagnostica, cioè la capacità di un esame di identificare una patologia. Negli studi di accuratezza diagnostica, il risultato di un esame è confrontato con il metodo di riferimento in un gruppo di pazienti in cui è sospettata una patologia. Per accuratezza si intende il grado di concordanza tra gli esami studiati e lo standard di riferimento. La valutazione complessiva degli esami diagnostici è complessa ma si basa sui due pilastri della accuratezza analitica e della accuratezza diagnostica¹⁶. Nel 1996, un gruppo di laboratoristi ha iniziato a sviluppare una checklist per gli studi dell'accuratezza diagnostica; dopo una fase di revisione, questa lista di

controllo è stata pubblicata per la prima volta nel 2000 su *Clinical Chemistry* ed incorporata nelle istruzioni per gli autori della stessa rivista. A partire dal gennaio del 2003, una lista di controllo più generale, lo STARD, Standards for the Reporting of Diagnostic Accuracy studies, è stata pubblicata da numerosi ed importanti giornali di medicina generale e specialistica^{17,18}. È un documento, composto da una checklist di 25 item e da un albero decisionale per la conduzione di uno studio sull'accuratezza, ottenuto per consenso da esperti di varie discipline partendo da una revisione di 33 liste di controllo attinenti, selezionate su Medline, Embase, BIOSIS e banca dati Cochrane. Si sono ottenuti 75 punti, poi ridotti per consenso a 25 nella stesura finale. Lo STARD, che mantiene gli aspetti generali del CONSORT (CONSOLIDATED STANDARDS OF REPORTING TRIALS), il primo tentativo di standardizzazione e miglioramento della qualità degli articoli scientifici, ha due obiettivi: migliorare la qualità degli studi sull'accuratezza e renderli confrontabili. Numerosi punti della lista di controllo hanno lo scopo di assicurare che un articolo contenga una descrizione chiara dei criteri di inclusione dei pazienti, dei protocolli di analisi, dei criteri di positività adottati ed una relazione adeguata sui soggetti inseriti nello studio corredata dai risultati. Il documento, inoltre, presenta un diagramma di flusso che fornisce informazioni sulla modalità di reclutamento dei pazienti, sull'ordine di esecuzione degli esami, sul numero di pazienti sottoposti all'esame in valutazione e/o allo standard di riferimento¹⁹. Un risultato pratico del progetto è quello di consentire al lettore di valutare il bias (validità interna) dei risultati e la generalizzabilità (validità esterna)²⁰. È da condividere l'editoriale di McQueen che sottolinea come la ricerca nell'ambito dell'accuratezza analitica e dell'accuratezza diagnostica hanno in comune la necessità sempre maggiore di un metodo strutturato e di evidenze, problemi di precisione e di prossimità al valore vero (*trueness*) e la necessità di una definizione dello standard di riferimento contro cui la nuova procedura o il nuovo esame sono misurati. Se l'accuratezza analitica di un esame è migliorata, migliorerà anche l'accuratezza diagnostica, giustificando quindi l'aumento di costo? Il punto di vista che l'accuratezza analitica deve essere basata sulle necessità cliniche è davvero ragionevole, se le nostre opinioni sulle necessità cliniche sono limitate dalle limitazioni analitiche attuali? L'abilità nello sviluppare sinergie tra il miglioramento dell'accuratezza analitica e la produzione di buoni studi sull'accuratezza diagnostica potrà ridurre ulteriormente l'errore post-analitico¹⁶. Clinici e laboratoristi potranno/dovranno collaborare sempre di più nella conduzione di studi appropriati dal punto di vista scientifico e clinico, che tengano conto della variabilità intra-individuale, che applichino correttamente la teoria e la pratica degli intervalli di riferimento e che possano costituire la base di studi validi di outcome e di costo-efficacia. L'accuratezza di molti esami continuerà ad essere impiegata non tanto nella

Figura 2. Visione Nexus che descrive l'anello dell'informazione fornita dal laboratorio medico (Da riferimenti 21 e 22 modificati).



diagnosi quanto nel monitoraggio per la prognosi a breve o a lungo termine; la valutazione degli esami diagnostici, in questo ambito, offre nuove prospettive di ricercare nuove evidenze, a sostegno o in contraddizione con la lista STARD generica.

L'iniziativa STARD conferma quanto aveva suggerito il movimento della Evidence Based Laboratory Medicine, cioè che l'accuratezza diagnostica può essere espressa in molti modi: sensibilità-specificità, odds ratio diagnostici, quozienti di probabilità, aree sotto la Receiving Operating Curve (ROC). Anche se numerosi autori hanno segnalato che tali strumenti sono ancora poco usati, potremo diventare dei consulenti clinici efficaci solo educando noi stessi, i colleghi ed i clinici al loro impiego.

L'iniziativa STARD potrebbe consentire, come suggerito da McQueen, la congiunzione degli sforzi del laboratorio clinico verso la riduzione dell'errore pre-analitico, analitico e post-analitico con la richiesta del

la società e dei governi verso l'appropriatezza e l'economicità degli esami diagnostici¹⁶.

A questo riguardo appare suggestiva la visione Nexus descritta recentemente da Goldschmidt^{21,22}, che cerca di racchiudere non solo i concetti di tracciabilità metrologica, misura dell'incertezza e qualità totale ma anche quelli dell'anello *brain-to-brain* di Lundberg, della relazione cliente-fornitore di Truchaud e del modello della conoscenza di Weggenam (Figura 2). Secondo la visione Nexus, il paziente deve essere immerso in un ambiente diagnostico completamente digitalizzato, "interfacciato" in continuo con banche dati aggiornate, contenenti tutte le informazioni rilevanti in cui gli esperti "umani" agiscono solo da supervisori. Secondo il modello Nexus, l'errore totale non deve superare 1/4 della variabilità biologica intra-individuale e deve essere limitato alla variabilità analitica, mentre le altre fasi (richiesta del paziente, fase pre-pre analitica, fase pre-analitica, fase post-analitica e fase post-

post-analitica) devono essere esenti da errori. In futuro le responsabilità del laboratorio dovranno comprendere sempre di più un'attività di tipo consulenziale nel rispondere a quesiti clinici, nel contesto delle necessità specifiche del paziente. Per contesto si intende non solo che il laboratorio di qualità deve fornire una risposta corretta nel paziente corretto, ma anche che la risposta deve essere interpretata rispetto a valori di riferimento corretti; pertanto, secondo Goldschmidt, l'attività del laboratorio deve estendersi anche a contribuire alla cura corretta del paziente.

Bibliografia

1. Massi C. Laboratorio, un errore ogni 200 analisi. Il Messaggero; 26 agosto 2004.
2. Andersson J, Coucher Y, Kjer H, Linko S, Odlund BM, Volkert E. Implementation of traceability and uncertainty in in-vitro diagnostic products. *Accred Qual Assur* 2004; 9:47-51.
3. Fuentes-Arderiou X. Trueness and uncertainty. <http://www.westgard.com/guest15.htm> (data ultima consultazione: 10.10.2004).
4. International Organization for Standardization. Guide to the expression of uncertainty in measurement. Geneva: ISO; 1995. p. 101.
5. Krouwer JS. Point. Critique of the guide to the expression of uncertainty of measurement. Method of estimating and reporting uncertainty in diagnostic assays. *Clin Chem* 2003; 49:1818-21.
6. Kristiansen J. Counterpoint. The guide to the expression of uncertainty of measurement approach for estimating uncertainty: an appraisal. *Clin Chem* 2003; 49:1822-9.
7. Lequin RM. Guide to the expression of uncertainty of measurement: point/counterpoint. *Clin Chem* 2004; 50:977-8.
8. Hyltoft Petersen P. Is GUM injurious? Or just superfluous? <http://www.westgard.com/guest24.htm> (data ultima consultazione: 10.10.2004).
9. Goldschmidt H, Libeer JC, De Bievre P, Schimmel H, Hyltoft Petersen P. How far can the concepts of traceability and GUM/VIM can be applied to measurement results in laboratory medicine. *Accred Qual Assur* 2004; 9:125-7.
10. Goldschmidt H. Targets and target values in laboratory medicine. Conference proceedings quality in the spotlight. Antwerp, Belgium, 2004.
11. Hyltoft Petersen P, Fraser GC, Kallner A, Kenny D. Strategies to set global analytical quality specifications in laboratory medicine. *Scand J Clin Lab Invest* 1999; 59:475-585.
12. Ricos C, Garcia-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.
13. Stroobants AK, Goldschmidt H, 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.
14. Directive 98/79/EC of the European Parliament and of the Council of 27 October 1998 on *in vitro* diagnostic medical devices. *Official Journal of the European Communities* 1998; 331:1-37.
15. Hyltoft Petersen P, Goldschmidt H, Libeer JC, De Bievre P, Schimmel H. Can GUM/VIM be applied in laboratory. Conference Proceedings Quality in the spotlight. Antwerp, Belgium, 2003.
16. McQueen MJ. The STARD initiative: a possible link to diagnostic accuracy and reduction in medical error. *Ann Clin Biochem* 2003; 40:307-8.
17. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, et al. L'iniziativa STARD per la produzione di studi completi ed accurati di accuratezza diagnostica. *Riv Med Lab - JLM* 2003; 4:74-9.
18. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, et al. L'iniziativa STARD per la produzione di studi di accuratezza diagnostica: spiegazione e commenti. *Riv Med Lab - JLM* 2003; 4:80-93.
19. Giavarina D. Dall'accuratezza all'appropriatezza: il documento STARD. *Riv Med Lab - JLM* 2004; 5:143-6.
20. Bruns DE. The STARD initiative and the reporting of studies of diagnostic accuracy. *Clin Chem* 2003; 49:19-20.
21. Goldschmidt HMJ. The Nexus vision: an alternative to the reference value concept. *Clin Chem Lab Med* 2004; 42:868-73.
22. Goldschmidt HMJ. The Nexus vision. <http://www.qualityspotlight.com/pages/631052/index.htm> (data ultima consultazione: 10.10.2004)