

Le specifiche di qualità*

Callum G. Fraser

Ninewells Hospital and Medical School, Dundee Scotland

***Traduzione a cura di Romolo M. Dorizzi (Verona),
Elisa Esposito (Palermo), Italo Menozzi (Palermo)**

Il capitolo è stato tradotto con il permesso della AACC.

L'AACC non è responsabile dell'accuratezza della traduzione.

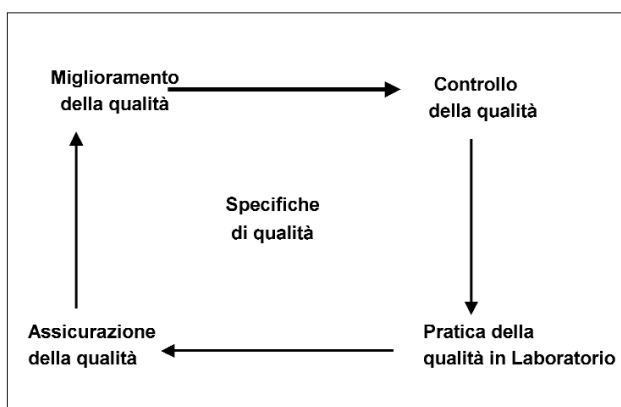
*Le opinioni espresse nel volume sono dell'autore e non rappresentano necessariamente
quelle dell'AACC. Tradotto da Fraser C, Biological Variation:*

*From Principles to Practice. Washington, DC: AACC Press 2001, con il permesso dell'editore.
Copyright 2001, The American Association for Clinical Chemistry*

La gestione moderna della qualità comporta molto più del semplice controllo statistico di qualità effettuato ogni giorno. Deve comprendere gli elementi essenziali della buona pratica di laboratorio, della sicurezza, del miglioramento e della pianificazione della qualità. Questi elementi rappresentano gli elementi base della gestione della qualità totale nella medicina di laboratorio.

Tutte le definizioni della qualità, e ve ne sono molte, possono essere interpretate nel nostro ambito come *la creazione di quelle condizioni per le quali la qualità di tutti gli esami eseguiti nella medicina di laboratorio possa aiutare i clinici nella pratica della buona medicina*. Di conseguenza, prima di poter controllare, praticare, assicurare o promuovere la qualità in laboratorio, dobbiamo conoscere esattamente quale livello di qualità è necessario ad assicurare un processo decisionale clinico soddisfacente. Pertanto, specificare la qualità richiesta è un prerequisito necessario all'istituzione della gestione della qualità (Figura 2.1).

Figura 2.1. Il ruolo centrale delle specifiche di qualità nella gestione della qualità.



Definizione delle specifiche di qualità

Il livello delle prestazioni richiesto per facilitare il processo decisionale clinico è stato chiamato in molti modi. Quello maggiormente in uso attualmente è *specifiche di qualità*. Altri termini sono: *obiettivi di qualità, standard di qualità, standard desiderabili, obiettivi analitici e obiettivi di performance analitica*.

Se chiedeste alle molte persone che partecipano alla produzione dei risultati di un esame e a chi è coinvolto nella richiesta degli esami di definire un buon esame di laboratorio, ognuno di essi darebbe probabilmente una risposta differente. Ad esempio:

- il direttore di laboratorio potrebbe rispondere “un esame che fornisce sempre buoni risultati nelle valutazioni esterne di qualità (PT e EQAS) e ci permette di conservare il nostro accreditamento”;
- il responsabile del laboratorio potrebbe rispondere “un esame poco costoso e facile da eseguire da personale relativamente poco specializzato (e pagato poco)”;
- il tecnico potrebbe rispondere “un esame che non fallisce mai il controllo interno di qualità”;
- il clinico del pronto soccorso potrebbe rispondere “un esame che può essere eseguito rapidamente al letto del malato e su sangue intero”;
- il medico universitario potrebbe rispondere “un esame con sensibilità, specificità e valore predittivo elevati”;
- il pediatra potrebbe rispondere “un esame che richiede un volume di campione molto esiguo”.

Queste risposte ipotetiche riflettono il fatto che ogni esame di laboratorio possiede molti attributi differenti, meglio denominati come *caratteristiche di prestazione*. Ogni metodo può essere descritto in

maniera completa nei termini delle sue caratteristiche di prestazione, che rientrano in due categorie:

- *caratteristiche di praticabilità*, che riguardano i dettagli circa l'esecuzione di una procedura e comprendono molti aspetti quali, ad esempio, l'abilità richiesta, la velocità di esecuzione, il volume ed il tipo di campione richiesto per l'analisi;
- *caratteristiche di affidabilità*, che riguardano gli aspetti scientifici del metodo quali precisione, bias, limite di rilevabilità e intervallo di misura.

Idealmente le specifiche di qualità dovrebbero essere disponibili per ognuna delle caratteristiche di prestazione delle procedure di laboratorio, in particolare per quelle di affidabilità e, specialmente, per precisione e bias. Per implementare una gestione appropriata del sistema di qualità in laboratorio, dobbiamo essere in grado di definire le specifiche di qualità per precisione e bias e, successivamente, per l'errore totale accettabile.

Uso delle specifiche di qualità

La necessità di specifiche di qualità obiettive nei numerosi aspetti relativi alla gestione della qualità in laboratorio, può essere bene illustrata riflettendo su come sono introdotti nel laboratorio clinico un nuovo sistema analitico, uno strumento o un nuovo metodo.

Questo processo comprende le seguenti fasi:

- documentazione dei requisiti;
- valutazione dei sistemi disponibili;
- preparazione delle specifiche;
- creazione di una lista sintetica dei requisiti per la valutazione;
- valutazione o validazione del metodo ed esame dei dati relativi alla valutazione;
- istituzione di un sistema di controllo di qualità interno pianificato;
- adesione ad un programma di valutazione esterna di qualità (PT o EQAS) appropriato.

Documentazione dei requisiti. E' essenziale definire delle specifiche di qualità obiettive fin dall'inizio del processo. Questa prima tappa, nell'introduzione di ogni nuova tecnologia, deve essere eseguita con molta attenzione e cautela. Dobbiamo documentare dettagliatamente le caratteristiche di prestazione desiderabile, per quanto riguarda sia la praticabilità sia l'affidabilità. Dobbiamo definire il repertorio degli esami: il tipo di campione (siero, plasma, liquido cefalorachidiano, urine, fluidi); il volume del campione (adulti, bambini, neonati); il tempo richiesto per gli esami in STAT e in routine; il principio della metodologia; il confezionamento dei reagenti; l'assegnazione dei valori ai calibratori, la frequenza e stabilità della calibrazione; il numero dei campioni e l'ampiezza delle regole di controllo di qualità che sono

implementate sugli strumenti. Dobbiamo definire gli spazi (con una pianta topografica) ed i servizi (elettricità, acqua, luce, cavi) che sono a nostra disposizione. È necessario conoscere anche le risorse economiche disponibili, attualmente ed in futuro. In questa fase, è fondamentale definire la qualità che vogliamo ottenere per quanto riguarda precisione, bias ed errore totale; inoltre dobbiamo definire il limite di rilevabilità, l'intervallo di misura, le interferenze, la specificità ed il carry-over ("trascinamento").

Valutazione dei sistemi possibili. Una volta definito esattamente quanto desideriamo, possiamo valutare quanto è disponibile per soddisfare i nostri bisogni. Possiamo consultare giornali in cui gli articoli sono sottoposti a revisione tra pari, i giornali commerciali e gli articoli sui giornali delle aziende commerciali. Possiamo valutare il materiale promozionale delle aziende e partecipare ai loro seminari o ai loro workshop, soprattutto nel corso di convegni. Possiamo visitare altri laboratori e discutere vantaggi e svantaggi delle soluzioni trovate dai colleghi. Possiamo studiare la gran mole di informazione ricavabile dai rapporti delle valutazioni esterne di qualità. Sulla base delle nostre specifiche di qualità, prestabilite, possiamo poi confrontare le nostre specifiche desiderabili con quello che è tecnicamente e metodologicamente possibile ottenere.

Scrivere delle specifiche. Una volta valutato quanto è disponibile, possiamo fare un passo indietro e modificare la nostra definizione di quanto è necessario. Dovremmo quindi preparare una lista dettagliata delle caratteristiche indispensabili e di quelle desiderabili, da poter usare nella preparazione di un capitolato da presentare ai potenziali fornitori. Le specifiche ed il capitolato devono contenere specifiche di qualità numeriche per il maggior numero possibile di caratteristiche di prestazione. Dobbiamo fare questo, almeno in parte, per ricordare ai produttori che le caratteristiche di affidabilità dei metodi influenzano veramente il processo decisionale clinico e rappresentano, ancora, degli aspetti importanti per il laboratorio.

Creazione di una lista breve. Una volta che le ditte produttrici ed i fornitori hanno risposto alle specifiche richieste sul capitolato, si crea una breve lista delle possibili soluzioni per il laboratorio. Quindi si confrontano le prestazioni dichiarate dalle ditte per ciascuna delle caratteristiche di affidabilità con le specifiche di qualità predeterminate.

Analisi della procedura di valutazione dei dati. I sistemi analitici o gli strumenti candidati spesso vengono valutati brevemente oppure sono esaminati dettagliatamente prima dell'acquisto o del contratto di affitto e, comunque, sempre prima dell'introduzione in servizio. Sono stati pubblicati molti protocolli di ottima qualità che mostrano nei dettagli co-

me effettuare una valutazione o una validazione di un metodo e producono una grande quantità di dati significativi sulle caratteristiche di prestazione. Questi dati devono essere confrontati con le specifiche di qualità desiderate, per poter esprimere giudizi motivati sulla loro accettabilità (Questa procedura sarà discussa in seguito in questo capitolo).

Attivazione del sistema di controllo interno di qualità. Quando si introducono in servizio dei sistemi analitici o degli strumenti, si attiva un buon sistema di controllo di qualità e si introducono contemporaneamente tutti gli altri aspetti relativi alla gestione di qualità. La pianificazione della qualità è essenziale per decidere quanti controlli analizzare e quali regole di controllo di qualità applicare per l'accettazione o la non accettazione dei dati, e tutto questo non può essere fatto senza un uso dettagliato delle specifiche di qualità. (Queste procedure esulano dallo scopo di questo libro, ma sono state trattate dettagliatamente in molte pubblicazioni recenti).

Adesione a programmi di valutazione esterna di qualità (PT o EQAS). E' frequente, ed in alcuni casi obbligatoria per i laboratori, la partecipazione a programmi PT o EQAS per quanti più analiti è possibile. I migliori programmi usano, in maniera obiettiva, specifiche di qualità per generare i limiti fissi, in relazione ai quali è valutata l'accettabilità dei risultati. La necessità di utilizzare specifiche di qualità obiettive nella valutazione dei metodi e nel controllo di qualità è ben documentata. Ad esempio, nel 1999, uno dei principali giornali di medicina di laboratorio, *Clinical Chemistry*, dichiarò nelle istruzioni per gli autori che "i risultati ottenuti relativamente alle caratteristiche di prestazione devono essere confrontati obiettivamente con specifiche di qualità ben documentate: i dati pubblicati sullo stato dell'arte, la prestazione richiesta da organismi regolatori come il CLIA '88 o le raccomandazioni documentate da gruppi di esperti". Anche la National Committee for Clinical Laboratory Standards (Commissione Nazionale per gli Standard di Laboratorio NCCLS) ha recentemente aggiornato le sue linee guida sugli aspetti statistici del controllo di qualità per coloro che operano negli Stati Uniti. La revisione di tali linee guida comprende informazioni su come pianificare procedure statistiche del controllo di qualità ed il primo requisito è rappresentato dalla definizione delle specifiche di qualità.

Problemi relativi alla elaborazione delle specifiche di qualità

La pianificazione della qualità ha rivoluzionato i sistemi di controllo interno di qualità. In ogni modo, secondo alcuni, è troppo difficile definire le specifiche di qualità nel processo di pianificazione della

qualità ed è preferibile aderire alle tradizionali procedure di controllo di tipo statistico. Altri autori aggiungono ulteriori obiezioni all'uso di specifiche numeriche di qualità, di questo tipo:

- le numerose raccomandazioni pubblicate su libri, riviste e giornali in tutte le parti del mondo, rendono difficile, per chi non è esperto, decidere quali modelli siano da ritenere buoni e quali, invece, mostrino dei problemi, rendendo impegnativa la selezione delle specifiche di qualità più appropriate per la pianificazione della qualità;
- i risultati degli esami vengono utilizzati in una gran varietà di situazioni cliniche, incluse la ricerca, la didattica e la formazione, il monitoraggio, la diagnosi, lo screening e il case-finding (accertamenti di approfondimento). Può non esistere un singolo gruppo di specifiche di qualità che rendono ciascun metodo adatto a tutti gli scopi clinici;
- col passare del tempo, continuano ed essere pubblicate nuove raccomandazioni, persino da parte degli esperti che sembrano cambiare le loro idee e le loro raccomandazioni. Questo potrebbe suggerire come non vi sia, in realtà, un consenso univoco da parte dei professionisti sul modo migliore di definire delle specifiche di qualità;
- secondo alcuni non esiste nessuna prova che i pazienti (o i medici) siano stati danneggiati dai livelli di prestazione delle metodologie e tecnologie attuali; essi dubitano che sia necessario cambiare ciò che, per anni, si è dimostrato utile;
- dove esiste una legislazione che impone una regolamentazione attraverso programmi tipo PT, piuttosto che programmi di tipo educativo (EQAS), come nel CLIA '88 negli Stati Uniti, gli sforzi del laboratorio potrebbero essere diretti principalmente a soddisfare gli standard richiesti per la certificazione; i limiti prestabiliti nel PT diventano, in pratica, le specifiche di qualità applicate;
- sembra che i produttori di sistemi analitici per il laboratorio non diano grande considerazione a specifiche professionali obiettive, sia nella fase di sviluppo che di marketing delle tecnologie. Sembra piuttosto, si considerino lo stato dell'arte e quanto è realizzabile tecnicamente ad un costo ragionevole.

A fronte di queste difficoltà di cui si è detto, le specifiche di qualità sono il punto cruciale della pianificazione e della gestione della qualità. La conoscenza delle procedure con cui esse vengono create ed applicate è di vitale importanza per la funzionalità del moderno laboratorio clinico.

La gerarchia dei modelli relativi alla costruzione di specifiche di qualità

E' stato scritto molto sulla definizione delle specifiche di qualità: articoli originali, rassegne e volumi di tipo generale di medicina di laboratorio. Inoltre

sono state organizzate conferenze specifiche per discutere questo argomento. Sembra, quindi, avere un certo fondamento uno degli argomenti contrapposti alla definizione di specifiche di qualità; la pubblicazione di numerose raccomandazioni rende, infatti non facile, per chi non è esperto, decidere quali modelli siano validi e quali presentano dei problemi.

E' stata organizzata, a tal proposito, una conferenza a Stoccolma nell'aprile del 1999, sponsorizzata dalla Unione Internazionale di Chimica Pura e Applicata (IUPAC), dalla Federazione Internazionale di Chimica Clinica e Medicina di Laboratorio (IFCC) e dalla Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO), per discutere se possa essere raggiunto un consenso sulle strategie globali per definire le specifiche di qualità in medicina di laboratorio, a prescindere dal fatto che un laboratorio di analisi sia grande o piccolo, privato o pubblico, in attività o in corso di installazione. Sono stati invitati a presentare relazioni autori provenienti da 23 paesi, che avevano pubblicato articoli originali su modelli per la definizione delle specifiche di qualità.

La conferenza ha raggiunto il suo obiettivo: gli articoli ed il documento di consenso sono stati pubblicati in un volume speciale di *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. Il documento di consenso ha organizzato i modelli possibili in una struttura di tipo gerarchico (tabella 2.1).

La gerarchia si basava sulle proposte di un precedente editoriale di *Clinical Chemistry*; i modelli più in alto nella gerarchia erano da preferirsi a quelli più in basso e veniva raccomandato di utilizzare modelli appropriati per particolari scopi clinici. Comunque, queste raccomandazioni non sono da considerarsi come definitive in quanto esse potrebbero comprendere, nel corso del tempo e previa accettazione da parte dei professionisti, modelli nuovi e migliori.

Una delle difficoltà nel confrontare le specifiche di qualità proposte nella scala gerarchica è dovuto al fatto che esse sono presentate in formati piuttosto differenti (questo è vero anche per le precedenti pubblicazioni sull'argomento). Alcune specifiche si riferiscono alla precisione, altre al bias, altre ancora all'errore totale accettabile.

Le specifiche di qualità per l'errore totale accettabile definiscono criteri di accettabilità in relazione agli effetti combinati di variabilità casuale e sistematica. Secondo il parere di molti, i clinici pensano in termini di errore totale; i concetti relativi alla pianificazione della qualità richiedono l'uso di specifiche di qualità che si riferiscono all'errore totale; i limiti fissi impiegati nel PT e nell'EQAS, sono definiti come specifiche di qualità per l'errore accettabile totale. Pertanto è di vitale importanza esaminare come calcolare l'errore totale, prima di prendere in considerazione la gerarchia relativa alla definizione delle specifiche di qualità ed il reale significato degli outcome di ogni modello proposto.

Concetto di errore totale

L'errore totale (ET) può essere calcolato in molti modi. Quello d'uso più comune consiste nel sommare, in maniera lineare, bias e precisione. Si noti che, in questi calcoli, viene usato il valore assoluto di bias; non importa, quindi, se il bias è positivo o negativo. Ancora la letteratura propone numerose raccomandazioni, tra cui:

- la somma di bias e due volte la precisione, ovvero $ET = bias + 2 DS$ (o CV);
- la somma di bias e tre volte la precisione, ovvero $ET = bias + 3 DS$ (o CV);
- la somma di bias e quattro volte la precisione, ovvero $ET = bias + 4 DS$ (o CV).

Comunque, gran parte della letteratura di base sulla teoria e sulla pratica della pianificazione della qualità utilizza, per ricavare l'errore totale accettabile (ET_a), la seguente formula:

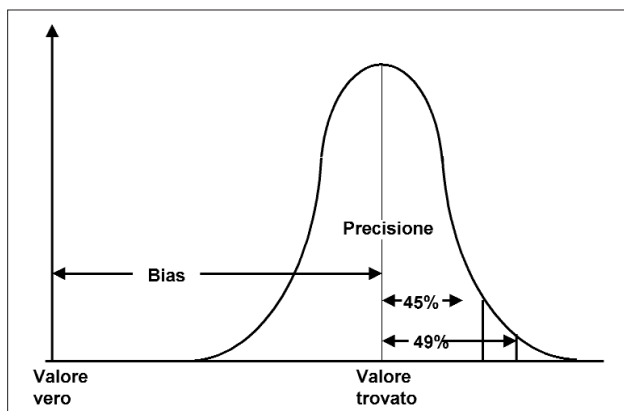
- la somma di bias e 1,65 volte la precisione, ovvero $ET_a = bias + 1,65 DS$ (o CV). (La base su cui si fonda questa formula è mostrata nella figura 2.2).

La DS si usa quando si lavora nelle stesse unità utilizzate per il referto, mentre il CV si usa quando le variazioni e gli errori sono considerati in termini di percentuale, poiché, come è noto, $CV = (DS/media) * 100$.

La formula utilizzata in questa sede per l'errore totale accettabile deriva da quanto segue. Di solito lavoriamo al 95% di probabilità, che consente il 5% di errore. Come mostrato nella figura, i valori che vogliamo escludere sono solamente quelli relativi ad un lato della distribuzione. Così sono esclusi il 5% di valori all'estremità superiore ed inferiore; il 10% in totale. Comprendendo solo il 90% della distribuzione, il fattore di moltiplicazione da utilizzare è 1.65. Questi fattori numerici sono noti come coefficienti Z ed il loro uso sarà esaminato in seguito.

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

Tabella 2.1. Gerarchia delle strategie per definire le specifiche di qualità

Figura 2.2. Il concetto di Errore totale.

La formula per l'errore totale accettabile diventa quindi:

errore totale accettabile = bias + Z * precisione, ovvero:

errore totale accettabile = bias + 1,65 * precisione al 95% di probabilità, ovvero

$$ET_a = B_A + 1,65 CV_A$$

Strategie di definizione delle specifiche di qualità

Non tutte le strategie per la definizione delle specifiche di qualità sono incluse nella gerarchia, in quanto alcuni modelli descritti in letteratura, specialmente nei trattati, presentano molti svantaggi e sono considerati obsoleti.

I modelli disponibili ritenuti, ancora, di qualche rilievo dai professionisti del laboratorio clinico sono disposti gerarchicamente nella tabella 2.1. Comunque, l'inclusione di ogni strategia particolare non significa che non presenti svantaggi. Le basi dei modelli ed i loro vantaggi e svantaggi sono l'argomento di questa sezione.

Specifiche di qualità in specifiche situazioni cliniche. Idealmente le specifiche di qualità si dovrebbero ricavare valutando in modo numerico gli effetti delle prestazioni analitiche su specifiche decisioni cliniche. Così possiamo ricavare, esame per esame e situazione clinica per situazione clinica, le specifiche di qualità correlate direttamente agli outcome clinici. Non ci sorprende che tale approccio si trovi in cima alla gerarchia. Sfortunatamente, esso risulta molto difficile ed i calcoli sono stati eseguiti solo per alcuni analiti ed in un numero limitato di situazioni cliniche.

In questa sede adatteremo un modello esaminato da Per Hyltoft Petersen e collaboratori, in Scandinavia. Consideriamo l'esempio teorico l'uso del colesterolo sierico come esame di screening (anche se questo presenta vantaggi e svantaggi) e facciamo l'ipotesi che nella popolazione abbia la distribuzione mostrata nella parte superiore della figura 2.3. Abbiamo

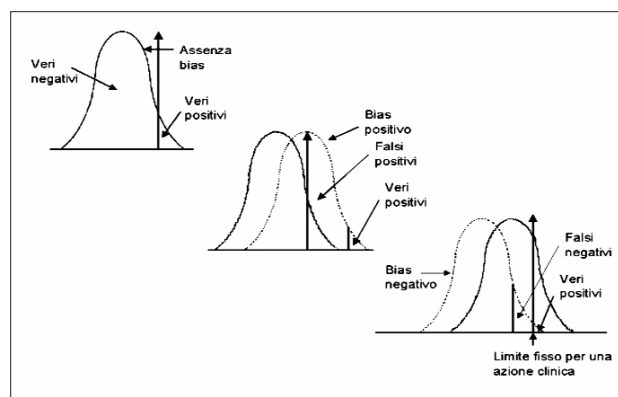
ipotizzato che il colesterolo sierico mostri una distribuzione gaussiana e che esista un ampio accordo circa una determinata concentrazione cui corrisponde un'azione clinica.

Se il bias analitico del laboratorio è positivo, la curva si sposterà a destra, come mostrato al centro della figura 2.3. Un numero maggiore di soggetti si troverà oltre il limite di riferimento scelto per la decisione clinica, comprendendo quanti hanno valori di colesterolo realmente superiori al limite prestabilito e quanti mostrano valori elevati, solo a causa del bias analitico positivo. Di conseguenza si avranno dei risultati "falsi positivi".

Così, le stesse caratteristiche di prestazione dell'analisi influenzano l'outcome clinico. Ad esempio, una

Figura 2.3. Effetti del Bias sugli outcome nell'utilizzo del dosaggio del colesterolo sierico.

(Hyltoft Petersen P, Horder M. Influence of analytical quality on test results. Scand. J. Clin. Lab. Invest 1992;52 (Suppl 208): 65-87, modificata).



linea guida condivisa che raccomanda di trattare tutti quelli che presentano valori di colesterolo superiori al limite prefissato – e questo potrebbe comprendere consigli dietetici seguiti da una valutazione medica, terapia farmacologica, esecuzione di ulteriori esami di laboratorio e monitoraggio o la semplice ripetizione dell'esame – ha come conseguenza un impiego di risorse sanitarie, superiore a quanto necessario o conveniente. Una percentuale della popolazione, maggiore rispetto a quella attesa, sarebbe classificata come a "rischio elevato", in parte per errore dovuto al bias analitico.

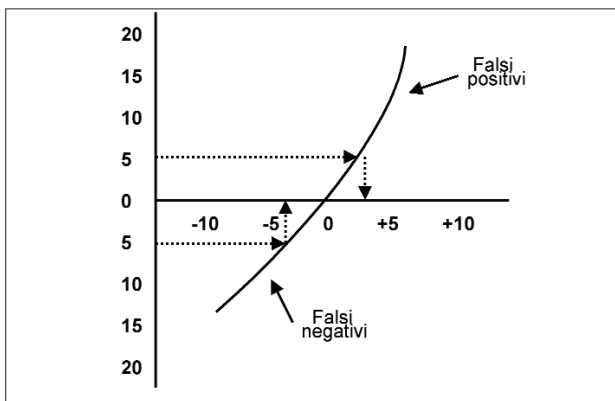
Di contro, se il bias del laboratorio è negativo, la curva si sposterà a sinistra. I risultati sono mostrati nella Figura 2.3 in basso. Così, alcuni individui con concentrazioni di colesterolo superiori ai limiti fissati per un'azione clinica, risulterebbero con valori bassi a causa del bias; di conseguenza si avrebbe un aumento del numero di "falsi negativi". Questo porterebbe ad un risparmio, a breve termine, sull'esecuzione di ulteriori esami e sull'uso di farmaci, ma potenzialmente si avrebbe un aumento dei costi a lungo termine, dal momento che una parte della popolazione non individuata dall'esame potrebbe soccombere per una prematura malattia coronarica.

Gli effetti dei bias positivo e negativo sulla frazione di popolazione a rischio elevato possono essere facilmente ricavati dalla conoscenza dei semplici presupposti matematici relativi alla distribuzione gaussiana: calcolando, cioè, la percentuale di individui che si trovano al di qua e al di là del limite prefissato per alcuni valori di bias. La relazione fra bias analitico ed aumento o diminuzione, in percentuale, della popolazione a rischio elevato può essere calcolata e graficata come mostrato nella Figura 2.4.

Se potessimo definire le necessità cliniche in termini di percentuale di errore di classificazione accetta-

Figura 2.4. Relazione fra Bias positivo e negativo ed il numero di falsi positivi e negativi utilizzabile come metodo per generare specifiche di qualità.

(Hyltoft Petersen P, Horder M. Influence of analytical quality on test results. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1992;52 (Suppl 208): 65-87, modificata).



bile, potremmo facilmente interpolare – come specifica di qualità – il bias analitico accettabile. Così in questo esempio, se (ed è un grosso se) i clinici fossero d'accordo nel considerare accettabile un errore di classificazione della popolazione del 5%, potremmo permetterci un bias analitico intorno a $\pm 3-4\%$.

Si noti come questo tipo di approccio sia in grado di offrire una specifica di qualità per il bias. Calcoli simili, anche se più difficili, possono essere effettuati per esaminare gli effetti della precisione sugli outcome clinici. Comunque, come vedremo più avanti, il bias è la caratteristica di prestazione più importante quando si usano limiti prefissati per l'interpretazione di un esame.

L'identificazione di strategie cliniche chiare come questa è probabilmente il miglior approccio possibile per definire specifiche di qualità.

Comunque, uno degli svantaggi principali è dovuto al fatto che la maggior parte dei risultati di un esame è usata in varie situazioni cliniche; solo pochi di essi sono utilizzati in singole situazioni ben definite, con strategie mediche standardizzate e condivise, direttamente correlate al risultato dell'esame. Un altro svantaggio significativo è dato dal fatto che le specifiche di qualità calcolate, spesso, dipendono da ipotesi relative a come i clinici utilizzano in realtà i risultati numerici. Abbiamo tentato di chiedere ai clinici come interpretano gli esami utilizzati in situazioni

cliniche molto limitate - come il dosaggio dell'emoglobina A_{1C} nel monitoraggio del diabete – ma essi stessi non sembrano in grado, per volontà o incapacità, di definire esattamente, in termini specifici, come i risultati di un esame sono usati nella pratica clinica.

Specifiche di qualità basate sull'uso clinico generale dei risultati di un test. Sappiamo che i risultati degli esami del laboratorio clinico sono usati per molti scopi. I due principali ambiti clinici nei quali sono utilizzati i risultati di un esame - 1) monitoraggio di singoli pazienti e 2) diagnosi o case-finding (accertamenti di approfondimento), usando un intervallo di riferimento – mostrano come, probabilmente, sia più opportuno basare le specifiche di qualità generali sulle componenti della variabilità biologica, la cosiddetta variabilità intra- ed inter-individuale.

Il secondo tipo di approccio di questo gruppo (il secondo livello della gerarchia) si basa sulla tesi che si possano produrre specifiche di qualità generali su indicazioni del clinico. In passato, questo approccio è stato usato solo per pochi studi e, generalmente, piuttosto male. Comunque questo concetto sembra davvero valido: i clinici utilizzano i risultati dei nostri esami, dovrebbero, pertanto, essere in grado di dirci quale livello di qualità è richiesto. Così questa strategia potrebbe generare specifiche di qualità basate su necessità mediche percepite. Noi calcoliamo le specifiche di qualità basandoci sulle risposte dei clinici ad una serie di brevi casi descritti o simulati, o sulla interpretazione generale dei risultati di un esame. Segue un esempio.

Uomo di 63 anni, iperteso, con una concentrazione sierica di colesterolo di 6.60 mmol/L. Gli è stato consigliato di modificare il suo stile di vita, compresa la dieta. Lo rivedete dopo due mesi.

Quale concentrazione di colesterolo sierico vi indicherebbe che il paziente ha seguito i vostri consigli?

Il miglior approccio per una indagine sul comportamento dei clinici dovrebbe comprendere un certo numero di casi.

- In condizioni ideali, selezionate un singolo esame ed un singolo scenario clinico importante per i quali sono richieste specifiche di qualità.
- Selezionate un gruppo di clinici che usano in modo regolare questo tipo di analisi.
- Scrivete una serie di casi che descrivano situazioni cliniche comuni, relativamente ben definite, in cui l'analisi rappresenti una parte cruciale nella cura del paziente.
- Fate circolare un questionario o presentate dei casi clinici simulati nel corso di interviste al singolo clinico.

Il caso descrive un paziente con una condizione clinica ben definita. E' fornito un primo risultato per quel particolare paziente e, successivamente, è chie-

sto ai clinici di indicare il valore che considerano abbastanza differente dal primo, da far loro cambiare la decisione clinica. Il primo valore può essere all'interno o al di fuori dall'intervallo di riferimento convenzionale oppure basato sulla popolazione.

Calcolo delle specifiche di qualità per la precisione ricavato dalle risposte a casi clinici simulati. È facile eseguire i calcoli dettagliati richiesti per l'analisi dei dati (questi aspetti saranno discussi ulteriormente nel Capitolo 3). Poiché stiamo valutando le variazioni nel tempo riferite ad un singolo soggetto, in questa situazione la caratteristica di prestazione importante è la precisione, piuttosto che il bias, anche se può essere compreso quest'ultimo, come vedremo in seguito. Le fasi da seguire sono quelle applicate al precedente caso simulato del paziente di 63 anni e sono le seguenti.

Raccogliere le risposte.

- Calcolare la differenza tra 6.60 e le risposte.
- Calcolare la frequenza di distribuzione delle differenze.
- Calcolare la mediana, il 25° ed il 75° percentile delle differenze.
- Decidere sulla probabilità delle parole *indicherebbe* (usato nel caso simulato) e trovare il coefficiente Z appropriato (la relazione fra semantica, probabilità e coefficienti Z sarà discussa nel Capitolo 3°).
- Trovare la variabilità biologica intra-individuale del colesterolo ricavandola dalla letteratura, come indicato in maniera dettagliata nel Capitolo 1.
- Calcolare la prestazione analitica richiesta per prendere questa decisione clinica, al livello di probabilità desiderato.
- Usare la mediana, il 25° e il 75° percentile delle differenze per creare tre livelli di specifiche di qualità: *desiderabile, ottimale, minima*.

I clinici ci hanno indicato qual'è la differenza clinicamente significativa. A questo punto valutiamo la probabilità più appropriata alla semantica del quesito posto ai clinici, poiché termini differenti indicano diversi livelli di probabilità. Inoltre, poiché le differenze indicate come significative si basano sui risultati in serie di uno stesso soggetto, tali differenze comprendono la variabilità biologica. Deve essere considerata anche la variabilità biologica inter-individuale ricavata da tutta la letteratura.

Solitamente otteniamo una grande varietà di risposte, persino da un singolo analita in un singolo caso clinico. Comunemente è usata come specifica di qualità desiderabile la mediana delle risposte. Il 25° e il 75° percentile delle risposte possono essere definiti, rispettivamente, specifiche di qualità ottimale e minima. Queste specifiche di qualità riguardano generalmente la precisione desiderabile.

Studi sofisticati potrebbero assumere che la varia-

zione considerata interessante era dovuta all'errore totale, e separare le componenti di precisione e bias. (Questo aspetto sarà trattato nel Capitolo 3).

In passato la maggior parte degli studi basati su casi clinici simulati è stata condotta in maniera meno precisa, rispetto alla descrizione precedentemente fornita (presentavano difetti significativi sia nella progettazione sia nella esecuzione).

Tuttavia alcuni autori citano ancora, in maniera del tutto non corretta, le specifiche di qualità calcolate in quegli studi. Riteniamo che questo approccio possieda grandi potenzialità e speriamo che, in futuro, siano eseguiti altri studi, condotti in maniera appropriata. Recentemente uno studio norvegese molto interessante, condotto secondo l'impostazione ideale sopra riferita, ha utilizzato le opinioni di pazienti diabetici, in relazione al proprio auto-monitoraggio della glicemia. Questo studio potrebbe essere preso come modello per studi futuri.

Specifiche di qualità secondo le Raccomandazioni dei Professionisti. Un piccolo numero di gruppi internazionali e nazionali di professionisti ha proposto specifiche di qualità dettagliate. Alcune di queste riguardano la precisione, altre il bias, altre, infine, l'errore totale accettabile. Specifiche di qualità molto usate, basate su queste proposte, comprendono le seguenti:

- Il National Cholesterol Education Expert Panel statunitense ha pubblicato raccomandazioni riguardo la precisione, il bias e l'errore totale accettabile nell'analisi dei lipidi.
- L'American Diabetes Association ha documentato le specifiche di qualità per i sistemi di automonitoraggio del glucosio nel sangue e per l'analisi dell'emoglobina glicata.
- Negli Stati Uniti gruppi di esperti della National Academy of Clinical Biochemistry hanno proposto specifiche di qualità per il dosaggio degli ormoni tiroidei, per il monitoraggio dei farmaci e per gli esami usati nella diagnosi e nel monitoraggio del diabete mellito e della funzione epatica. È interessante il fatto che le linee guida sul dosaggio degli ormoni tiroidei sono in revisione e la nuova edizione suggerisce che le specifiche di qualità migliori per precisione, bias ed errore totale, sono quelle basate sulle componenti della variabilità biologica. Lo stesso è stato fatto per le linee guida relative al diabete e alla funzionalità epatica;
- un European Working Group ha proposto specifiche di qualità per la valutazione della precisione e del bias di sistemi analitici, basate ancora una volta sulle componenti della variabilità biologica;
- un altro European Working Group ha suggerito specifiche di qualità per i metodi di riferimento, per la validazione dei metodi di routine, e per assegnare i valori al materiale usato nei programmi di valutazione esterna di qualità (PT e EQAS),

basandole ancora una volta sulle componenti della variabilità biologica.

Queste specifiche di qualità si basano sulla notevole esperienza laboratoristica e clinica dei loro autori e, di solito, su un esame dettagliato delle evidenze disponibili. Gli utilizzatori delle specifiche possono valutare l'obiettività del processo usato per raggiungere le conclusioni, perché il metodo con cui sono state raggiunte le raccomandazioni è stato descritto in un articolo pubblicato.

Fasi della preparazione di un documento di consenso. Una strategia proposta (non tutte le fasi devono essere comprese) per ottenere linee guida per le specifiche di qualità, utilizzando le raccomandazioni degli esperti, è la seguente:

- Un gruppo di professionisti decide quali sono i bisogni e nomina un gruppo di esperti.
 - Gli esperti decidono qual è lo scopo della raccomandazione.
 - Il gruppo di professionisti concorda con tale scopo e approva il lavoro successivo.
 - Gli esperti scrivono le singole parti del documento.
 - Un gruppo di esperti esterni esamina le parti del documento.
 - Il documento è assemblato.
 - Il documento è presentato in una conferenza (e su internet) per commenti.
 - Il documento è modificato.
 - Il documento modificato è esaminato da un gruppo di esperti esterni.
 - Il documento riscritto è reso nuovamente disponibile su internet per una revisione.
 - Si tiene conto delle osservazioni appropriate.
 - E' preparato il documento finale.
 - Il documento finale è pubblicato integralmente nei giornali appropriati.
 - Un riassunto operativo è diffuso in modo ampio.
- Il documento è periodicamente sottoposto a revisione.

Meno usate sono quelle specifiche di qualità proposte in linee guida, pubblicate come "linee guida per la miglior pratica" oppure "per la buona pratica di laboratorio". Queste, spesso, sono prodotte o presentate nel corso di una singola conferenza di consenso senza una discussione significativa. Hanno un qualche merito in quanto, di solito, si basano sulle vaste conoscenze di un singolo esperto o di un gruppo di esperti di un singolo istituto. Comunque, spesso le linee guida sono soggettive e non si basano su modelli accettati, su nuovi approcci o su basi sperimentali. Queste specifiche di qualità si trovano ancora più in basso nella gerarchia rispetto alle proposte da parte di gruppi di esperti nazionali ed internazionali. Poiché le specifiche di qualità sono di tipo molto di-

verso - alcune forniscono separatamente dati sulla precisione, sul bias e sull'errore totale accettabile; altre solamente su una o due di queste caratteristiche - è necessaria una lettura attenta delle raccomandazioni, prima che tali specifiche siano applicate in modo inappropriato.

Specifiche di qualità basate sulla regolamentazione e sul Controllo di Qualità Esterno. Alcuni paesi hanno definito gli standard di prestazione analitica che i laboratori devono soddisfare al fine di essere considerati accettabili o, in alcuni casi, per raggiungere o mantenere lo stato di accreditamento. La legislazione statunitense CLIA'88 documenta l'errore totale accettabile, che è dato da precisione più bias, per un certo numero di analiti comuni. Alcuni di questi sono indicati nella Tabella 2.2. Una legislazione simile esiste in Germania, ma le specifiche di qualità sono molto diverse rispetto a quelle usate negli Stati Uniti (ad esempio la legge della Germania Federale richiede che la precisione (CV_A) sia $< 1/12$ dell'intervallo di riferimento).

Il vantaggio di questo tipo di strategia è che le specifiche di qualità CLIA'88 sono ben conosciute e comprese e ampiamente disponibili anche su internet (www.westgard.com/clia.htm). Lo svantaggio maggiore, invece, consiste nel fatto che i requisiti di qualità CLIA'88 sembrano essere basati su quanto è ottenibile piuttosto che su quanto è desiderabile. Inoltre, quando esiste una legge che impone degli standard "accettabili" di prestazione, il laboratorio può vedere il raggiungimento di questi come obiettivi desiderabili, piuttosto che un qualunque tipo diverso di specifiche di qualità. Gran parte della lette-

Analita	Prestazione Accettabile
ALT	Risultato Atteso \pm 20%
Albumina	Risultato Atteso \pm 10%
ALP	Risultato Atteso \pm 30%
Amilasi	Risultato Atteso \pm 30%
AST	Risultato Atteso \pm 20%
Bilirubina	Risultato Atteso \pm 0.4mg/dl o \pm 20%
Calcio	Risultato Atteso \pm 1.0 mg/dl
Cloro	Risultato Atteso \pm 5%
Colesterolo	Risultato Atteso \pm 10%
Colesterolo HDL	Risultato Atteso \pm 30%
CK	Risultato Atteso \pm 30%
Creatinina	Risultato Atteso \pm 0.3 mg/dl o \pm 15%
Glucosio	Risultato Atteso \pm 6 mg/dl o \pm 10%
Ferro	Risultato Atteso \pm 20%
LD	Risultato Atteso \pm 20%
Magnesio	Risultato Atteso \pm 25%
Potassio	Risultato Atteso \pm 0.5 mmol/L
Sodio	Risultato Atteso \pm 4 mmol/L
Proteine totali	Risultato Atteso \pm 10%
Trigliceridi	Risultato Atteso \pm 25%
Azoto ureico	Risultato Atteso \pm 2 mg/dl o \pm 9%
Ac.Urico	Risultato Atteso \pm 17%
Ematocrito	Risultato Atteso \pm 6%
Emoglobina	Risultato Atteso \pm 7%
Conta Leucociti	Risultato Atteso \pm 6%
Conta eritrociti	Risultato Atteso \pm 15%
Conta piastrine	Risultato Atteso \pm 25%
Fibrinogeno	Risultato Atteso \pm 20%
PTT	Risultato Atteso \pm 15%
PT	Risultato Atteso \pm 15%

Tabella 2.2. Esempi di Specifiche di Qualità del CLIA '88 relative ad una Prestazione accettabile.

ratura recente sulla pianificazione della qualità usa le specifiche del CLIA'88, relative all'errore totale accettabile, come base per il proprio modello.

I molti diversi EQAS, diffusi in tutto il mondo, usano tecniche differenti per giudicare l'accettabilità o altri criteri di qualità per valutare la prestazione dei partecipanti. Alcuni paesi analizzano i dati provenienti dai laboratori partecipanti, applicando la media di consenso generale o di gruppo per valutare il bias ed utilizzando il CV o la DS trovata, per creare una finestra di accettabilità, di solito 3DS o 3CV. Questo ha degli svantaggi significativi, perché la DS o il CV mostrano semplicemente quanto si può ottenere con la metodologia e la tecnologia corrente.

Fortunatamente, si assiste al fatto che sempre più laboratoristi usano come criteri di accettabilità dei limiti fissi, come quelli del CLIA'88, che indicano generalmente l'errore totale accettabile. Gli svantaggi maggiori, legati all'uso di questi limiti fissi degli EQAS come specifiche di qualità, è dato dal fatto che questi, sebbene basati su opinioni di esperti, tendono ad essere empirici. Differenti paesi usano limiti prefissati completamente diversi; questo dimostra che non sono del tutto obiettivi. Essi, inoltre, sono chiaramente molto influenzati da quanto è attualmente ottenibile con l'attuale tecnologia e metodologia, cioè dal cosiddetto "stato dell'arte".

A dispetto di queste difficoltà, lo stato dell'arte evidenziato dal PT o dall'EQAS è stato propugnato ampiamente, nel passato, come una delle specifiche di qualità, soprattutto se è utilizzata come bersaglio la prestazione ottenuta dai laboratori migliori, tipicamente il 20% migliore. Il concetto fondamentale è che se un laboratorio su cinque può raggiungere questo livello di qualità, allora esistono una tecnologia ed una metodologia tali da permettere a tutti i laboratori lo stesso livello di prestazione analitica.

Specifiche di qualità basate sullo stato dell'arte. I dati relativi a cosa è realmente ottenuto dal punto di vista analitico sono frequentemente disponibili presso gli organizzatori di PT ed EQAS. Se non è disponibile niente altro come specifica di qualità, potremmo utilizzare questo stato dell'arte che può essere raggiunto. Tuttavia le prestazioni analitiche documentate possono non riflettere realmente lo stato dell'arte, perché i campioni distribuiti ai laboratori partecipanti possono non comportarsi alla stessa maniera di quelli provenienti dai pazienti, a causa dell'effetto matrice. Inoltre il personale del laboratorio li può trattare con una attenzione particolare, per cercare di "migliorare" la loro prestazione. Lo stato dell'arte, documentato nei programmi di PT ed EQAS, varia nel tempo (non sempre verso il miglioramento) e la prestazione ottenuta può non essere assolutamente correlata alle necessità mediche reali. Si può avere un'idea sullo stato dell'arte leggendo gli articoli originali di metodologia esistenti nella letteratura più autorevole. Si deve sempre considerare

che la prestazione documentata nel laboratorio dell'autore o del revisore può essere la migliore possibile (lavorando in condizioni vicine a quelle ideali) e non quella ottenuta nella pratica di tutti i giorni. Inoltre la prestazione ottenuta analiticamente può non avere alcuna relazione con le necessità cliniche attuali.

Questi approcci, dunque, si collocano in basso nella scala gerarchica e certamente al di sotto delle specifiche di qualità basate sulla variabilità biologica.

Strategie per definire le specifiche di qualità basate sulla variabilità biologica

Tutte le strategie per definire le specifiche di qualità come precisione, bias ed errore totale accettabile nella medicina di laboratorio, hanno vantaggi e svantaggi. Il principio fondamentale, naturalmente, è che le specifiche di qualità dovrebbero essere:

- fermamente basate su requisiti medici;
- utilizzabili in tutti i laboratori, a prescindere dalle dimensioni, dalla tipologia e dalla sede;
- generate usando modelli di facile comprensione;
- accettate ampiamente come cogenti dai professionisti del settore.

Le specifiche di qualità basate sulla biologia sembrano rispondere a tutti questi criteri e saranno esaminate dettagliatamente in questa sezione.

Uso dei risultati di un esame di laboratorio. I risultati degli esami di laboratorio sono usati per molti scopi; noi li utilizziamo nell'ambito della didattica e della formazione, della ricerca e dello sviluppo di progetti che possono riguardare la ricerca di base o le applicazioni. Utilizziamo, inoltre, i risultati degli esami in clinica, principalmente in quattro situazioni differenti.

La *diagnosi* comporta un processo di identificazione della malattia investigando i sintomi e questo, solitamente, implica l'esecuzione di una serie di esami di laboratorio clinicamente rilevanti.

Il *case-finding* consiste nell'esecuzione di un pannello di indagini che solitamente comprendono esami di laboratorio, approfittando dell'accesso di un soggetto al sistema sanitario.

Lo *screening* consiste nell'identificazione di malattie o di deficit non ancora clinicamente evidenti e si effettua su una popolazione apparentemente sana.

Il *monitoraggio* consiste nell'esaminare i risultati di un esame di laboratorio nel corso del tempo. Tale periodo può essere breve (ad esempio durante un episodio acuto trattato in ospedale), a medio termine (ad esempio la misura dei marcatori tumorali per identificare una recidiva), a lungo termine (ad esempio il monitoraggio della glicemia nel diabete mellito).

Le specifiche di qualità riguardo precisione e bias dovrebbero assicurare il raggiungimento di questi

scopi clinici. Se possiamo sviluppare specifiche di qualità separate per precisione e bias, è facile calcolare quelle per l'errore totale accettabile.

Specifiche di qualità per la precisione: calcolo della variabilità totale. La variabilità casuale, o precisione, è definita come la ristrettezza dell'ambito dei risultati indipendenti di misure ottenuti in condizioni definite. In pratica, la precisione si misura ripetendo l'analisi dello stesso campione nel nostro programma di controllo interno di qualità.

Per rispondere alla domanda "quanto dovrebbe essere contenuta l'imprecisione?" dobbiamo chiederci: "quali effetti ha la precisione sui risultati di un esame e sulla decisione clinica?"

Prima di poter studiare questo aspetto dal punto di vista numerico, dobbiamo calcolare, dal punto di vista matematico ed in maniera più obiettiva, la variabilità totale. Due formule generali sono importanti in questo contesto.

Secondo la prima, se il risultato del test è calcolato per addizione o sottrazione, la varianza totale è la somma della varianze in termini di deviazioni standard, cioè se

$$C = A+B \text{ oppure } C = A-B,$$

e la misura di A e B ha una precisione analitica rispettivamente di DS_A e DS_B , allora

$$DS^2_C = DS^2_A + DS^2_B,$$

cosicché:

$$DS_C = (DS^2_A + DS^2_B)^{1/2}.$$

Un esempio potrebbe essere il calcolo del "gap anionico"

gap anionico = (sodio + potassio) – (cloro + bicarbonato)

Se la deviazione standard riferita all'analisi del sodio fosse di 1 mmol/L, quella del potassio di 0.1mmol/L, del cloro 1mmol/L e del bicarbonato 0.5 mmol/L, allora la DS del gap anionico sarebbe equivalente a

$$DS = (1^2+0.1^2+1^2+0.5^2)^{1/2} = (1+0.01+1+0.25)^{1/2} = 2.26^{1/2} = 1.5$$

Si noti che la DS risultante supera numericamente ciascuna delle DS componenti, ma non è il risultato di una semplice addizione matematica di tali componenti, poiché deve essere la somma delle varianze.

Quando tutti i componenti hanno la stessa media – e questa è una condizione molto importante – la DS può essere sostituita nella formula dal CV.

Inoltre, se la quantità è calcolata per moltiplicazione o divisione, la varianza totale è la somma delle va-

rianze, ma in termini di CV. Ad esempio, se

$$C = A*B \text{ oppure } C = A/B,$$

e le misure di A e B hanno rispettivamente una precisione analitica di CV_A e CV_B , allora

$$CV^2_C = CV^2_A + CV^2_B,$$

cosicché:

$$CV_C = (CV^2_A + CV^2_B)^{1/2}.$$

Come abbiamo discusso dettagliatamente nel primo capitolo, tutti gli analiti misurati nel laboratorio clinico variano intrinsecamente a causa di:

- variabilità pre-analitica;
- variabilità analitica;
- variabilità biologica intra-individuale.

Queste variabilità sono tutte casuali, per cui si può considerare una distribuzione gaussiana. Come abbiamo visto, la dispersione (ampiezza, dimensione) di una distribuzione gaussiana può essere descritta in termini di deviazioni standard (DS). In questa fase, per rendere l'analisi il più semplice possibile, considereremo trascurabile la variabilità pre-analitica – e vedremo in maniera dettagliata come ottenere questo nel Capitolo 3.

Indicando con DS_A la variabilità analitica e con DS_I la variabilità biologica intra-individuale, la variabilità totale (DS_T) può essere calcolata come segue:

$$DS^2_T = DS^2_A + DS^2_I,$$

cioè:

$$DS_T = (DS^2_A + DS^2_I)^{1/2}.$$

Se stimiamo CV_A allo stesso livello di CV_I , le medie dei valori saranno le stesse, per cui il calcolo della variabilità totale diventa:

$$CV^2_T = CV^2_A + CV^2_I,$$

o

$$CV_T = (CV^2_A + CV^2_I)^{1/2}.$$

L'effetto della precisione sulla variabilità del risultato di un esame. Noi refertiamo i risultati delle nostre analisi come un singolo numero, ma ciascun numero ha una sua variabilità intrinseca. Se ignoriamo quella pre-analitica, tale variabilità sarà dovuta a quella biologica intra-individuale e a quella analitica casuale – cioè precisione e variazione nel bias (dovute ad esempio a variazioni nella calibrazione) che di solito comprendiamo nella nostra stima di precisione e che dovremmo minimizzare quanto più possibile. Così, poiché ora sappiamo che si può considerare costante la variabilità biologica intra-indivi-

duale, la quantità di “rumore” analitico aggiunto al nostro “segnale” biologico dipende solo dalla precisione analitica.

Possiamo calcolare l'effetto della variazione di precisione sulla nostra variabilità intrinseca.

Noi sappiamo che

$$CV_T = (CV_A^2 + CV_I^2)^{1/2},$$

per cui, qualora la precisione analitica fosse esattamente della stessa dimensione della variabilità biologica intra-individuale, cioè se il segnale ed il rumore analitico sono esattamente uguali, si avrebbe $CV_A = CV_I$, e allora per semplice sostituzione nella formula:

$$CV_T = (CV_I^2 + CV_I^2)^{1/2} = (2 CV_I^2)^{1/2} = 1.414 CV_I$$

Questo significa che la variabilità intrinseca (dovuta alla biologia) è aumentata del 41.4% a causa della variabilità analitica. La variabilità vera del risultato del test è stata aumentata del 41.4% dall'analisi.

Analogamente, qualora la precisione fosse il doppio rispetto alla variabilità biologica intra-individuale,

$$CV_A = 2 CV_I$$

per cui:

$$CV_T = [(2 CV_I)^2 + CV_I^2]^{1/2} = (4 CV_I^2 + CV_I^2)^{1/2} = (5 CV_I^2)^{1/2} = 2.236 CV_I$$

Ciò significa che la variabilità intrinseca (dovuta alla biologia) è aumentata del 123.6% a causa della variabilità analitica.

La variabilità vera del risultato di un esame è stata aumentata del 123.6% a causa dell'analisi.

D'altra parte se la precisione fosse solo la metà della variabilità intra-individuale,

$$CV_A = 1/2 CV_I$$

per cui

$$CV_T = [(1/2 CV_I)^2 + CV_I^2]^{1/2} = (1/4 CV_I^2 + CV_I^2)^{1/2} = (5/4 CV_I^2)^{1/2} = 1.118 CV_I$$

Questo significa che la variabilità intrinseca (dovuta alla biologia) è aumentata del 11.8% a causa della variabilità analitica.

La variabilità vera del risultato di un esame è stata aumentata del 11.8% a causa dall'analisi.

Possiamo eseguire calcoli analoghi per valutare di quanto aumenti la variabilità vera di un risultato a causa dell'analisi, per un ampio intervallo di valori di precisione. Nella Tabella 2.3 sono mostrati questi valori.

La relazione fra la quantità della variabilità aggiunta alla variabilità vera del risultato e il rapporto CV_A/CV_I non è lineare. All'aumentare dell'imprecisione, il “rumore” analitico aggiunto al “segnale” biologico aumenta relativamente di più. Si noti co-

Rapporto fra precisione e variabilità biologica intra-individuale (CV_A/CV_I)	Quantità di variazione aggiunta alla variabilità vera del risultato di un esame (% di variazione vera)
0.25	3.1
0.50	11.8
0.75	25.0
1.00	41.4
1.50	80.3
1.73	100.0
2.00	123.6
2.50	169.3
3.00	216.2
4.00	312.3
5.00	409.9

Tabella 2.3. L'entità di variazione aggiunta alla variabilità vera di un esame, in relazione all'aumento dell'imprecisione rispetto alla variabilità biologica intra-individuale

me questo è particolarmente vero, specialmente se l'imprecisione è numericamente maggiore della variabilità biologica intra-individuale.

Effetto della imprecisione sulla variabilità di un risultato di colesterolo. L'aumento della imprecisione – vale a dire il deterioramento delle prestazioni di un esame – aumenta la variabilità dei risultati dell'esame. Inseriamo ora in un contesto clinico la teoria discussa. Un soggetto iperteso di 63 anni (il soggetto presentato precedentemente) ha una concentrazione sierica di colesterolo di 6.60 mmol/L; sappiamo che la variabilità biologica intra-individuale del colesterolo è del 6%, per cui la variabilità intrinseca del colesterolo sierico di quell'uomo è del 6% in termini di CV o di 0.40 mmol/L in termini di DS. Quindi, poiché sappiamo dalle caratteristiche della distribuzione gaussiana che:

- media \pm 1 DS comprende il 68.3% dei risultati;
- media \pm 2 DS comprende il 95.5% dei risultati;
- media \pm 3 DS comprende il 99.7% dei risultati.

Allora, da un punto di vista puramente biologico,

- vi sarà una probabilità del 68.3% che il risultato si trovi nell'ambito di 6.60 ± 0.40 mmol/L = 6.20-7.00 mmol/L;
- vi sarà una probabilità del 95.5% che il risultato si trovi nell'ambito di 6.60 ± 0.80 mmol/L = 5.80-7.40 mmol/L;
- vi sarà una probabilità del 99.7% che il risultato si trovi nell'ambito di 6.60 ± 1.20 mmol/L = 5.40-7.80 mmol/L.

Se la precisione analitica fosse del 3%, come raccomandato dal National Cholesterol Education Program statunitense, la variabilità totale sarebbe:

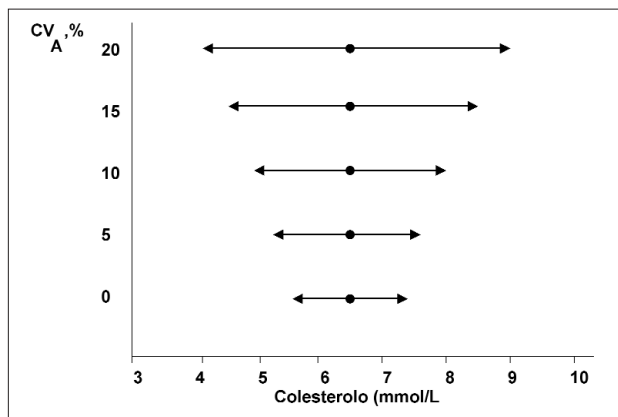
$CV_T = (CV_A^2 + CV_I^2)^{1/2} = (6^2 + 3^2)^{1/2} = 6.7\%$.
Pertanto, vi sarebbe una probabilità del 95.5% che il colesterolo possa trovarsi nell'ambito 6.60 ± 0.88 mmol/L = 5.72-7.48 mmol/L.

Se la precisione fosse del 5% vi sarebbe una probabilità del 95.5% che il colesterolo rientri nell'ambito 6.60 ± 1.03 mmol/L = 5.57-7.63 mmol/L.

Se la precisione fosse del 10%, vi sarebbe una probabilità del 95.5% che il colesterolo rientri nell'ambito 6.60 ± 1.54 mmol/L = 5.06-8.14 mmol/L.

L'ambito di dispersione al 95.5% di un singolo risultato di colesterolo, in seguito all'aumentare dell'imprecisione, è mostrato nella Figura 2.5. Si noti ancora una volta la natura non lineare dell'influenza di un deterioramento della precisione. Il diagramma non è un triangolo isoscele con i lati dritti; i lati ri-

Figura 2.5. Dispersione dei risultati (95.5%) per una colesterolemia sierica di 6.60 mmol/L a vari livelli di precisione analitica.



sultano concavi verso il centro. Una imprecisione sempre peggiore porta ad una dispersione sempre più ampia.

Abbiamo già visto che la variazione nel tempo dei risultati in serie di un singolo individuo è dovuta a variabilità pre-analitica, analitica (precisione e variazione nel bias) e variabilità biologica intra-individuale. Così, poiché gli errori si sommano, una precisione inferiore renderà più difficile il monitoraggio nel tempo, poiché ampie variazioni possono essere dovute semplicemente a variazioni analitiche piuttosto che ad un significativo vero miglioramento o peggioramento. Il "segnale" clinico è coperto dal "rumore" analitico. Questa influenza della imprecisione è di vitale importanza sull'interpretazione dei risultati in serie nel monitoraggio di un singolo paziente e sarà trattata dettagliatamente nel Capitolo 3. I valori di riferimento basati sulla popolazione (che saranno discussi in dettaglio nel Capitolo 4) sono usati molto frequentemente come supporto all'interpretazione. L'intervallo di riferimento è calcolato dai risultati ottenuti su campioni provenienti da individui di riferimento. Tutti questi risultati contengono una componente di variabilità dovuta all'imprecisione analitica.

Chiaramente i valori ottenuti usando un metodo poco preciso avranno un intervallo di riferimento più ampio, rispetto a quelli generati, per lo stesso analita, usando un metodo preciso. Questi intervalli di riferimento più ampi a causa della variabilità analitica

saranno di minore utilità clinica, perché gli individui saranno classificati più spesso non correttamente.

Specifiche di qualità per la precisione basate sulla variabilità biologica. Una bassa imprecisione riduce la variabilità intrinseca relativa ai risultati di ciascun esame individuale. (Vedremo, in seguito, come una bassa imprecisione porti ad una maggiore probabilità di significatività nelle variazioni dei risultati in serie di uno stesso individuo e ad intervalli di riferimento basati sulla popolazione più ristretti, migliorando l'accuratezza diagnostica).

Se sappiamo che l'imprecisione è bassa, possiamo analizzare un numero minore di controlli di qualità per ogni seduta analitica e/o possiamo usare regole di controllo di qualità meno rigorose. Aumenteremo, così, la probabilità di individuare errori e diminuiranno quella di un falso rigetto dei risultati. Questo è un concetto molto importante per la pianificazione della qualità.

Ma la domanda principale rimane: *quanto deve essere contenuta l'imprecisione, per ottenere un risultato sufficientemente buono?* Noi sappiamo che l'aumento della imprecisione aumenta la variabilità che si aggiunge alla variabilità del risultato di un esame. Abbiamo calcolato, ed in maniera dettagliata, che se il CV_A aumenta, aumenta la quantità di variabilità aggiunta e questo aumento non è semplicemente lineare.

Il concetto che la variabilità analitica dovrebbe essere minore di un mezzo della variabilità biologica intra-individuale non è nuovo, ed è stato sviluppato circa 30 anni fa. Abbiamo già calcolato che, se la variabilità analitica è meno di un mezzo della variabilità intra-individuale media, l'entità della variabilità aggiunta alla variabilità del risultato vero dell'esame è di circa il 10%. Solo il 10% di "rumore" analitico è quindi aggiunto al vero "segnale" biologico. Questa quantità di variabilità analitica aggiunta sembra sia ragionevole (sebbene si debba ammettere che si tratta di un giudizio piuttosto empirico) e ci porta ad ipotizzare che la migliore specifica di qualità per la precisione sia

precisione analitica < un mezzo della variabilità biologica intra-individuale, ovvero

$$CV_A < 0.50 CV_I$$

Questo modello si colloca molto in alto nella gerarchia delle specifiche di qualità, risultando secondo solo a quello basato sulla valutazione dell'effetto di una analisi sulla decisione clinica. In considerazione delle numerose difficoltà incontrate dall'approccio relativo all'analisi dell'outcome, le specifiche di qualità basate su componenti di variabilità biologica incontrano maggiori consensi e sono largamente utilizzate da molti anni. Il loro uso risulta facile poiché la stima della variabilità biologica intra-individuale è costante sia nel corso del tempo sia dal punto di

vista geografico. La facilità con cui si ottengono dati sulla variabilità biologica intra-individuale media semplifica il calcolo delle specifiche di qualità. Inoltre, molte specifiche di qualità proposte in linee guida internazionali e nazionali - che si trovano al terzo livello della gerarchia - si basano pure sulla variabilità biologica.

Questo concetto di base è stato ampliato: con l'aumentare della imprecisione analitica rispetto alla variabilità biologica intra-individuale, aumenta la variabilità del risultato di un esame.

Abbiamo mostrato, in precedenza, semplici calcoli che ci permettono di determinare che:

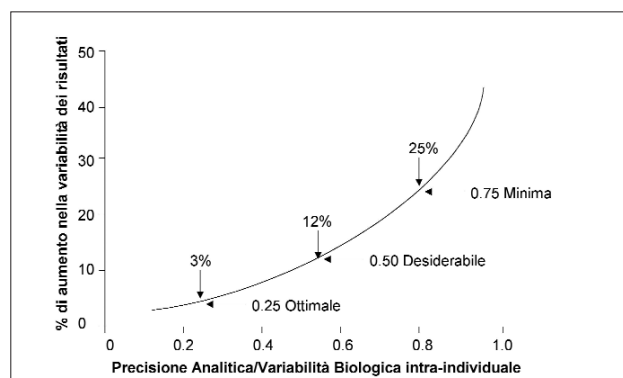
- quando $CV_A < 0.75 CV_I$, si aggiunge al massimo un 25% di variabilità alla variabilità del risultato di un esame;
- quando $CV_A < 0.50 CV_I$ si aggiunge non più del 12% di variabilità;
- quando $CV_A < 0.25 CV_I$, si aggiunge un massimo del 3% di variabilità.

Quindi è stato proposto, come mostrato nella figura 2.6, che:

- la *Prestazione Desiderabile* sia definita da

Figura 2.6. Specifiche di Qualità per la precisione e relativa variabilità aggiunta alla variabilità dei risultati di un esame, in funzione del rapporto fra precisione analitica e variabilità biologica intra-individuale.

(Fraser C.G., et al. Proposals for setting general goals solely based on biology: Ann Clin Biochem 1997; 34; 8-12, modificata).



$CV_A < 0.50 CV_I$. Le specifiche di qualità generate usando questa formula dovrebbero essere considerate quelle applicabili in generale. Questa è la specifica di qualità basata sulla variabilità biologica, nella sua versione originaria, più ampiamente accettata e usata più frequentemente, ma noi abbiamo suggerito che, per venire incontro alle esigenze di quegli analiti per i quali le specifiche generali di qualità appaiono troppo "ampie" o troppo "rigide":

- la *Prestazione Ottimale* sia definita da $CV_A < 0.25 CV_I$. Le specifiche più rigide generate dall'uso di questa formula, dovrebbero essere utilizzate per le analisi per le quali gli standard di prestazione desiderabile sono facilmente ottenibili con le attuali tecnologie e metodologie;

- la *Prestazione Minima* sia definita $CV_A < 0.75 CV_I$. Le specifiche di qualità meno severe che derivano dall'uso di questa formula, dovrebbero essere utilizzate per le analisi per le quali gli standard di prestazione desiderabile non sono ottenibili con le attuali tecnologie e metodologie.

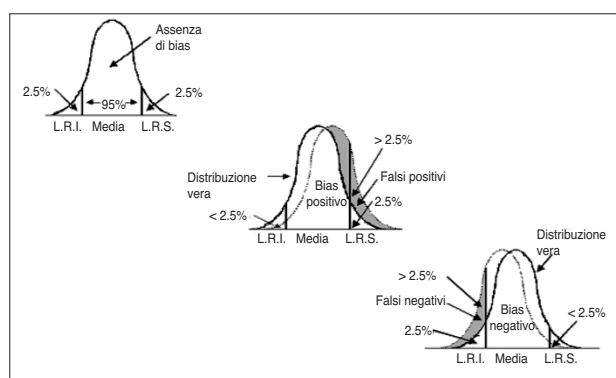
Le specifiche di qualità *desiderabile* relative alla precisione, per un'ampia serie di analiti, sono contenute nell'Appendice 2. La variabilità biologica di questi stessi analiti, è indicata nell'Appendice 1, può essere usata quando richiesto per calcolare le specifiche di qualità *ottimale* e *minima* relative alla precisione, e quando appropriato.

Influenza della prestazione sui valori di riferimento. Chiaramente, la dispersione dell'intervallo di riferimento dipenderà dalla precisione della procedura analitica; come abbiamo visto, peggiore è la precisione, più ampio è l'intervallo di riferimento. Possiamo calcolare tutto questo, molto facilmente, usando la somma delle varianze, come dimostrato precedentemente.

Comunque al bias è attribuita maggiore importanza: i limiti di riferimento dipenderanno molto dal bias analitico come è illustrato nella figura 2.7.

Il grafico in alto mostra una distribuzione Gaussiana senza errore sistematico. Per definizione - e secon-

Figura 2.7. Effetti del Bias sui valori di riferimento.



do l'attuale convenzione - i limiti di riferimento sono stabiliti in modo da assicurare che il 95% dei valori della popolazione rimangano all'interno dell'intervallo di riferimento. Così il 2.5% del gruppo avrà valori al di sopra del limite superiore di riferimento ed il 2.5% avrà valori al di sotto del limite inferiore di riferimento.

Se il metodo ha un bias positivo, la curva si sposterà a destra, come mostrato nel grafico centrale; più del 2.5% del gruppo avrà valori al di sopra del limite superiore di riferimento e meno del 2.5% avrà valori al di sotto del limite inferiore di riferimento. E' importante notare come, a causa della distribuzione a forma di campana, l'aumento del 2.5% della distribuzione di valori che si collocano al di sopra del limite superiore di riferimento sarà maggiore rispetto

alla diminuzione che si verifica per quel 2.5% della distribuzione di valori al di sotto del limite inferiore di riferimento.

Un altro modo di pensare all'effetto di questo bias positivo è che ci saranno più falsi positivi che falsi negativi clinici. Il risultato finale importante è che più del 5% della popolazione sarà classificata come "anormale" – più del 5% desiderato avrà valori al di fuori dell'intervallo di riferimento.

Analogamente, se un metodo ha un bias negativo, la curva si sposterà a sinistra; più del 2.5% del gruppo avrà valori inferiori al limite inferiore di riferimento e meno del 2.5% del gruppo avrà valori al di sopra del limite superiore. E' altrettanto importante notare che, a causa di distribuzione a forma di campana, la diminuzione relativa al 2.5% della distribuzione di valori al di sotto del limite inferiore di riferimento sarà maggiore, rispetto all'aumento che si verifica per il 2.5% della distribuzione di valori più elevati del limite superiore di riferimento.

Un altro modo di valutare l'effetto di un bias negativo è che vi sarà un numero maggiore di risultati errati nei valori oltre il limite inferiore di riferimento, rispetto ai valori che rientrano all'interno del limite superiore. Ancora una volta il risultato sarà che più del 5% della popolazione sarà classificata come "anormale" e che più del 5% avrà valori al di fuori dell'intervallo di riferimento.

Specifiche di qualità per il bias basate sulla variabilità biologica. Un bias positivo aumenta la percentuale dei risultati che superano il limite superiore di riferimento e diminuisce quella dei valori che superano il limite inferiore. Un bias negativo avrà gli stessi effetti, ma rispetto ai limiti di riferimento opposti. Utilizzando i calcoli matematici relativi ad una distribuzione Gaussiana, possiamo valutare quanti individui superano i limiti di riferimento in presenza di bias.

Da un punto di vista medico sarebbe di fondamentale importanza per i laboratori utilizzare gli stessi intervalli di riferimento per un'area di popolazione omogenea. Questo implica che i dati di laboratorio dovrebbero essere trasferibili fra i laboratori stessi, così che non sarebbe necessario ripetere gli esami ogni volta che un paziente si reca in un ospedale diverso. Anche se un paziente si rivolge a medici di medicina generale diversi, che utilizzano laboratori differenti, i risultati degli esami di laboratorio sarebbero confrontabili qualora il bias fosse trascurabile. Inoltre, ogni qualvolta i laboratori cambiano i sistemi o i metodi analitici, l'ideale sarebbe che continuassero ad usare, senza apportare modifiche, i valori di riferimento adottati, prodotti con tanto tempo, fatica e risorse.

Ma quale è il bias che possiamo permetterci per rendere trasferibili, geograficamente e temporalmente, gli intervalli di riferimento?

L'intervallo di riferimento è composto dalla variabilità biologica intra-individuale (CV_I) e da quella in-

ter-individuale (CV_G) e, se la imprecisione analitica è considerata trascurabile, questa variabilità biologica di "gruppo" può essere calcolata con una semplice somma delle varianze, cioè come $(CV_I^2 + CV_G^2)^{1/2}$. Ricordiamoci che in questa formula possiamo usare il CV perchè i valori medi dei componenti sono gli stessi.

Per poter usare tutti lo stesso valore di riferimento, il bias analitico dovrebbe essere minore di un quarto della variabilità biologica di gruppo cioè

$$B_A < 0.250 (CV_I^2 + CV_G^2)^{1/2} .$$

Possiamo calcolare che quando $B_A < 0.250 (CV_I^2 + CV_G^2)^{1/2}$, l'1.4% dei risultati oltrepasseranno un limite di riferimento e il 4.4% oltrepasseranno l'altro. Così, meno dell'1% in più (0.8%) del gruppo oltrepassa l'intervallo di riferimento rispetto al 5% atteso per definizione. L'aumento dei soggetti al di fuori dell'intervallo di riferimento è $0.8/5=16\%$ e, analogamente a quanto visto per la definizione delle specifiche di qualità relative alla precisione desiderabile, questo sembra "ragionevole" per una specifica di qualità generale.

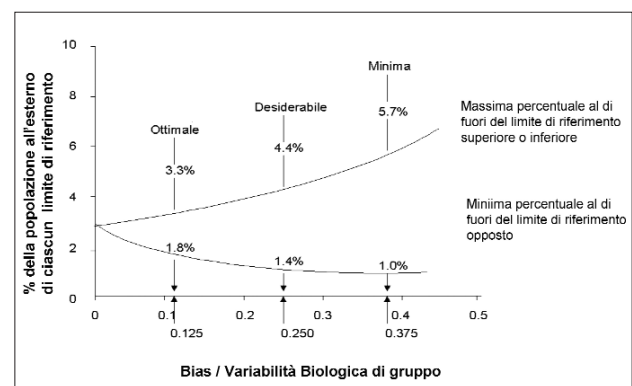
Possiamo anche calcolare che, se $B_A < 0.375 (CV_I^2 + CV_G^2)^{1/2}$, l'1% risulta al di fuori di un limite di riferimento e il 5.7% al di fuori dell'altro, cosicché circa l'1.7% in più rispetto al valore desiderabile del 5% saranno al di fuori dell'intervallo di riferimento (con un aumento del numero di tali pazienti di circa $1.7/5=34\%$).

Quando $B_A < 0.125 (CV_I^2 + CV_G^2)^{1/2}$, l'1.8% risulta al di fuori di un limite di riferimento ed il 3.3% al di fuori dell'altro, cosicché lo 0.1% in più del valore desiderabile, che è il 5% della popolazione, oltrepassa l'intervallo di riferimento, con un aumento relativo di $0.1/5=2\%$.

Questo implica che, esattamente come per la precisione, dovremmo avere 3 livelli di specifiche di qualità, come mostrato nella Figura 2.8.

– *La Prestazione Desiderabile* è definita da:

Figura 2.8. Specifiche di qualità per il Bias e relativa percentuale di individui al di fuori dei limiti di riferimento in funzione del rapporto fra Bias e Variabilità Biologica di gruppo. (Fraser C.G., et. al. Proposals for setting general applicable quality goals solely based on Biochem 1997; 34; 8-12, modificata).



$$B_A < 0.250 (CV_I^2 + CV_G^2)^{1/2} .$$

Le specifiche di qualità generate con l'uso di questa formula dovrebbero essere considerate come quelle applicabili in genere. Questa rappresenta la specifica originaria di qualità, basata sulla variabilità biologica, più largamente accettata e usata più frequentemente. Tuttavia noi abbiamo suggerito che, per venire incontro a quegli analiti per i quali le specifiche di qualità appaiono troppo "ampie" o troppo "rigide":

– *La Prestazione Ottimale* è definita da:

$$B_A < 0.125 (CV_I^2 + CV_G^2)^{1/2} .$$

Le specifiche di qualità più severe, generate usando questa formula, si dovrebbero utilizzare per quantità per le quali gli standard di prestazione desiderabile sono facilmente ottenibili con i metodi e le tecnologie correnti.

– *La Prestazione Minima* è definita da:

$$B_A < 0.375 (CV_I^2 + CV_G^2)^{1/2} .$$

Le specifiche di qualità meno rigide, generate dall'uso di questa formula, si dovrebbero utilizzare quando gli standard di performance desiderabile non sono ottenibili con i metodi e le tecnologie correnti.

Le specifiche di qualità *desiderabile* per un grande numero di analiti sono mostrate nell'Appendice 2. La loro variabilità biologica è indicata nell'Appendice 1 e può essere usata quando viene richiesto il calcolo delle specifiche di qualità *ottimale* e *minima* per bias e quando appropriato.

Specifiche di qualità per l'Errore Totale Accettabile. E' ampiamente accettato il concetto che le migliori specifiche di qualità siano quelle basate sulla variabilità biologica, collocate al secondo livello nella gerarchia dei modelli delle specifiche, così che le specifiche generali di qualità desiderabile sono

$$CV_A < 0.50 CV_I \\ B_A < 0.250 (CV_I^2 + CV_G^2)^{1/2}$$

per cui la specifica di qualità *desiderabile* per l'errore totale accettabile (usando la formula derivata precedentemente) è

$$ET_a < 1.65(0.50 CV_I) + 0.250 (CV_I^2 + CV_G^2)^{1/2} .$$

Il modello a "tre livelli" si riferisce a quegli analiti che non possono soddisfare queste specifiche generali di qualità con le attuali tecnologie e metodologie, ad esempio il dosaggio di calcio e sodio nel siero. Per questi analiti difficili

$$CV_A < 0.75 CV_I \\ B_A < 0.375 (CV_I^2 + CV_G^2)^{1/2}$$

per cui la specifica di qualità *minima* per l'errore totale accettabile è

$$ET_a < 1.65(0.75 CV_I) + 0.375 (CV_I^2 + CV_G^2)^{1/2} .$$

Ad esempio, per i cloruri $CV_I = 1.2\%$ e $CV_G = 1.5\%$, cosicché le specifiche di qualità *desiderabile* sono

$$CV_A < 0.5 CV_I = 0.6\%$$

$$B_A < 0.250 (CV_I^2 + CV_G^2)^{1/2} = \\ = 0.250 (1.2^2 + 1.5^2)^{1/2} = 0.5\%$$

e

$$ET_a < 1.65(0.50 CV_I) + 0.250(CV_I^2 + CV_G^2)^{1/2} = \\ = 1.65 (0.6) + 0.5 = 1.5\%$$

Può capitare che queste specifiche di qualità in qualche modo impegnative non possano essere soddisfatte in laboratorio; quindi, mentre le specifiche di qualità dovrebbero essere usate come target meritevoli di essere raggiunti, quando la metodologia e la tecnologia a disposizione lo permettano, sarebbe meglio usare specifiche più realistiche per la pianificazione e la gestione della qualità. Queste dovrebbero basarsi sulle formule relative alle specifiche di qualità minima:

$$CV_A < 0.75 CV_I = 0.9\%$$

$$B_A < 0.375 (CV_I^2 + CV_G^2)^{1/2} = \\ = 0.375 (1.2^2 + 1.5^2)^{1/2} = 0.7\%$$

e

$$ET_a < 1.65 (0.75 CV_I) + 0.375(CV_I^2 + CV_G^2)^{1/2} = \\ = 1.65 (0.9) + 0.7 = 2.2\%$$

Inoltre alcuni analiti possono raggiungere facilmente le specifiche generali di qualità con gli attuali metodi e tecnologie, come ad esempio il dosaggio dei trigliceridi e dell'attività CK del siero. Per questi analiti

$$CV_A < 0.25 CV_I$$

$$B_A < 0.125 (CV_I^2 + CV_G^2)^{1/2}$$

E così la specifica di qualità *ottimale* per l'errore totale accettabile è:

$$ET_a < 1.65 (0.25 CV_I) + 0.125(CV_I^2 + CV_G^2)^{1/2}$$

Ad esempio, per l'urea $CV_I = 12.3\%$ e $CV_G = 18.3\%$, cosicché le specifiche di qualità *desiderabile* sono

$$CV_A < 0.50 CV_I = 6.2\%$$

$$B_A < 0.250 (CV_I^2 + CV_G^2)^{1/2} = \\ = 0.250 (12.3^2 + 18.3^2)^{1/2} = 5.5\%$$

e

$$ET_a < 1.65 (0.50 CV_I) + 0.250(CV_I^2 + CV_G^2)^{1/2} = \\ = 1.65 (6.2) + 5.5 = 15.7\%$$

E' sicuramente possibile che queste specifiche di qualità non molto impegnative possano essere soddisfatte in tutti i laboratori, e sarebbe meglio usare specifiche più severe nella pianificazione e nella gestione della qualità. Queste dovrebbero essere basate sulle formule relative alle specifiche per la qualità ottimale:

$$\begin{aligned} CV_A < 0.25 CV_I &= 3.1\% \\ B_A < 0.125 (CV_I^2 + CV_G^2)^{1/2} &= \\ &= 0.125 (12.3^2 + 18.3^2)^{1/2} = 2.8\% \end{aligned}$$

e

$$\begin{aligned} ET_a < 1.65(0.25 CV_I) + 0.125(CV_I^2 + CV_G^2)^{1/2} &= \\ &= 1.65 (3.1) + 2.8 = 7.9\% \end{aligned}$$

Le specifiche per la qualità *desiderabile* relative a un grande numero di analiti sono indicate nell'Appendice 2.

La variabilità biologica di questi analiti, mostrata nell'Appendice 1, può essere usata quando sia necessario calcolare le specifiche di qualità *ottimale* e *minima* per l'errore totale accettabile e quando appropriato.

Altre specifiche di qualità basate sulla variabilità biologica. Molte altre specifiche di qualità, meno utilizzate ma interessanti, possono essere ricavate dall'uso dei dati conosciuti delle componenti della variabilità biologica.

Alcune volte lo stesso laboratorio utilizza tecniche diverse per analizzare un singolo analita. Ad esempio le sezioni di routine e STAT, i sistemi di routine e quelli di back-up, analizzatori per laboratorio e per Point of Care (POCT). Spesso i campioni dello stesso paziente sono analizzati con questi sistemi diversi, che possono differire sia per precisione sia per bias.

Attualmente si pensa che, in presenza di un bias conosciuto, questo debba essere eliminato prima di riferire i risultati (si tratta di una buona pratica scientifica sostenuta da molte organizzazioni internazionali come l'IFCC e lo IUPAC). Pertanto un sistema (di solito quello di routine) è definito come il "gold standard" e tutti gli altri sono calibrati, se possibile, su di questo.

E' probabile, comunque, che ogni metodo abbia una sua imprecisione, un certo bias e delle variazioni nel bias. Di conseguenza, è importante assicurare che i risultati dello stesso individuo possano essere confrontati. Spesso analizziamo gli stessi campioni di controllo di qualità interno su sistemi diversi (ma utilizziamo un diverso numero di campioni per serie e regole differenti di accettazione o rigetto dei risultati). Un modello matematico basato sullo studio delle variazioni significative in una serie di risultati ha mostrato che, per quanto riguarda la differenza accettabile fra due metodi usati per analizzare lo stesso analita, nel singolo laboratorio, le specifiche di qualità possono essere definite così:

$$\text{differenza accettabile} < 0.33 CV_I.$$

Per molti analiti, questo livello di prestazione è ottenibile con le attuali metodologie.

Così, per esempio il CV_I per l'urea è 12.3%, per cui la differenza accettabile fra metodi è 4.1%. A Dundee il laboratorio centrale è dotato di tre sistemi

analitici tipo Hitachi 917, e le differenze fra le medie mensili del controllo di qualità risultano sempre minori dell'1% per questo analita. Di contro, sebbene la differenza fra le medie per il nostro dosaggio del sodio sia solo di 0.4 mmol/L, la nostra prestazione non raggiunge assolutamente la specifica di qualità per la differenza accettabile dello 0.2%, poiché il CV_I per il sodio è dello 0.7%.

Quando i sistemi analitici hanno metodologie e tecniche di calibrazione molto diverse, è più difficile mettere in pratica queste specifiche di qualità impegnative. Questo è uno dei motivi per cui molti laboratori hanno eliminato laboratori STAT separati e hanno migliorato il flusso di lavoro nei loro sistemi del laboratorio centrale, per processare in maniera veloce i campioni che richiedono una risposta rapida rendendo più facile il trasferimento dei risultati di laboratorio all'interno dell'istituzione.

Inoltre, usare il meno possibile le analisi decentrate (POCT), tramite l'adozione di tecniche come la posta pneumatica (per ridurre il TAT), elimina molti problemi relativi al confronto dei risultati che si ottengono con sistemi analitici intrinsecamente differenti.

Le specifiche di qualità per la concentrazione dei farmaci nel monitoraggio terapeutico (TDM) possono essere calcolate usando un modello simile a quello basato sulla variabilità biologica. Questo modello assume come "variabilità biologica" la fluttuazione fra valore minimo e massimo del valore della concentrazione di un farmaco allo steady-state; assume, inoltre, che il bias sia trascurabile. Usando la semplice teoria farmacocinetica, la specifica di qualità per la precisione nel TDM è

$$CV_A < 0.25 [(2^{T/t}-1)/(2^{T/t}+1)] * 100$$

dove T è l'intervallo fra le dosi e t l'emivita del farmaco. Questo modello sembra necessario per la valutazione della variazione di concentrazione del farmaco nel tempo. Specifiche di qualità più severe si ricavano per quei farmaci che possiedono un breve intervallo terapeutico ed una lunga emivita - e si tratta di quei farmaci che variano poco allo steady-state.

La digossina è somministrata solitamente in una singola dose giornaliera. In individui con funzionalità renale integra, l'emivita media è di 38,4 ore. In base al modello precedente, la precisione desiderabile è

$$\begin{aligned} CV_A < 0.25 [(2^{24/38.4} - 1)/(2^{24/38.4} + 1)] * 100 &= \\ &= 0.25 [(1.54 - 1)/(1.54 + 1)] * 100 = 5.3\% \end{aligned}$$

La carbamazepina è un farmaco con una emivita più breve (emivita media= 16 ore), ma viene di solito somministrata 2 volte al giorno. Ci si aspetterebbe dal modello che le specifiche di qualità sarebbero simili a quelle della Digossina poiché, anche se l'emivita

vita è inferiore, anche l'intervallo di somministrazione è più breve.

$$CV_A < 0.25 [(2^{12/16} - 1)/(2^{12/16} + 1)] * 100 = \\ = 0.25 [(1.68 - 1)/(1.68 + 1)] * 100 = 6.4\%$$

Un gruppo di lavoro della European EQAS Organization Group ha cercato dei metodi obiettivi per stabilire specifiche di qualità come limiti fissi di accettazione nei programmi di PT e EQAS. Il modello usa esattamente le specifiche per l' ET_a (al 99% di probabilità) e cioè:

$$\text{errore accettabile} \\ < 0.25(CV_I^2 + CV_G^2)^{1/2} + 2.33(0.05 CV_I).$$

Questa è una semplice combinazione delle specifiche di qualità desiderabile relative a precisione e bias – esattamente come per il calcolo dell' ET_a mostrato prima. Nella Tabella 2.4 sono indicate alcune delle specifiche di qualità presentate dal Gruppo Europeo.

Analita	ET_a in PT e EQAS
Sodio	0.9
Potassio	7.2
Calcio	2.8
Magnesio	4.2
Glucosio	7.0
Creatinina	7.6
Colesterolo	10.4
Urea	20.8

Tabella 2.4. Specifiche di qualità europee proposte per l' ET_a in programmi di PT ed EQAS

Un altro Gruppo di Lavoro Europeo si è occupato delle specifiche di qualità dei metodi di riferimento. Era stato suggerito che, quando tali metodi sono utilizzati per validare quelli di routine, si dovrebbero usare le specifiche di qualità basate sulla biologia proposte precedentemente, ma, per questa applicazione, esse dovrebbero essere dimezzate. Corrispondono quindi esattamente al livello *minimo* di specifiche di qualità basate sulla biologia:

$$CV_A < 0.25 CV_I$$

e

$$B_A < 0.125 (CV_I^2 + CV_G^2)^{1/2} .$$

In ogni caso, quando sono usati dei metodi per assegnare i valori da utilizzare in un programma EQAS, i limiti prefissati di accettazione dovrebbero essere quelli del 99% per ET_a divisi per un fattore 5:

$$ET_a < 0.20[0.25(CV_I^2 + CV_G^2)^{1/2} + 2.33(0.05 CV_I)].$$

Le specifiche di qualità per l' ET_a dei metodi di riferimento in queste due applicazioni piuttosto diverse sono mostrate nella Tabella 2.5.

Analita	ET_a da utilizzare nella validazione dei metodi di routine	ET_a da utilizzare nella assegnazione dei valori al materiale fornito dall'EQAS.
Sodio	0.1	0.2
Potassio	0.8	1.4
Calcio	0.4	0.6
Magnesio	0.6	0.8
Glucosio	1.0	1.4
Creatinina	1.1	1.6
Colesterolo	1.4	2.1
Cortisolo	4.1	5.6

Tabella 2.5. Specifiche di qualità per i metodi di riferimento

I professionisti chiaramente concordano sul fatto che le specifiche di qualità migliori sono basate su calcoli che comprendano le componenti della variabilità biologica.

Specifiche di qualità in azione. Dal momento che esiste una gerarchia di metodi per la ricerca di specifiche di qualità, dovremmo usare il modello più in alto possibile in tale scala gerarchica. Comunque, il migliore approccio (cioè l'analisi dell'effetto della prestazione analitica su una misura di outcome clinico) incontra delle difficoltà, perché gli esami sono usati in situazioni cliniche diverse e perché non è facile per i clinici descrivere in maniera obiettiva come utilizzano i risultati di un esame.

In genere, comunque, le specifiche di qualità basate sulla biologia risultano appropriate, e sono facilmente disponibili sia in letteratura che su internet: queste specifiche esistono per la precisione, il bias, l'errore totale accettabile, la differenza accettabile fra due metodi, per i farmaci, per i limiti fissi da usare in PT e EQAS e per i metodi di riferimento. Le caratteristiche di precisione, bias ed errore totale rappresentano, naturalmente, quelle più importanti per la pianificazione della qualità.

Le specifiche di qualità desiderabile per gli esami richiesti più comunemente (biochimica clinica, analiti urinari, ematologia e coagulazione) sono mostrate nell'Appendice 2, mentre le specifiche per il livello di qualità ottimale e minimo possono essere calcolate facilmente con i dati mostrati nell'Appendice 1.

I laboratori dovrebbero conoscere la loro precisione (ricavandola dal programma di controllo di qualità interno) ed il loro bias (ricavandola dal confronto dei propri risultati con altri metodi di bias noto quando è stato introdotto il metodo o, come accade più spesso, dal confronto con i valori ottenuti nei programmi PT ed EQAS). Il quesito che ci si pone è quale livello di prestazione possa assicurarci il soddisfacimento delle specifiche di qualità. Alcuni anni fa fu suggerito che, se la precisione era minore di un terzo delle specifiche di qualità, il metodo era soddisfacente; questo approccio piuttosto semplicistico, ma allo stesso tempo utile, presupponeva che il bias non costituisse un problema.

Westgard ha suggerito un criterio semplice per giudicare se un metodo è soddisfacente, denominato *Method Decision Chart* (Carta decisionale sul metodo) (www.westgard.com/lesson25.htm):

- innanzitutto si devono calcolare le specifiche di qualità relative all'errore totale accettabile;
- si prepara quindi un foglio di carta millimetrata, con il bias sull'asse y e la precisione sull'asse x. L'intervallo dell'asse y è compreso fra zero ed il valore ET_a , e la sua scala di misura è data dal rapporto fra bias e ET_a (B_A/ET_a). L'intervallo dell'asse x è $ET_a/2$ e la sua scala di misura è rappresentata dal rapporto fra precisione e ET_a (CV_A/ET_a);
- successivamente si individuano sull'asse delle x i punti corrispondenti a $ET_a/3$ e $ET_a/4$. Si tracciano delle linee dal valore ET_a dell'asse y fino a $ET_a/4$, $ET_a/3$, $ET_a/2$ sull'asse delle x, che divideranno l'area in 4 segmenti: prestazione eccellente, prestazione buona, prestazione marginale, prestazione insoddisfacente.

Essenzialmente Westgard usa le varie formule di errore possibile totale ($B_A + 4DS$, $B_A + 3DS$, $B_A + 2DS$) per ottenere queste linee, quindi localizza sulla carta il valore reale di precisione e bias, entrambi rapportati all' ET_a .

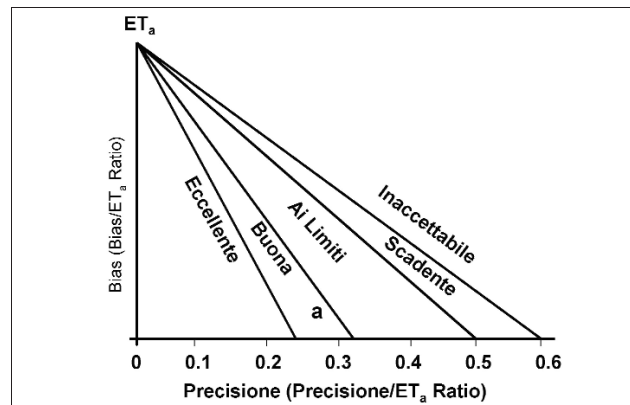
Questa carta potrebbe essere resa più elaborata ed utile comprendendo le formule che abbiamo usato in questo libro. In particolare è possibile estendere l'asse delle x fino a $ET_a/1.65$ ($0.6 ET_a$) e collegare una linea dal valore ET_a sull'asse delle y fino a $ET_a/1.65$. L'area che si estende a sinistra del segmento relativo alla prestazione scadente, dovrebbe essere chiamata, quindi, prestazione inaccettabile (vedi Figura 2.9).

Secondo questo modello, un metodo con una prestazione eccellente sarebbe più che accettabile, poiché facile da utilizzare nella routine e nella gestione del controllo di qualità. Un metodo con una buona prestazione sarebbe in grado di soddisfare i requisiti di qualità e potrebbe essere utilizzato nella routine, con una attenta pianificazione della qualità. Un metodo con prestazione ai limiti raggiunge la qualità desiderata quando tutto funziona correttamente, ma potrebbe incontrare molte difficoltà nella pratica routinaria, se non si presta una grande attenzione verso tutti gli aspetti del ciclo della gestione delle qualità. Un metodo con prestazione scadente non raggiunge le specifiche di qualità ed è inaccettabile nell'attività quotidiana di routine. Usando le modifiche qui suggerite e mostrate nella Figura 2.9, un metodo con una prestazione scadente potrebbe soddisfare appena le specifiche di qualità e probabilmente risulterebbe inaccettabile per l'attività routinaria quotidiana. Il significato del segmento finale è ovvio: il metodo compreso in esso risulterebbe inaccettabile.

La carta decisionale sul metodo (*Method Decision Chart*) potrebbe essere resa ancora più elaborata

Figura 2.9. Carta decisionale sul metodo modificata

Ecco un esempio di come utilizzare il modello di Westgard. Sappiamo (dai dati della Variabilità Biologica) che la specifica di qualità desiderabile per l'Errore Totale riferita all'albumina sierica è 3.9%. Sappiamo che il nostro metodo di laboratorio ha sempre un bias positivo dello 0.4% rispetto alla media di consenso del nostro programma di EQAS (nel nostro caso circa 1/10 dell' ET_a). La precisione del nostro metodo relativo al limite inferiore di riferimento è dell'1% (nel nostro caso circa 1/4 dell' ET_a), indicando il punto relativo a 1/10 ET_a sull'asse delle y (il nostro bias) e ponendolo in relazione al valore di 1/4 dell' ET_a sull'asse x (il nostro valore di precisione), identifichiamo il punto a sulla figura. Pertanto, il nostro metodo di dosaggio dell'albumina può essere descritto come "buono". È importante notare che un aumento dei valori sia di bias che di precisione potrebbe causare un passaggio del metodo in una categoria di qualità inferiore; tutto questo ha conseguenze notevoli nella gestione della qualità.



usando l'approccio di grande attualità denominato: "Gestione della Qualità Sei Sigma", che richiede di raggiungere un livello di prestazione pari ad un sesto delle specifiche di qualità. Abbiamo visto che la $media \pm 2DS$ comprende il 95.5% della distribuzione cosicché, per definizione, il 4.5% dei dati sarà al di fuori dell'intervallo definito da $\pm 2DS$, anche se il metodo è perfetto. Se usiamo $\pm 6DS$, il numero dei valori al di fuori da tale intervallo è minimo – solo uno su 500 milioni! Così se usiamo questa come procedura standard, le variazioni di processo non saranno mai responsabili del non raggiungimento delle specifiche di qualità.

Potremmo applicare la gestione della Qualità Sei Sigma semplicemente dividendo per 6 le nostre specifiche di qualità e confrontando con queste specifiche la precisione del nostro laboratorio (ipotizzando un bias trascurabile). Alternativamente, potremmo tracciare una linea nella nostra carta decisionale dal punto ET_a sull'asse y a $ET_a/6$ sull'asse x – un metodo che presenta caratteristiche collocate alla sinistra di questa linea soddisferebbe l'impegnativo standard Sei Sigma e potrebbe essere forse descritto come "superbo".

Le basi di questi interessanti concetti sono stati discusse, di recente, da Westgard su Internet. Il presupposto fondamentale, anche se non molto compreso per la pianificazione della qualità, è questo: se un metodo è perfetto non necessita di *nessun* controllo di qualità perché la qualità è assicurata. Se un metodo è quasi perfetto, potranno verificarsi solo errori occasionali e saranno richiesti pochi controlli per garantire la qualità richiesta.

Un altro modo semplice per assicurarsi che una tecnica analitica incontri le specifiche di qualità è quello di calcolare l'Errore Critico Sistemático (abbreviato DSE_C). È facile calcolare il DSE_C utilizzando le informazioni di cui già siamo in possesso. Abbiamo definito la nostra specifica di qualità sotto forma di ET_a . Conosciamo la nostra precisione (CV_A) ed il nostro bias (B_A), secondo quanto detto in precedenza. A questo punto il calcolo richiesto è:

$$DSE_C = [(ET_A - B_A)/CV_A] - 1.65.$$

Il DSE_C è un buon indicatore della prestazione del nostro metodo in relazione alle specifiche di qualità, e mostra, con un singolo valore statistico, di quante deviazioni standard si può spostare la media, prima di superare i limiti delle specifiche di qualità relative all'errore totale accettabile. Di conseguenza, un $DSE_C = 10$ equivale ad un metodo dove il valore medio si può spostare di 10 DS prima di superare i limiti delle specifiche di qualità, mentre un $DSE_C = 2$ indica che la media si può spostare solo di 2 DS. Il concetto di DSE_C combina quattro parametri in un singolo valore che ci indica dove siamo rispetto a dove dobbiamo essere.

Per esempio, dai dati sulla variabilità biologica intra- e inter-individuale del magnesio (Appendice 1) sappiamo che $CV_I = 3.6\%$; $CV_G = 6.4\%$; $ET_a = 4.8\%$. Se avevamo un bias dello 0.2% ed una precisione dell' 1.2% , allora:

$$DSE_C = [(4.8 - 0.2)/1.2] - 1.65 = 2.2.$$

D'altra parte, dai dati sulla variabilità intra- e inter-individuale del fosforo sierico, sappiamo che $CV_I = 8.5\%$; $CV_G = 9.4\%$; $ET_a = 10.2\%$. Con gli stessi valori di bias (0.2%) e precisione (1.2%), si ha:

$$DSE_C = [(10.2 - 0.2)/1.2] - 1.65 = 6.7.$$

Un metodo con un valore di DSE_C elevato (> 3), soddisfa facilmente i requisiti per la qualità e potrà essere utilizzato nella routine con un semplice controllo di qualità. Un metodo con un valore intermedio di DSE_C (2-3), raggiunge la qualità desiderata quando tutto funziona correttamente, ma sarebbe più difficile da gestire in termini di controllo di qualità interno, possibilmente richiedendo più campioni di controllo per seduta o regole più severe di accettazione o di rigetto. Un metodo con un basso valore di DSE_C (< 2) sarà molto difficile da gestire nella routine senza un alto grado di attenzione verso tutti gli aspetti della gestione della qualità e può non essere adatto alle attività di routine.

Se il laboratorio non riesce a conseguire le specifiche di qualità, può mettere in atto uno dei seguenti approcci:

- non preoccuparsi e continuare ad usare il metodo

attuale e l'approccio di controllo di qualità tradizionale. Questa è una cattiva strategia, poiché il laboratorio continua a monitorare una prestazione intrinsecamente, non soddisfacente;

- non usare più quell'esame, poiché non ha dimostrato un livello di qualità sufficiente. Comunque questa procedura eliminerebbe dal repertorio molti esami utili in molti laboratori.

Si raccomanda, allora, di seguire uno dei seguenti approcci più positivi (elencati di seguito):

- prendere in considerazione la possibilità di applicare altre specifiche di qualità di livello gerarchico più basso, specialmente quelle che permettono al laboratorio di rimanere accreditato, ottenendo risultati soddisfacenti in un programma di PT o soddisfacendo gli standard fissi di solito meno impegnativi di un programma EQAS;
- istituire un programma di miglioramento della qualità, applicando le tecniche per la pratica di laboratorio di qualità;
- migliorare il metodo stesso;
- cercare metodiche e tecnologia alternative che permettano di raggiungere le specifiche di qualità.

Se il laboratorio si trova nella felice situazione di superare anche le specifiche minime di qualità, non dovrebbe permettere che la prestazione subisca un deterioramento, ma dovrebbe applicare una pianificazione della qualità per garantire che le specifiche di qualità siano raggiunte e al contempo risparmiare risorse nel controllo interno di qualità.

L'applicazione delle specifiche di qualità nella pianificazione delle qualità rappresenta un problema piuttosto complesso, per essere descritto dettagliatamente in questo libro e per il quale esistono numerosi approcci diversi. I principi della pianificazione della qualità possono essere delineati come segue:

- documentare le specifiche di qualità relative a precisione, bias ed errore totale accettabile;
- misurare la precisione, tramite un controllo di qualità interno, ed il bias, mediante il confronto tra metodi, con programmi PT o EQAS, o con programmi di confronto fra pari per campioni di QC;
- confrontare questi dati per decidere obiettivamente il numero di controlli per seduta e le regole di controllo che devono essere applicate per garantire le specifiche di qualità. Questo processo è descritto in numerose fonti, incluso un sito Internet, molto dettagliato e completo (www.westgard.com) ed in maniera molto esaustiva nel volume di Zoe Brooks (*Performance-Driven Quality Control*, Washington DC: AACC Press, 2001).

Il punto principale da notare è che tutti gli approcci richiedono specifiche di qualità chiaramente definite sin dall'inizio.

Riassunto

In questo capitolo sono stati trattati i seguenti punti.

- Possono esistere diversi punti di vista sulle caratteristiche desiderabili di un esame di laboratorio. Il livello di prestazione richiesto per facilitare la decisione clinica rappresenta la specifica di qualità.
- Tutti i metodi possono essere descritti in termini di caratteristiche di prestazione: caratteristiche di praticabilità e caratteristiche di affidabilità.
- Le specifiche di qualità sono richieste per molti scopi nella acquisizione di nuovi sistemi analitici e nella gestione giornaliera della qualità, soprattutto in relazione a precisione, bias ed errore totale accettabile.
- L'errore totale può essere calcolato sommando semplicemente, in maniera lineare, precisione e bias: per questa procedura esistono varie formule.
- Sono state documentate molte difficoltà nella definizione di specifiche numeriche di qualità per la precisione e il bias.
- Molti possibili modelli sono stati disposti in una gerarchia, nell'ottica di una strategia globale per la definizione di specifiche di qualità in laboratorio. Questa gerarchia è stata accettata per consenso da esperti.
- Tutti i modelli relativi alla definizione delle specifiche di qualità hanno vantaggi e svantaggi.
- Idealmente, le specifiche di qualità sono stabilite analizzando l'effetto della prestazione analitica sugli outcome clinici. Questo, comunque, è difficile, perché pochi esami sono usati in situazioni cliniche specifiche ed è difficile determinare come i clinici usano i risultati di un esame.
- Le specifiche di qualità possono essere generate usando la variabilità biologica, la probabilità ed il risultato di casi clinici simulati per indagare sul punto di vista dei clinici. In passato studi di questo tipo non sono stati progettati o condotti bene, ma sembrano possedere delle potenzialità.
- Gruppi di esperti nazionali ed internazionali e singoli esperti hanno proposto delle specifiche di qualità: molte di queste si basano sulla variabilità biologica.
- Le specifiche di qualità possono derivare dai limiti fissi definiti da PT e EQAS, ma sono molto influenzate dallo stato dell'arte.
- In mancanza di altro, per ottenere specifiche di qualità si può usare lo stato dell'arte, ricavato da PT ed EQAS o da pubblicazioni, ma queste specifiche si correlano ben poco con le necessità cliniche.
- I modelli più in alto nella gerarchia sono quelli da preferirsi.
- La variabilità deve essere aggiunta come varianza, cioè il quadrato di DS o CV.
- La precisione influenza la variabilità dei risultati

di un test, ma non in maniera lineare.

- Una precisione inferiore rende poco significative le variazioni osservate nei risultati in serie di un individuo e porta ad un allargamento degli intervalli di riferimento.
- Le specifiche di qualità per la precisione sono, in genere, migliori se si basano sulla biologia. E' ampiamente accettato il fatto che la precisione dovrebbe essere minore di 1/2 della variabilità biologica intra-individuale.
- La variabilità biologica può essere usata anche per generare specifiche di qualità minima per analiti per i quali è difficile ottenere standard desiderabili, e può essere usata per generare specifiche di qualità ottima per analiti per i quali è facile ottenere standard desiderabili.
- L'utilità dei valori di riferimento risente molto dell'influenza del bias.
- Le specifiche di qualità per il bias, in genere, sono migliori se si basano sulla biologia. Il bias dovrebbe essere minore di 1/4 della variabilità biologica di gruppo (variabilità biologica intra- più inter-individuale).
- Le specifiche di qualità per l'errore totale accettabile nei modelli di pianificazione della qualità si possono ottenere sommando, in maniera lineare, le specifiche di precisione e bias.
- Dalla variabilità biologica possono essere generate specifiche di qualità per altri scopi.
- Si possono ottenere facilmente dati relativi alle specifiche di qualità desiderabile per precisione, bias ed errore totale accettabile per più di trecento analiti.
- Quando non si possono raggiungere specifiche di qualità basate sulla biologia, possono essere applicate altre specifiche gerarchicamente inferiori, ma si dovrebbe istituire un processo di miglioramento della qualità.
- L'accettabilità delle caratteristiche di prestazione può essere giudicata usando il metodo della carta decisionale sul metodo o calcolando l'errore critico sistematico.
- Quando le specifiche di qualità basate sulla biologia sono facilmente raggiungibili, la pianificazione della qualità risparmierà le risorse.

Lecture consigliate:

- 1) Brooks Z. Performance-Driven Quality Control. Washington DC: AACC Press, 2001
- 2) C24-A2. Statistical Quality Control for quantitative measurements; principles and definitions; Approved guidelines, 2nd Edition. Wayne, PA (USA): National Committee for Clinical Laboratory Standards, 1999.
- 3) Fraser CG, Hyltoft Petersen P, Libeer JC, Ricós C. Proposals for setting generally applicable quality goals solely based on biology. *Ann Clin Biochem* 1997;34:8-12
- 4) Fraser CG, Hyltoft Petersen P, Ricos C, Haeckel R. Proposed quality specifications for the imprecision

- and inaccuracy of analytical systems in clinical chemistry. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1992;30:311-317
- 5) Fraser CG, Hyltoft Petersen P Analytical performance characteristics should be judged against objective quality specifications. *Clin Chem* 1999; 45:321-323
 - 6) Fraser CG, Hyltoft Petersen P. The importance of imprecision. *Ann Clin Biochem* 1991;28:207-211
 - 7) Fraser CG. Judgment on Analytical requirements from published clinical vignette studies is flawed. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37:167-168
 - 8) Gowans EMS, Hyltoft Petersen P, Blaabjerg O, Horder M. Analytical goals for the acceptance of common reference intervals for laboratories throughout a geographical area. *Scand J Clin Lab Investig* 1988;48:757-764
 - 9) Hyltoft Petersen P, de Verdeier CH, Groth T, Fraser CG, et al. The influence of analytical bias on diagnostic misclassifications. *Clin Chim Acta* 1997; 260: 189-206.
 - 10) Hyltoft Petersen P, Fraser CG, Kallner A, Kenny D, eds. Strategies to set global analytical quality specifications in laboratory medicine. *Scand Clin Lab Invest* 1999, 59:475-585.
 - 11) Skeie S, Thue G, Sandberg S. Patient-derived Quality Specifications for Instruments Used in Self-Monitoring of Blood Glucose *Clin Chem* 2001; 47: 67-73.
 - 12) Thienpont L, Franzini C, Kratochvila J, Middle J, Ricos C, Siekmann L, Stockl D. Analytical quality specifications for reference methods and operating specifications for networks of reference laboratories. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1995;33:949-957.
 - 13) U.S Dept, of Health and Human Services. Medicare, Medicaid and CLIA Profigrams: Regulations implementing the Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988 (CLIA), Final Rule. *Fed Regist* 1992; 57:7002-7186.
 - 14) Westgard JO. Six sigma management and desirable laboratory precision. Disponibile online all'indirizzo www.westgard.com/essay35.htm.