

CONTROLLO DI QUALITÀ NEL LABORATORIO CLINICO

Premessa

Le basi statistiche del controllo di qualità

- Errori e sbagli
- Assunti distribuzionali
- Precisione e imprecisione
- Accuratezza e inaccuratezza
- Le misure di controllo
- Le regole di controllo
- Le informazioni di controllo
- Modellizzazione dell'errore analitico
- Assunti del CQ in chimica clinica

Le basi analitiche del controllo di qualità

- Il sistema metrologico
- I materiali di controllo
- Il ruolo delle aziende e della professione

Gli obiettivi del controllo di qualità

- Obiettivi per l'imprecisione analitica
- Obiettivi per l'inaccuratezza analitica
- Obiettivi per l'errore totale analitico
- Specifiche operative del processo di controllo

Il disegno del controllo di qualità

- Controllo di sistema
- Controllo di calibrazione
 - Controllo di calibrazione del sistema analitico
 - Controllo dell'allineamento di più sistemi
 - Controllo con il metodo di riferimento
- Controllo di validità
- Controllo di qualità interno (CQI)
 - CQI con materiale di controllo
 - CQI con i dati dei pazienti
 - Controllo interparametrico dei dati
 - Delta-check e differenze critiche
 - Media dei pazienti e media dei normali
- Controllo di qualità interno allargato (CQA)
- Valutazione esterna della qualità (VEQ)

Conclusione

Bibliografia

Glossario

Il controllo dei processi nel laboratorio clinico include l'esecuzione dei controlli di qualità necessari a garantire che il procedimento di misura adottato abbia caratteristiche di precisione e accuratezza

tali da garantire un prodotto (analisi di laboratorio) tecnicamente affidabile.

Per questo aspetto il laboratorio clinico è stato un antesignano, in quanto ha introdotto per primo nella mondo della sanità, mutuandoli dal controllo di qualità dell'industria, e adattandole alle sue peculiarità, i procedimenti e le tecniche matematico-statistiche necessari per misurare e documentare la qualità tecnica del processo analitico.

Per illustrarli, viene riportato qui di seguito il contenuto del documento redatto dalla "Sottocommissione 01.1 Controllo di Qualità" della Società Italiana di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica (SIBioC)¹. Si fa notare che, anche se il documento fa riferimento a situazioni specifiche del settore di biochimica clinica, i principi e le tecniche presentati sono applicabili a qualsiasi altro risultato quantitativo, ottenuto in settori diversi, quando sia esprimibile sotto forma di risultato in una scala numerica continua o discreta (come i conteggi di particelle del sangue).

Premessa

Il paziente, attraverso la mediazione del medico curante (*vedere nota 2*), richiede dal laboratorio clinico un messaggio di contenuto tecnico affidabile, semplice e chiaro, tempestivo, e a costi accettabili: in altri termini richiede la *qualità*.

L'analisi di laboratorio è un prodotto complesso. Per assicurarne la rispondenza alle esigenze cliniche (*garanzia di qualità*) è necessario un *sistema qualità* [1] che consenta di controllarne tutti gli aspetti, da quello tecnico (processo analitico [2,3], e aspetti extra-analitici ad esso collegati [4,5,6,7]), a quello dei processi di comunicazione (messaggi semplici e chiari, tempestività [8] e cortesia), a quello dei processi economici (costi accettabili [3,9,10]). Mentre questi ultimi sono governati dal mercato, la qualità dell'aspetto tecnico e quella dei processi di comunicazione dovranno essere gestiti dalla professione, alla luce delle norme di gestione per la qualità e di assicurazione della qualità esistenti [11] (*vedere nota 3*).

Il *controllo di qualità* (CQ) è l'insieme delle procedure che consentono di presidiare (*vedere nota 4*) l'aspetto tecnico del prodotto "analisi di laboratorio", e cioè il *processo analitico* [2,3]. In questo documento il CQ viene trattato con riferimento ai problemi tipici della chimica clinica.

Le basi statistiche del controllo di qualità

Scopo della chimica clinica è di *misurare*, nei liquidi e nei tessuti dei pazienti, la concentrazione di molecole che hanno rilevanza ai fini della comprensione, della prevenzione, della diagnosi e della terapia delle malattie [12].

¹ M. Besozzi, G. Bolelli, M. Borsotti, L. Leone, G. Messeri, R. Motta, L. Prencipe, M. Tocchini. *Il Controllo di Qualità in Chimica Clinica: le basi, gli obiettivi, il disegno*. *Biochimica Clinica* 1995;19:372-400. Il contenuto del documento è riprodotto per concessione del Direttore e dell'Editore di Biochimica Clinica, la rivista ufficiale della Società Italiana di Biochimica Clinica e di Biologia Molecolare Clinica .

A causa dei limiti inerenti ai sistemi (*strumenti di misura*) impiegati per rilevare i segnali provenienti dalle grandezze fisiche, ogni *misura sperimentale* è inevitabilmente accompagnata da un qualche grado di *incertezza* [13]. D'altra parte si può assumere che esista, ogniqualvolta viene effettuata una misura sperimentale, un valore teorico, detto *valore vero*: quello che si otterrebbe se la misura non fossa affetta da alcuna incertezza. Per effetto della incertezza che la caratterizza, la misura sperimentale rappresenta una *stima* [14] più o meno approssimata del valore vero: la differenza tra una singola misura sperimentale e il suo valore vero rappresenta l'*errore* (*vedere nota 5*).

Errori e sbagli

Ripetendo più volte una misura, è possibile pervenire ad una migliore caratterizzazione dell'errore. In un insieme di misure ripetute, si definisce come *errore casuale* l'errore per cui le singole misure differiscono (casualmente, cioè senza nessuna regola apparente al succedersi delle misure stesse) tra di loro, e come *errore sistematico* l'errore per cui l'insieme (preso globalmente) delle misure ripetute si discosta dal valore vero. L'errore, l'errore casuale e l'errore sistematico sono legati all'incertezza intrinseca alle nostre conoscenze scientifiche [15].

Gli errori devono essere mantenuti distinti dallo *sbaglio* (*errore grossolano*), che è un accidente tecnico, e che come tale si manifesta nel corso dell'applicazione delle conoscenze [15] (*vedere nota 6*). Gli sbagli sono legati prevalentemente all'organizzazione e quindi ai processi di comunicazione (esempi di sbagli in chimica clinica possono essere l'errata trascrizione di un dato numerico, l'utilizzo di un reagente scaduto, lo sbaglio nell'identificazione del campione, lo sbaglio nell'interpretazione del risultato di un test di gravidanza acquistato in farmacia ed eseguito a casa propria dalla paziente, che ha frainteso i criteri per l'interpretazione dei risultati del test [16]). Contrariamente a quanto avviene per gli errori, gli sbagli si possono evitare operando con cura, e migliorando il sistema organizzativo. Contrariamente a quanto avviene per gli errori, non è possibile fissare un livello di tolleranza per gli sbagli, cioè definire una percentuale ammissibile di sbagli: semplicemente, gli sbagli per definizione non si devono verificare (*vedere nota 7*).

Assunti distribuzionali

Un insieme di misure ripetute dello stesso fenomeno può essere riassunto sotto forma di una *distribuzione di frequenze* [14]. Nel caso degli errori di misura si assume generalmente che la distribuzione di frequenze segua un *modello gaussiano* [13]. Tale modello rappresenta la base delle *statistiche parametriche* impiegate nel CQ, ed è quello raccomandato dall'IFCC [12] e in questo documento.

Nonostante la teoria e la pratica attuali del CQ siano basate sull'assunto che l'errore segue una distribuzione gaussiana, si ritiene che non debbano essere posti vincoli di alcun genere all'impiego nel CQ di metodi statistici che non fanno uso di assunti distribuzionali (*metodi non-parametrici* [17], *bootstrap* [18]).

In una *distribuzione gaussiana* la *media aritmetica* è la *misura di posizione* della distribuzione, mentre la *deviazione standard* è la *misura di dispersione* dei dati attorno alla media [14].

Precisione e imprecisione

La *precisione* è il grado di concordanza di una serie di misure ripetute. Conventionalmente in chimica clinica la precisione viene misurata in termini di una quantità (*imprecisione*) il cui valore diminuisce all'aumentare dell'attendibilità delle misure [12,19]. L'imprecisione è la *misura di dispersione* utilizzata nel CQ. Calcolata come *deviazione standard* (s), può essere espressa sia come tale (e quindi nelle unità originali) che come percentuale della media (*deviazione standard relativa*, meglio nota come *coefficiente di variazione*, CV). L'imprecisione rappresenta una *stima* dell'errore casuale. Tale stima è tanto più attendibile quanto più numerose sono le misure utilizzate per effettuarla (numerosità campionaria).

Accuratezza e inaccuratezza

L'*accuratezza* è il grado di concordanza tra la media di una serie di misure ripetute e il valore vero. Conventionalmente in chimica clinica l'accuratezza viene misurata in termini di una quantità (*inaccuratezza*) il cui valore diminuisce all'aumentare dell'attendibilità delle misure [12,19]. L'inaccuratezza è la *misura di posizione relativa* utilizzata nel CQ (*vedere nota 8*). Calcolata come differenza tra la media campionaria e il valore vero, può essere espressa sia come tale (e quindi nelle unità originali) che come percentuale del valore vero. L'inaccuratezza rappresenta una *stima* dell'errore sistematico. Tale stima è tanto più attendibile quanto più numerose sono le misure utilizzate per effettuarla (numerosità campionaria).

Le misure di controllo

Le *misure di controllo* sono i dati utilizzati al fine di verificare se il processo analitico si sta svolgendo con le caratteristiche di qualità richieste. Dal punto di vista teorico non vi sono motivi per porre vincoli di alcun genere né al tipo di misure di controllo, né alla frequenza, né alla fase del processo analitico durante la quale esse sono ottenute. Comunque le misure effettuate ripetutamente durante il processo analitico su un materiale di controllo, con stabilità prolungata nel tempo, a più livelli di concentrazione, e analizzata con i campioni dei pazienti (*CQ con materiale di controllo*), costituiscono per tutti gli analisti la base quotidiana del CQ in chimica clinica.

Le regole di controllo

Le *regole di controllo* sono i criteri utilizzati al fine di verificare se il processo analitico si sta svolgendo con le caratteristiche di qualità richieste. Le regole di controllo sono oggettive ma probabilistiche [20]. La probabilità p (con $0 \leq p \leq 1$) che una data regola di controllo fornisca un segnale che indica il deterioramento delle caratteristiche del processo analitico (*vedere nota 9*) in presenza di un effettivo deterioramento delle caratteristiche del processo analitico, deve essere mantenuta sufficientemente alta (per esempio $p = 0,95$). Per converso la probabilità che una regola di controllo fornisca un segnale che indica il deterioramento delle caratteristiche del processo analitico in assenza di un effettivo deterioramento delle caratteristiche del processo analitico [20], deve essere la più bassa possibile, in quanto le false segnalazioni comportano inutili costi aggiuntivi, e possono a lungo andare indurre gli operatori a sottovalutare l'importanza delle segnalazioni stesse.

L'utilizzo nel CQ di una regola di controllo si basa sulla conoscenza delle capacità della regola di

rivelare gli errori (casuali e/o sistematici) [20,21]. Ciò può essere realizzato mediante lo studio delle funzioni di potenza di ciascuna specifica regola di controllo [20,21,22,23,24,25,26], studio effettuabile mediante simulazioni al calcolatore [27,28].

Le informazioni di controllo

Le *informazioni di controllo* sono le informazioni necessarie per giudicare se il processo analitico si sta svolgendo con le caratteristiche di qualità richieste: esse consentono di effettuare gli interventi correttivi che riportino il processo entro le specifiche operative previste. Le informazioni di controllo utilizzate nel CQ sono derivate dalla applicazione delle regole di controllo (*vedere nota 10*) di volta in volta appropriate a:

- ↳ misure (di controllo) effettuate a livello dei processi interni alla strumentazione analitica;
- ↳ misure (di controllo) effettuate su materiali specifici (materiali di controllo), inseriti nel processo analitico;
- ↳ misure (di controllo) effettuate sui materiali dei pazienti;
- ↳ misure effettuate a scopo diagnostico sui materiali dei pazienti.

Modellizzazione dell'errore analitico

L'errore totale analitico (ET_a , espresso come differenza, nelle unità originali, tra il risultato di una singola misura e il suo valore vero) è dovuto al sommarsi di una componente sistematica e di una componente casuale [figura 1], rappresentate nel modello matematico gaussiano [29,30,31]

$$ET_a = bias + dES \cdot s + z \cdot dEC \cdot s \quad (I)$$

ove sono rispettivamente:

bias = l'inaccuratezza (errore sistematico) del metodo analitico, misurata in condizioni di stabilità del processo analitico. Il bias viene espresso nelle unità originali;

s = l'imprecisione (errore casuale) del metodo analitico, misurata in condizioni di stabilità del processo analitico. Viene espressa come deviazione standard, nelle unità originali;

dES = la variazione dell'errore sistematico (variazione di inaccuratezza) che si può manifestare durante il processo analitico (per instabilità del processo). Viene espressa in termini di multiplo della imprecisione analitica (*s*);

dEC = la variazione dell'errore casuale (variazione di imprecisione) che si può manifestare durante il processo analitico (per instabilità del processo). Viene espressa in termini di multiplo della imprecisione analitica (*s*);

z = il fattore (deviata normale standardizzata) che posto uguale a 1,65 garantisce la possibilità di rivelare il 95% delle situazioni di errore.

Modellizzazione dell'errore analitico

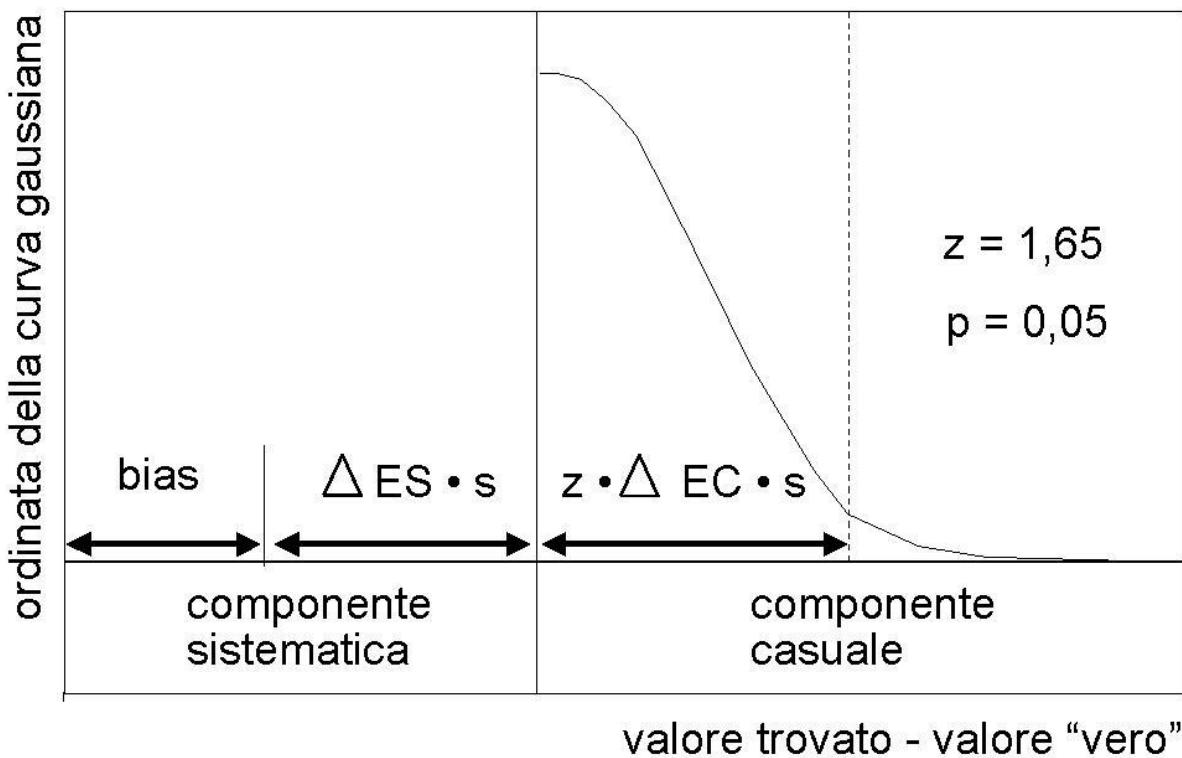


Figura 1. Modellizzazione dell'errore analitico

Nella (I) compaiono quindi sia la inaccuratezza (*bias*) e la imprecisione (*s*) caratteristiche del metodo analitico, sia le variazioni di inaccuratezza (*dES*) e di imprecisione (*dEC*) che devono essere rivelate dal processo di controllo (di qualità) al fine di garantire un errore totale analitico contenuto entro i limiti prefissati, che assicurano l'utilità clinica del risultato analitico. In un processo analitico perfettamente stabile, ove sono assunti per definizione costanti nel tempo sia la inaccuratezza (e quindi $dES = 0$) che la imprecisione (e quindi $dEC = 1$), cioè in un processo analitico che non richiede alcun processo di controllo (di qualità), la (I) si semplifica diventando

$$ET_a = bias + z \cdot s \quad (II)$$

Questo modello [32] rappresenta il razionale sul quale sono fondati gli obiettivi di qualità del processo analitico raccomandati in questo documento (*vedere nota 11*).

Assunti del CQ in chimica clinica

Gli assunti del CQ in chimica clinica derivano da quanto detto in precedenza, e sono così riassumibili:

- ↳ le grandezze (come la concentrazione di massa, la concentrazione di sostanza, la concentrazione di attività catalitica, e così via) impiegate in chimica clinica hanno, nei campioni analizzati (sieri dei pazienti, materiali di controllo), un valore vero;
- ↳ il valore vero può essere stimato;
- ↳ la singola stima del valore vero comporta per definizione un errore (errore totale analitico);
- ↳ attraverso l'utilizzo di opportuni disegni sperimentali, basati sull'esecuzione di misure replicate, l'errore totale analitico può essere scomposto in due componenti, imprecisione e inaccuratezza;
- ↳ scopo del CQ è di garantire, attraverso il controllo della imprecisione e della inaccuratezza, che l'errore totale analitico (dovuto all'inestricabile commistione, all'interno di ciascuna singola misura, di imprecisione e inaccuratezza) sia contenuto entro livelli predeterminati, che assicurano la significatività del risultato ai fini dell'utilizzo clinico.

Le basi analitiche del controllo di qualità

Alla base delle misure controllate con il CQ vi sono:

- il *sistema analitico*, rappresentato dall'insieme di strumentazione, metodo analitico, materiale/i di calibrazione e materiale/i di controllo [33,34];
- l'idea di un *sistema metrologico* in grado di garantire la possibilità di riprodurre ubiquitariamente una data misura (un dato *risultato analitico*) sui *sieri freschi* dei pazienti [35].

Il sistema metrologico

Il sistema metrologico rappresenta l'aspetto più complesso del problema. Esso si deve basare su una gerarchia di materiali e metodi [35,36,37] che consentono il trasferimento dell'accuratezza dai metodi di livello metrologico superiore (*metodi definitivi*), assunti in grado di fornire il *valore vero convenzionale* (*vedere nota 12*), attraverso l'impiego di metodi di livello metrologico intermedio (*metodi di riferimento*), ai metodi di livello metrologico inferiore (*metodi di routine*), il cui utilizzo si impone in termini di maggiore *praticabilità* [figura 2].

Perchè ciò possa avvenire è necessaria una rete di *laboratori di riferimento*, in grado di eseguire su base continuativa i metodi di livello metrologico superiore e di assegnare, mediante questi, il valore vero ai sieri freschi dei pazienti: questo rappresenta la *base per la accuratezza*.

Analizzando quindi con un dato sistema analitico un adeguato numero di sieri freschi di cui sia noto il valore vero, è possibile, impiegando le tecniche matematico-statistiche appropriate, calibrare il sistema analitico in modo che esso fornisca statisticamente "in media" [38], sui sieri dei pazienti, una stima accettabilmente approssimata del valore vero (fase di *trasferimento della accuratezza*) (*vedere nota 13*).

Se, con il sistema analitico così predisposto, si assegnano i valori ai materiali di calibrazione che i laboratori dovranno utilizzare nella routine, nell'ambito esclusivo di quel sistema analitico, è possibile garantire *a priori* l'accuratezza del sistema analitico stesso [39] (*vedere nota 14*).

I materiali di controllo

Il monitoraggio nel tempo dell'accuratezza del sistema analitico deve essere successivamente effettuato attraverso un opportuno programma di controllo di qualità interno con materiale di

controllo [figura 2].

L'approccio metrologico descritto consente di superare anche le difficoltà derivanti dai problemi di commutabilità dei materiali di controllo [40,41,42,43,44,45,46,47], se questi sono preventivamente analizzati con il sistema analitico e con il metodo di riferimento (che fornisce il valore vero). Il rapporto tra il valore vero e il valore fornito dal sistema analitico è pari a 1 (uno) per i materiali commutabili, e diverso da 1 per i materiali non commutabili. La certificazione di questo rapporto (e dei suoi limiti di confidenza [14]) per ogni determinato materiale e sistema analitico consente di convertire i valori ottenuti nel valore vero, garantendo così la confrontabilità dei risultati ottenuti, per un dato materiale di controllo, su sistemi analitici differenti [48]. In tal modo è possibile superare, nei programmi di controllo di qualità interno allargato e di valutazione esterna della qualità, gli attuali limiti, legati all'elaborazione dei risultati per metodo, limiti che inducono a critiche sempre più pressanti [49]. E ottenere una misura attendibile della capacità dei laboratori di riprodurre ubiquitariamente una determinata misura.

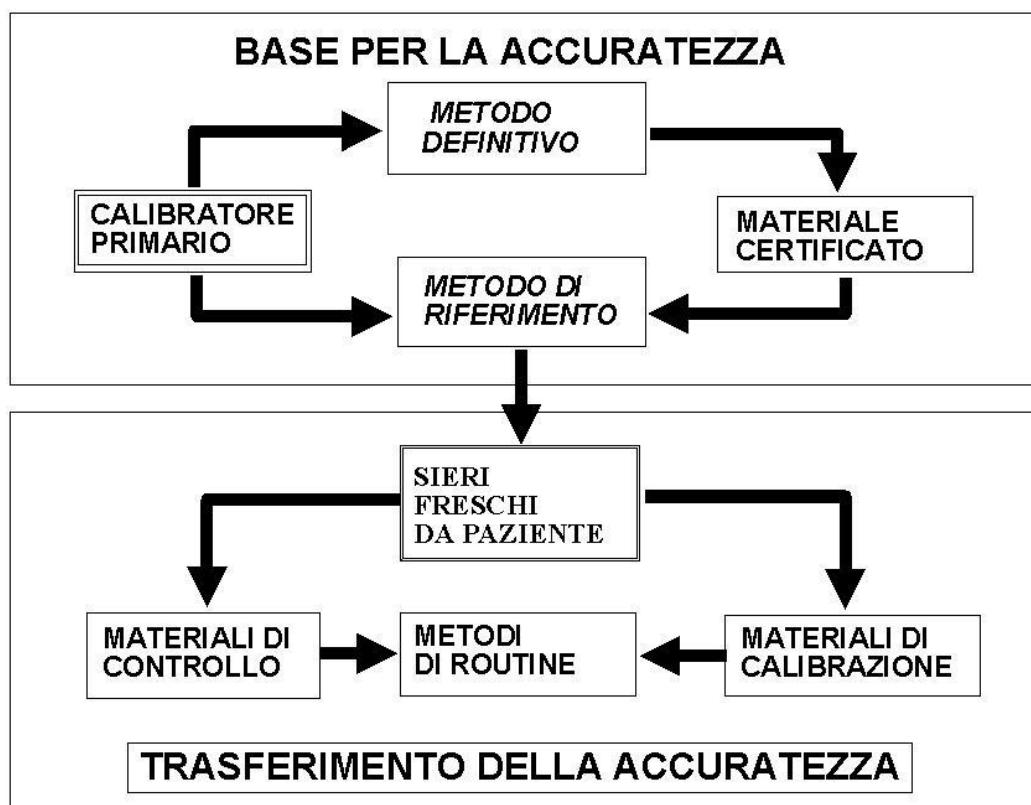


Figura 2. Schema del sistema metrologico in grado di garantire la possibilità di riprodurre ubiquitariamente una data misura (un dato risultato analitico) sui sieri freschi dei pazienti. Il metodo definitivo e il metodo di riferimento, con i rispettivi materiali certificati e calibratori, forniscono la base per la accuratezza. Il trasferimento della accuratezza ai metodi di routine viene garantito mediante sieri freschi (per cortesia del Prof. Carlo Franzini).

Il ruolo delle aziende e della professione

Il raggiungimento di livelli qualitativi più adeguati riguardo l'accuratezza, esige da parte delle aziende produttrici di diagnostici un impegno maggiore di quanto non sia stato richiesto in passato.

L'evoluzione del mercato è contraddistinta da una continua tendenza ad una sempre più accentuata semplificazione metodologica, che si sta rapidamente concretizzando nello sviluppo di sistemi analitici completamente automatici anche in settori di indagini biochimiche cui sembrava non fossero applicabili (quale ad esempio l'immunochimica). Questo comporta, in termini strettamente operativi, che il laboratorio non ha alcuna possibilità di agire sulla struttura del saggio. La preclusione ad ogni intervento esterno demanda al produttore una grande responsabilità sulla qualità delle prestazioni che si andranno ad ottenere.

A fronte di questi elementi di rigidità, lo stato dell'arte in generale evidenzia la necessità di ulteriori miglioramenti, in quanto si osservano ancora sensibili differenze sistematiche tra i kit/sistemi anche a livelli di concentrazione clinicamente importanti. Viceversa è sempre più pressante l'esigenza di una maggior confrontabilità e soprattutto l'inderogabile impegno di rapportarsi a termini di confronto di comprovata affidabilità.

Questo approccio è sicuramente percorribile; metodi di riferimento e definitivi sono già materia di una ricca letteratura, e la loro disponibilità è una sempre più consistente prerogativa di numerosi centri. L'utilizzo di questi metodi a fini comparativi deve rappresentare un impegno prioritario a cui nessuna azienda di diagnostici si deve più sottrarre.

In questa ottica la professione dovrà avere un ruolo di primaria importanza quale elemento di pressione affinchè al problema della accuratezza sia data finalmente una risposta non più basata su paragoni empirici, ma su criteri rigorosamente scientifici.

Gli obiettivi del controllo di qualità

Come detto in precedenza, scopo del CQ è quello di garantire che l'errore totale analitico sia contenuto entro livelli predeterminati, che assicurano la significatività del risultato ai fini dell'utilizzo clinico [50]. Per la definizione degli obiettivi per l'errore analitico (imprecisione e/o inaccuratezza) sono stati suggeriti sei approcci differenti, basati rispettivamente su:

- ↳ intervalli di riferimento [51];
- ↳ opinione dei clinici [52,53];
- ↳ stato dell'arte [54];
- ↳ punto di vista di esperti (individui e gruppi) [55];
- ↳ dati di variabilità biologica [32,56,57,58,59,60,61];
- ↳ analisi degli effetti dell'errore analitico sulla interpretazione del test in specifiche situazioni cliniche [62] ovvero efficacia clinica del test [63].

In attesa che in prospettiva si possa pensare di arrivare ad armonizzare i diversi punti di vista [64], l'approccio che attualmente appare più consistente con la definizione di obiettivi da raggiungere a medio termine è quello basato sui dati di variabilità biologica [32,56,57,58,59,60,61], che viene adottato in questo documento.

Obiettivi per l'imprecisione analitica

L'imprecisione analitica (CV_a) è più importante nel monitoraggio, cioè quando debbano essere confrontati tra di loro dati di uno stesso paziente, ottenuti in tempi successivi [60,65]. In questo caso anche un metodo inaccurato, se stabile nel tempo, può fornire risultati utili, purchè sufficientemente preciso (*vedere nota 15*). Gli obiettivi per l'imprecisione analitica possono allora essere fissati sulla base della variabilità biologica intra-individuale ($CV_{b(intra)}$), in modo che al termine del procedimento analitico la variabilità totale (data dalla somma della variabilità analitica e della variabilità biologica) sia di poco superiore a quella derivante dalla sola variabilità biologica. Si raccomanda come obiettivo una imprecisione analitica inferiore alla metà della variabilità biologica intra-individuale, cioè

$$CV_a < 0,5 \cdot CV_{b(intra)}$$

(ove sia CV_a che $CV_{b(intra)}$ sono espressi come coefficiente di variazione percentuale) [32,60,61]. Questo fa sì che, al termine del procedimento analitico, la variabilità totale del risultato analitico sia solamente l'11,8% in più di quella derivante dalla sola variabilità biologica.

Gli obiettivi di imprecisione analitica così definiti rappresentano un primo importante traguardo cui tendere per il controllo della imprecisione analitica, e sono riportati nella Tabella I.

L'avvicinamento e/o il raggiungimento e il mantenimento degli obiettivi di imprecisione analitica devono essere monitorati mediante il coefficiente di variazione (CV) calcolato sui risultati di almeno sei mesi di un programma di controllo di qualità interno, che impieghi un materiale di controllo su più livelli, e lotti di materiale della durata non inferiore ad un anno (*vedere nota 17*).

Obiettivi per l'inaccuratezza analitica

La inaccuratezza analitica (*bias*) è più importante nella diagnosi, cioè quando i dati di pazienti diversi devono essere confrontati con gli intervalli di riferimento [60].

Componente	CV_a %	<i>bias</i> %	ET_a %
Alanina amminotransferasi	13,6	10,7	33,2
Albumina	1,4	1,1	3,4
Amilasi	3,7	6,5	12,6
Aspartato amminotransferasi	7,2	6,2	18,1
Bicarbonato	2,3	1,6	5,4
Bilirubina totale	11,3	9,8	28,4
Calcio totale	0,9	0,7	2,2
Cloruro	0,7	0,5	1,6
Colesterolo totale	2,7	4,1	8,6
Creatina chinasi	16,7	11,8	39,2

Creatinina	2,2	2,8	6,4
Digossina	3,8	3,9	10,2
Ferro	15,9	8,9	35,1
Fosfatasi acida	4,5	2,3	9,7
Fosfatasi alcalina	3,4	6,4	12,0
Fosfato	4,0	3,1	9,7
Glucosio	2,2	1,9	5,5
gamma-Glutammiltransferasi	7,4	9,1	21,3
IgA	2,2	8,4	12,0
IgG	1,9	5,0	8,1
IgM	2,3	8,4	12,2
Lattato deidrogenasi	3,9	4,1	10,5
Litio	3,6	4,2	10,1
Magnesio	1,1	1,6	3,4
Potassio	2,4	1,6	5,6
Proteine totali	1,4	1,5	3,8
Sodio	0,3	0,2	0,7
Tireotropina	8,1	8,9	22,3
Tiroxina	3,4	4,1	9,7
Transferrina	2,4	2,3	6,2
Trigliceridi	11,5	10,1	29,1
Triiodotironina	4,0	5,5	12,1
Urato	4,2	4,0	10,9
Urea	6,3	5,3	15,7

Tabella I (vedere nota 16). Obiettivi analitici per l'imprecisione (CV_a), per l'inaccuratezza (bias) e per l'errore totale analitico (ET_a) secondo le raccomandazioni adottate nel presente documento.

L'imprecisione è espressa come coefficiente di variazione percentuale, l'inaccuratezza e l'errore totale analitico sono espressi come differenza tra il valore trovato e il valore vero, in percentuale del valore vero.

In particolare per adottare (come appare ormai altamente desiderabile in termini di messaggi semplici e chiari, cioè di qualità dei processi di comunicazione) intervalli di riferimento uguali in una certa area geografia (per esempio l'Italia, la Germania, ma anche l'Europa) è necessario che l'inaccuratezza non superi un quarto del valore della variabilità biologica totale della popolazione (data dalla somma della variabilità biologica intra-individuale, $CV_{b(intra)}$, e della variabilità biologica inter-individuale $CV_{b(inter)}$) [32,60,61].

Si raccomanda come obiettivo una inaccuratezza inferiore ad un quarto della variabilità biologica totale della popolazione, cioè

$$bias < 0,25 \cdot (CV_{b(intra)}^2 + CV_{b(inter)}^2)^{1/2}$$

(ove il bias è espresso in valore assoluto (senza il segno), come percentuale del valore vero, mentre $CV_{b(intra)}$ e $CV_{b(inter)}$ sono espresse come coefficiente di variazione percentuale).

Gli obiettivi di inaccuratezza analitica così definiti rappresentano un primo importante traguardo cui tendere per il controllo della inaccuratezza analitica (*vedere nota 18*), e sono riportati nella Tabella I.

L'avvicinamento e/o il raggiungimento e il mantenimento degli obiettivi di inaccuratezza analitica devono essere monitorati mediante la differenza (*bias*) tra il valore vero e la media calcolata sui risultati di almeno sei mesi di un programma di controllo di qualità interno, che impieghi un materiale di controllo su più livelli, e lotti di materiale della durata non inferiore ad un anno (*vedere nota 19*).

Obiettivi per l'errore totale analitico

Per ogni singola determinazione, la differenza tra il valore ottenuto e il valore vero risulta essere una inestricabile commistione di imprecisione e di inaccuratezza e viene pertanto percepita come errore totale analitico (ET_a). Questo vale ovviamente per qualsiasi risultato, sia per quelli ottenuti sui materiali di controllo che per quelli ottenuti sui sieri dei pazienti.

Nelle legislazioni sulla valutazione esterna della qualità di Germania e Stati Uniti, l'errore totale analitico viene definito in modo sostanzialmente empirico [66,67]. In realtà, dal modello dell'errore analitico riportato in precedenza che prevede, in condizioni di processo analitico stabile, che

$$ET_a = bias + z \cdot s \quad (II)$$

deriva come conseguenza immediata che gli obiettivi per l'errore totale analitico possono essere definiti semplicemente combinando gli obiettivi per la imprecisione con gli obiettivi per la inaccuratezza [32].

Si raccomanda come obiettivo un errore totale analitico inferiore alla somma della inaccuratezza e della imprecisione massime consentite, e cioè

$$ET_a < 0,25 \cdot (CV_{b(intra)}^2 + CV_{b(inter)}^2)^{1/2} + z \cdot 0,5 \cdot CV_{b(intra)}$$

ove z è il fattore (deviata normale standardizzata) che, posto uguale a 1,65, garantisce la possibilità di rivelare il 95% delle situazioni di errore.

Gli obiettivi per l'errore totale analitico così definiti rappresentano il traguardo fondamentale cui tendere per il controllo dell'errore totale analitico, e quindi per garantire la possibilità di riprodurre ubiquitariamente una data misura sui sieri dei pazienti, e sono riportati nella Tabella I.

L'avvicinamento e/o il raggiungimento e il mantenimento degli obiettivi di errore totale analitico devono essere monitorati mediante l'esecuzione su base continuativa, per tutti gli analiti, di un programma di controllo di qualità interno che impieghi un materiale di controllo su più livelli, con lotti di materiale della durata non inferiore ad un anno, e mediante la partecipazione volontaria a programmi di controllo di qualità interno allargato e a programmi di valutazione esterna della qualità.

Specifiche operative del processo di controllo

La modellizzazione dell'errore analitico e gli obiettivi adottati in questo documento consentono, a partire dall'errore totale analitico, di definire le caratteristiche (specifiche operative) che il processo di controllo deve avere, secondo due alternative:

- ↳ considerando una situazione di processo analitico stabile. In questo caso le specifiche operative sono rappresentate semplicemente dal fatto che l'errore totale analitico (ET_a) non può mai superare i limiti corrispondenti agli obiettivi adottati (tabella I);
- ↳ considerando una situazione di processo analitico instabile. In questo caso è possibile impiegare metodologie specifiche per definire le caratteristiche (regole di controllo, numero dei campioni di controllo, imprecisione e inaccuratezza massime consentite nel corso del processo analitico) necessarie per assicurare, con un livello di probabilità prestabilito (per esempio $p = 0,90$), che un errore che eccede l' ET_a venga rivelato dal processo di controllo [68,69,29,30,70,71].

Il disegno del controllo di qualità

Per garantire l'efficacia del CQ deve essere mantenuta attiva la sequenza obiettivi → risultati → interventi correttivi [12]. Quindi, una volta stabiliti gli obiettivi, è necessario definire il disegno sperimentale da adottare per il CQ onde ottenere le informazioni di controllo sulla base delle quali attivare i meccanismi tesi a garantire che la inaccuratezza, l'imprecisione e, conseguentemente, l'errore totale del processo analitico siano quelli necessari per soddisfare le esigenze cliniche.

È possibile riconoscere nel CQ diversi disegni, in relazione alle *strategie di controllo* utilizzate: *controllo a priori* (effettuato prima dell'avvio del processo analitico), *controllo interattivo* (effettuato durante il processo analitico) e *controllo a posteriori* (più o meno separato, nel tempo, dal processo analitico). Le strategie di controllo sono complementari tra di loro. Quindi, per definizione, nessuna di esse può essere utilizzata in sostituzione di un'altra: e tutte devono essere impiegate, al fine di fornire la garanzia di qualità del processo analitico.

Controllo di sistema

Il *controllo di sistema* tende a fornire una garanzia a priori (prima dell'avvio della serie analitica) della qualità analitica, derivando le informazioni di controllo da misure effettuate a livello dei processi interni alla strumentazione analitica.

Il controllo di calibrazione può essere realizzato con dispositivi meccanici, ottici e/o elettronici, mediante i quali sono testate le funzioni meccaniche, ottiche e/o elettroniche del sistema analitico, e non comporta l'utilizzo né di sieri di controllo né dei sieri dei pazienti. Nel caso delle funzioni elettroniche, tipiche di tutta la moderna strumentazione analitica, il controllo di sistema è in gran parte, se non del tutto, *cablato* nel sistema analitico. Un esempio di controllo di sistema *non cablato* nel sistema analitico può essere il controllo delle lunghezze d'onda di uno spettrofotometro mediante filtro di olmio.

Si raccomanda che i risultati ottenuti con il controllo di sistema siano archiviati al fine di documentare l'efficienza del sistema analitico, sia per una possibile analisi retrospettiva in seguito

alla comparsa di problemi (principio della "scatola nera"), sia come base di conoscenza per esprimere giudizi oggettivi sulle prestazioni della strumentazione analitica in uso.

Controllo di calibrazione

Il *controllo di calibrazione* tende a fornire anch'esso una garanzia a priori (prima dell'avvio della serie analitica) della qualità analitica. Il controllo di calibrazione deriva le informazioni di controllo da misure effettuate su materiali di controllo, e/o da misure effettuate a scopo non diagnostico sui materiali dei pazienti. Nel controllo di calibrazione si presentano tipicamente tre situazioni.

Controllo di calibrazione del sistema analitico

Consiste nell'analizzare, all'avvio del sistema analitico e prima dell'inizio dell'attività vera e propria, il/i materiale/i di controllo appositamente fornito/i con il sistema analitico stesso. È una situazione caratteristica dei sistemi analitici che prevedono che un'unica calibrazione rimanga valida per periodi di tempo prolungati (è comune arrivare fino ai quattro-sei mesi). In caso di controllo al di fuori dei limiti consentiti, i risultati del controllo di calibrazione non devono essere utilizzati per ricalibrare il sistema analitico, ma è necessario procedere ad una nuova calibrazione impiegando i materiali di calibrazione e le procedure di calibrazione previsti per lo specifico sistema analitico. In base al principio della complementarità delle strategie di controllo, il controllo di calibrazione non è sostitutivo del controllo di qualità interno.

Controllo dell'allineamento di più sistemi

Lo sviluppo della strumentazione nella chimica clinica ha condotto in questi ultimi anni con sempre maggior frequenza, soprattutto nei laboratori medio-grandi, alla compresenza di sistemi analitici differenti per l'esecuzione delle stesse analisi. E può accadere che, per motivi organizzativi, campioni successivi di uno stesso paziente siano analizzati su più di un sistema analitico. Per garantire, all'interno di un singolo laboratorio, la confrontabilità dei risultati ottenuti su differenti sistemi, è pratica comune, e corretta, che essi vengano allineati mediante i risultati ottenuti dall'analisi di sieri freschi di pazienti, tramite una tecnica di approssimazione in media [38] (tipicamente la regressione lineare con il metodo dei minimi quadrati [14]).

Il controllo di calibrazione può essere utilizzato per verificare il mantenimento nel tempo dell'allineamento tra due sistemi analitici, uno dei quali sia preso come riferimento. In questo caso è necessario analizzare su entrambi (per esempio) un pool di sieri freschi preparato da quelli della routine giornaliera (utilizzando sieri provenienti da almeno 10 soggetti diversi, è possibile minimizzare gli effetti di *non-commutabilità* possibili anche sui sieri freschi [72,73,74]). I valori ottenuti sul pool con i due sistemi analitici possono quindi essere confrontati con i limiti di confidenza della regressione [14] calcolata nel corso dell'allineamento preliminare dei due sistemi, al fine di valutare se l'allineamento continua ad essere accettabile. Il procedimento può essere ovviamente esteso a più sistemi analitici.

Controllo con il metodo di riferimento

L'accuratezza di un sistema analitico deve essere garantita a priori dalla azienda che lo fornisce. Per questo motivo un controllo di calibrazione effettuato direttamente tra il sistema analitico e il metodo che fornisce il valore vero (metodo definitivo o metodo di riferimento) non rappresenta una procedura routinaria. Può peraltro essere effettuato occasionalmente, sulla base di esigenze

documentate, analizzando, con il proprio sistema analitico, opportunamente calibrato e controllato, una serie di sieri freschi cui (prima o dopo l'analisi con il proprio sistema analitico) sia stato assegnato il valore vero da parte di un laboratorio di riferimento.

Controllo di validità

Diversamente dal controllo di sistema e dal controllo di calibrazione, che tendono a fornire una garanzia a priori, il controllo di validità fornisce la garanzia della qualità analitica agendo in modo interattivo. Il controllo di validità deriva le informazioni di controllo da misure effettuate su materiali specifici inseriti nel processo analitico.

Il controllo di validità viene assicurato da un controllo della procedura analitica *cablato* in ogni singolo test. Da questo punto di vista, il controllo di validità è una procedura di CQ che assume che la serie analitica sia rappresentata da un singolo test. Un esempio tipico di controllo di validità è rappresentato dal controllo positivo e/o negativo presente nei test immunoenzimatici su striscia.

Il controllo di validità è utile nelle situazioni in cui esiste un'elevata probabilità di sbagli, legata tipicamente ad una esecuzione delle analisi occasionale, al di fuori del laboratorio, da parte di personale non specializzato [75]. Il razionale del controllo di validità risiede nel fatto di porre al centro dell'attenzione l'operatore, come una fonte importante di sbagli.

Controllo di qualità interno (CQI)

Il controllo di qualità interno (CQI) agisce in modo interattivo, e deriva le informazioni di controllo sia dalle misure effettuate su materiali specifici (materiali di controllo), trattati in modo identico ai campioni dei pazienti [76], sia dalle misure effettuate a scopo diagnostico sui materiali dei pazienti [2].

CQI con materiale di controllo

Il CQI con materiale di controllo deve essere eseguito quotidianamente per tutti gli analisti. Gli obiettivi primari del CQI con materiale di controllo sono rivolti all'errore analitico, al fine di:

- ↳ fornire un segnale di allarme in tempo reale quando si verifica, nella serie analitica, un errore che eccede i limiti prestabiliti;
- ↳ controllare il raggiungimento e/o il mantenimento degli obiettivi di imprecisione analitica;
- ↳ controllare il raggiungimento e/o il mantenimento degli obiettivi di inaccuratezza analitica.

Si sottolinea in particolare come il terzo punto, essenziale ai fini della garanzia di qualità che il laboratorio clinico deve fornire, diventi praticabile solamente nell'ambito di un sistema di garanzia a priori dell'accuratezza, al di fuori del quale il CQI può consentire solamente un controllo della (in)accuratezza relativa (mantenimento nel tempo dei livelli di inaccuratezza iniziali).

Il controllo di qualità con materiale di controllo, regole di controllo, e con visualizzazione grafica dei risultati sotto forma di carte di controllo (carte di tipo Shewhart, altrimenti dette di Levey-Jennings, eventualmente con l'ausilio delle carte di Youden), è lo strumento centrale del CQ in chimica clinica [76,77,78,79,80].

In base alle specifiche operative adottate per il processo di controllo, i limiti di controllo possono essere definiti in termini di errore totale analitico (ET_a) ovvero, in alternativa, di limiti statistici

(media $\pm 1s$, media $\pm 2s$, media $\pm 3s$). In quest'ultimo caso, una sola regola di controllo è sufficiente a garantire un processo di controllo adeguato per la maggior parte degli analiti [69,81]. Qualora si renda necessario e/o si reputi opportuno ricorrere a sistemi a regole multiple [82], l'utilizzo contemporaneo di due sole regole, di cui una sensibile all'errore sistematico e l'altra sensibile all'errore casuale, sembra poter garantire un adeguato controllo del processo analitico [69,81].

CQI con i dati dei pazienti

Il CQI con i dati dei pazienti consente di ampliare il processo di controllo, estendendolo ad aspetti che non è possibile controllare mediante i materiali di controllo. Tuttavia, per il fatto di non consentire né il controllo dell'imprecisione né il controllo dell'inaccuratezza, né tantomeno quello dell'errore totale analitico, non può che essere complementare al CQI con materiale di controllo. Il CQI con i dati dei pazienti è fondamentalmente orientato a rivelare gli sbagli.

Il **controllo interparametrico dei dati** può essere effettuato sugli indici eritrocitari, per i quali si sa che valori dell'emoglobina corpuscolare media (MCH) e/o della concentrazione emoglobinica corpuscolare media (MCHC) che si scostano di molto dalla media possono essere causati da sbagli nel conteggio dei globuli rossi, nella determinazione dell'emoglobina e/o nella misura del volume globulare medio (MCV) [2]; può essere effettuato sulla differenza tra la concentrazione degli ioni positivi e quella degli ioni negativi nel siero (anion-gap), essendo noto che una differenza molto diversa dalla media di 11-12 mmol/L può essere indice di errore nella determinazione della concentrazione di uno degli ioni [83]; può essere effettuato mediante la differenza tra la concentrazione di CO₂ misurata e quella calcolata mediante l'equazione di Henderson-Hasselbalch [2].

Delta-check e differenze critiche prevedono entrambi che il risultato ottenuto per un paziente sia confrontato con quello ottenuto precedentemente, per verificare, sulla base di regole prestabilite, se ci si trovi in presenza di una differenza plausibile. Le regole per giudicare se la differenza tra due successive misure sia significativa, inizialmente empiriche (delta-check), possono ora essere agganciate alla variabilità biologica impiegando il modello delle differenze critiche [58,84,85,86]. In quest'ultimo caso una differenza eccede i livelli di allarme quando, in un soggetto supposto in una condizione stabile, supera il valore (differenza critica) plausibile in base alla variabilità biologica e alla variabilità analitica osservate. Un caso particolare di questo tipo di controllo è il controllo di congruità, applicabile alla misura delle concentrazioni plasmatiche dei farmaci, e che consiste nel confrontare i risultati ottenuti per un singolo paziente con la dose di farmaco assunta, e con i precedenti valori di dose e di concentrazione [87].

Media dei pazienti e media dei normali comprendono tutti i metodi basati sulla valutazione della media dei dati relativi a un certo analita. Possono essere inclusi nel calcolo della media tutti i valori, o solamente quelli che risultano all'interno dell'intervallo di riferimento [2,88,89,90,91]. La deriva della media può essere posta sotto controllo mediante una tecnica di analisi della tendenza [2,92]. La media può essere la media aritmetica, la media geometrica o una media in qualche modo smussata, come quella di Bull [93,94]. In questo caso la media viene ricalcolata ogni 20-30 determinazioni (il valore esatto può essere definito caso per caso mediante lo studio della funzione di potenza). A un singolo valore viene dato un peso tanto minore quanto più esso si allontana dalla media precedentemente calcolata: questo fatto limita l'effetto derivante dall'inclusione di un singolo o di pochi dati patologici, e tende a stabilizzare la media. La media di Bull si presta ad essere utilizzata per il controllo degli analizzatori diematologici, in particolare per l'MCV, l'MCH e l'MCHC, ma, come tutti i metodi basati sui dati dei pazienti, sempre a fianco di un metodo con

materiale di controllo [95].

Controllo di qualità interno allargato (CQA)

Con il *controllo di qualità interno allargato* (CQA) si entra nell'ambito della valutazione *a posteriori* dell'attendibilità analitica. Il CQA deriva l'informazione di controllo dai materiali di controllo utilizzati per il CQI, e consiste nella elaborazione in comune dei risultati del CQI di laboratori che utilizzano tutti lo stesso materiale di controllo.

Il CQA è tipicamente svolto su base volontaristica, supportato dalle aziende che producono materiali di controllo, che con questo intendono offrire un servizio aggiuntivo al CQI. Tuttavia in almeno un caso il CQA rappresenta il sistema di CQ adottato a livello nazionale [96].

Il razionale cui è improntato il CQA, è che le informazioni necessarie per effettuare una valutazione comparativa dei propri risultati nei confronti di quelli degli altri laboratori sono già contenute tutte nei dati del CQI. Questo è sicuramente vero. Non solo: ma la numerosità dei risultati che ciascun laboratorio mette a disposizione offre una base statisticamente più attendibile di quella che si ha nei tradizionali programmi di valutazione esterna della qualità. L'unico limite del CQA, l'incapacità di fornire stime dell'inaccuratezza dei laboratori a causa del fatto che questi utilizzano, e devono poter continuare ad utilizzare, differenti materiali per il proprio CQI, viene superato se si applicano le logiche della garanzia a priori dell'accuratezza dei sistemi analitici e della certificazione dei fattori di commutabilità dei materiali di controllo raccomandate in questo documento.

Valutazione esterna della qualità (VEQ)

Analogamente al CQA, la valutazione esterna della qualità (VEQ) fornisce una valutazione a posteriori dell'attendibilità analitica, e deriva l'informazione di controllo dai materiali di controllo.

La VEQ, attraverso la misura della capacità dei laboratori di fornire, su uno stesso materiale di controllo, uguali risultati, consente di verificare fino a che punto è stato raggiunto l'obbiettivo primario della chimica clinica: ottenere, per un dato paziente, lo stesso risultato in tutti i laboratori [97].

Per questo il disegno sperimentale della VEQ deve prevedere:

la definizione degli obiettivi di qualità in termini di errore totale analitico;

- ↳ l'impiego di materiali (sieri freschi, sangue intero fresco [98] o materiali di controllo su cui siano stati determinati i fattori di commutabilità per i vari sistemi analitici), per i quali sia noto il valore vero di concentrazione dei diversi analiti;
- ↳ il confronto dei risultati ottenuti nei singoli laboratori con il valore vero;
- ↳ la valutazione del raggiungimento degli obiettivi in termini di numero di laboratori che non eccedono l'errore totale analitico raccomandato.

Due sono sostanzialmente i limiti destinati a permanere nei programmi di VEQ:

- ↳ numero dei campioni di controllo analizzati insufficiente per trarre conclusioni affidabili, sul piano statistico, riguardo le prestazioni dei singoli laboratori;
- ↳ disegno sperimentale che non consente di scomporre l'errore osservato nelle sue componenti (errore casuale e sistematico), che corrispondono a problemi analitici differenti, e che richiedono interventi correttivi differenti da parte dei laboratori.

Per queste ragioni la VEQ deve mantenere e rafforzare il suo unico e insostituibile ruolo: quello di strumento di analisi epicritica, di *indicatore di efficacia* dell'insieme delle procedure di CQ adottate nel laboratorio clinico.

Conclusione

Non è ancora perfettamente chiaro quali debbano essere, in termini di imprecisione, di inaccuratezza e di errore totale analitico, le caratteristiche "ideali", dal punto di vista clinico, di uno specifico test di laboratorio. È invece chiaro che tali caratteristiche "ideali" potranno essere definite e raggiunte solamente mediante una serie di approssimazioni successive. Per questo è necessario raccogliere un primo, preliminare consenso attorno a caratteristiche provvisoriamente assunte come quelle "ideali": questo fatto ha rappresentato, e rappresenta, lo scopo di questo documento.

Sulla strada del complesso cammino che ci separa dal raggiungimento, per ciascuno specifico test di laboratorio, delle caratteristiche "ideali" dal punto di vista clinico, l'accuratezza rappresenta indiscutibilmente la sfida principale [99,100]. Gli esempi forniti dalla standardizzazione della misura delle apolipoproteine A-I e B [101,102,103,104], e dalla standardizzazione della misura delle principali proteine del siero [105] dimostrano che, quando si interviene con la necessaria determinazione, l'obiettivo "accuratezza" può essere perseguito con successo anche in settori particolarmente complessi e delicati come quello delle misure immunochimiche.

Per quanto concerne infine il CQ, la modellizzazione dell'errore analitico, unita ad un sistema metrologico coerente e alla definizione di obiettivi separati per i differenti aspetti dell'errore analitico (errore analitico totale, imprecisione, inaccuratezza), permette di definire gli interventi correttivi necessari per garantire l'efficacia del [processo di] controllo del processo analitico.

Gli interventi correttivi devono essere basati su informazioni di controllo adeguate, che consentano:

- ↳ di evidenziare gli sbagli, con conseguente ripetizione della/e analisi;
- ↳ di riconoscere un errore totale analitico che eccede il limite massimo predefinito, con conseguente ripetizione della/e analisi;
- ↳ di determinare, quando l'errore totale analitico eccede il limite massimo predefinito, la componente di imprecisione dell'errore, adottando i provvedimenti opportuni sugli aspetti del processo analitico che contribuiscono alla imprecisione;
- ↳ di determinare, quando l'errore totale analitico eccede il limite massimo predefinito, la componente di inaccuratezza dell'errore, adottando i provvedimenti opportuni sugli aspetti del processo analitico che contribuiscono alla inaccuratezza;
- ↳ di effettuare un'analisi epicritica oggettiva dei risultati raggiunti in termini di rispondenza del processo analitico agli obiettivi di qualità predefiniti.

È possibile in tal modo raggiungere l'obiettivo finale della chimica clinica: garantire l'utilità clinica del dato analitico, attraverso un sistema che consente di riprodurre ubiquitariamente una data misura in un dato paziente.

(nota 1)

Hanno inviato commenti alla versione 1.1 di questo documento, commenti di cui si è tenuto conto nella redazione della presente versione: P. Bonvicini, F. Ceriotti, R. Falcone, C. Franzini, F. Moia, G. Palleschi, G. Vanzetti. Li ringraziamo.

(nota 2)

Si assume che il paziente sia il cliente finale, il punto di arrivo della catena clienti-fornitori che attraversa il processo di produzione dei servizi sanitari.

(nota 3)

Appare opportuno ricordare che le *norme UNI EN ISO* della serie 9000 forniscono la *metodologia* necessaria alla realizzazione di un *sistema qualità* aziendale, una metodologia svincolata dalla tipologia dell'organizzazione, e quindi una metodologia applicabile universalmente. Alla professione spetta il compito di decodificare le norme in relazione alle specificità che caratterizzano il laboratorio clinico.

(nota 4)

Il verbo presidiare, sul cui utilizzo in questa sede si sono rilevati alcuni dissensi, vuole esprimere lo stato di allerta, quindi *l'attitudine alla prevenzione* degli errori e degli sbagli, in contrapposizione con *l'attitudine alla correzione*, che vede errori e sbagli come qualcosa da correggere necessariamente *dopo* che si sono verificati. La logica del *sistema qualità* descritto nelle *norme UNI EN ISO* della serie 9000 valorizza grandemente l'attitudine alla prevenzione.

(nota 5)

Nel "Vocabolario illustrato della lingua italiana" di G. Devoto e G. C. Oli l'errore viene definito come "...in metrologia, e. di osservazione (o di misura o sperimentale), la differenza fra il valore vero della grandezza e quello misurato...". Analogamente si esprime "Lo Zingarelli 1995" di N. Zingarelli, che definisce l'errore come "...nella misurazione di una grandezza fisica, differenza fra il valore esatto e quello dedotto dall'osservazione...".

(nota 6)

Nel "Vocabolario illustrato della lingua italiana" di G. Devoto e G. C. Oli si trova che "[sbaglio]...condivide con errore...tutte le determinazioni, ma gnrl. differisce nel senso di un'attenuazione dell'importanza e della gravità...". A fronte di questo impiego del termine nel linguaggio comune, sta il fatto che lo sbaglio viene dallo stesso vocabolario ulteriormente definito come "...mancanza nei confronti di un ordine corretto o di una regola...": questa definizione si avvicina molto a quella qui data di sbaglio come accidente tecnico. Più concisamente ne "Lo Zingarelli 1995" di N. Zingarelli lo sbaglio viene definito come "...equivoco, disattenzione, svista...", in un senso che va ancora più chiaramente nella direzione del significato adottato in questo documento.

(nota 7)

L'esigenza di una valorizzazione della attitudine alla prevenzione di cui alla *nota 4*, risulta intuitiva se si pensa agli interventi che ciascuno mette in atto, nel proprio laboratorio, al fine di prevenire gli sbagli.

(nota 8)

La misura di posizione *assoluta* di un'insieme di dati campionari è la media.

(nota 9)

L'espressione "deterioramento delle caratteristiche del processo analitico" in questo contesto viene utilizzata per evitare di ricorrere al termine "errore", che sarebbe quanto mai incoerente con il significato attribuito a tale parola nelle altre parti di questo documento.

(nota 10)

All'espressione "regole di controllo" è bene attribuire un significato generico di "criterio decisionale", intendendo qualcosa che può andare (e va) ben al di là delle classiche regole statistiche impiegate nel CQ e alle quali si è abituati a pensare (per esempio la regola 1,3s, che segnala il deterioramento delle caratteristiche del processo quando un dato si allontana dalla media di oltre 3 volte la deviazione standard). In questo senso una regola di controllo può essere per esempio rappresentata dal *non accettare* i risultati di un esame emocromocitometrico se la concentrazione emoglobinica corpuscolare media è superiore al 50%.

(nota 11)

In effetti l'espressione

$$ET_a = bias + z \cdot s$$

ben rappresenta i due punti di vista in merito al problema dell'errore analitico. Quello del laboratorio che ha l'esigenza di scomporre l'errore totale analitico in due componenti, l'errore sistematico (*bias*) e l'errore casuale (*s*), cui corrisponde la necessità di indagare su aspetti differenti del processo analitico, e l'attivazione di differenti interventi correttivi (parte destra dell'equazione). E quello del clinico, che vede in definitiva nel singolo dato una inestricabile commistione di imprecisione e di inaccuratezza, che quindi vede l'errore totale analitico (ET_a), e che chiede in sostanza che la differenza tra il valore fornito e il valore vero sia contenuta entro limiti che assicurino la significatività del risultato ai fini del suo utilizzo clinico (parte sinistra dell'equazione).

(nota 12)

Da considerare come la migliore stima disponibile del valore vero.

(nota 13)

Gli obiettivi di qualità consentono di definire in modo oggettivo, per ciascun analita, che cosa si intende per "*stima accettabilmente approssimata del valore vero*".

(nota 14)

È possibile cioè da parte dei produttori fornire un sistema analitico garantendo che con esso, impiegato in conformità con le procedure descritte, il laboratorio sarà in grado di ottenere sui sieri dei pazienti il *valore vero convenzionale*. Vedere anche il punto 5.2.3.

(nota 15)

(e purché il paziente effettui le analisi in laboratori aventi la stessa inaccuratezza). Affermare che "un metodo inaccurato, se stabile nel tempo, può fornire risultati utili, purché sufficientemente preciso" non può ovviamente in alcun modo essere considerato come una giustificazione all'utilizzo di metodi inaccurati.

(nota 16)

Gli obiettivi di imprecisione e di inaccuratezza della letteratura più estesamente riportati ed accettati [32,58,59,60,61] sono i seguenti (ove $CV_{b(intra)}$ rappresenta la variabilità biologica intra-individuale, e $CV_{b(inter)}$ rappresenta la variabilità biologica inter-individuale):

Componente	$CV_{b(intra)}$	$CV_{b(inter)}$
Alanina amminotransferasi	27,2	47,1
Albumina	2,8	3,4
Amilasi	7,4	24,9
Aspartato amminotransferasi	14,4	20,2
Bicarbonato	4,6	4,4
Bilirubina totale	22,6	32,0
Calcio totale	1,8	2,1
Cloruro	1,4	1,4
Colesterolo totale	5,4	15,5
Creatina chinasi	41,4	67,5
Creatinina	4,4	10,3
Digossina	7,6	13,6
Ferro	31,8	16,0
Fosfatasi acida	9,0	0,0
Fosfatasi alcalina	6,8	24,7
Fosfato	8,0	9,5
Glucosio	4,4	6,2
gamma-Glutammiltransferasi	14,8	85,9
IgA	4,4	49,8
IgG	3,8	19,6
IgM	4,6	50,6
Lattato deidrogenasi	7,8	14,4
Litio	7,2	15,2
Magnesio	2,2	6,0
Potassio	4,8	4,2
Proteine totali	2,8	5,3
Sodio	0,6	0,5
Tireotropina	16,2	31,7
Tiroxina	6,8	14,9
Transferrina	4,8	7,8
Trigliceridi	23,0	58,0
Triiodotironina	8,0	20,5
Urato	8,4	13,6
Urea	12,6	17,0

Gli obiettivi di imprecisione e di inaccuratezza proposti in questo documento sono basati sui dati di variabilità riportati nella precedente tabella con la sola eccezione dei casi in cui la variabilità biologica intra-individuale o inter-individuale risultava superiore al 33.3%. Non essendo ovviamente possibile una deviazione standard relativa superiore al 33.3% (si tratta semplicemente di distribuzioni non gaussiane), nei casi in cui essa supera tale valore si è assunta *provvisoriamente* una deviazione standard relativa uguale al 33.3%. Per la variabilità biologica intra-individuale ciò è

avvenuto in un solo caso, e precisamente per la creatina chinasi ($CV_{b(intra)}$) riportato dalla letteratura pari al 41,4%). Per la variabilità biologica inter-individuale ciò è avvenuto in sei casi: alanina amminotransferasi ($CV_{b(inter)}$) riportato dalla letteratura pari al 47,1%), creatina chinasi (67,5%), gamma-glutammiltransferasi (85,9%), IgA (49,8%), IgM (50,6%) e trigliceridi (58,0%).

Per quanto riguarda la fosfatasi acida, una variabilità biologica inter-individuale pari a 0 (zero) si evince dai riferimenti [32] e [60]. Anche in questo caso i valori di $CV_{b(intra)}$ e di $CV_{b(inter)}$ sono stati assunti provvisoriamente.

Ovviamente via via che nuovi studi consentiranno di migliorare le stime della variabilità biologica intra-individuale e inter-individuale disponibili si provvederà ad aggiornare i valori degli obiettivi di imprecisione e di inaccuratezza proposti in questo documento, e a ricalcolare conseguentemente quelli dell'errore totale analitico.

(nota 17)

I risultati di almeno sei mesi di un programma di controllo di qualità interno, con l'effettuazione di una o più misure giornaliere sul medesimo materiale di controllo, sono necessari a garantire una stima adeguata dell'imprecisione analitica (cioè una *deviazione standard s* misurata in condizioni di stabilità del processo analitico).

(nota 18)

Si tratta di obiettivi realistici: il traguardo ideale teoricamente perseguitibile, cioè l'assenza di inaccuratezza nei metodi analitici, appare per ora difficile da proporre.

(nota 19)

I risultati di almeno sei mesi di un programma di controllo di qualità interno, con l'effettuazione di una o più misure giornaliere sul medesimo materiale di controllo, sono necessari a garantire una stima adeguata dell'inaccuratezza analitica (cioè un *bias* misurato in condizioni di stabilità del processo analitico).

Bibliografia

1. Westgard JO, Burnett RW, Bowers GN. Quality management science in clinical chemistry: a dynamic framework for continuous improvement of quality. *Clin Chem* 1990;36:1712-6.
2. Cembrowski GS, Carey RN. Laboratory quality management. Chicago: ASCP Press, 1989:264pp.
3. Westgard JO, Barry PL. Cost-effective quality control: managing the quality and productivity of analytical processes. Washington: AACC Press, 1986:229pp.
4. Ascari E, Prandini BD, Spandrio L. Raccolta e conservazione dei materiali biologici. Milano: Raffaello Cortina Editore, 1986:134pp.

5. Fody EP. Principi generali relativi alla preparazione del paziente e al trattamento dei campioni. In: Howanitz PJ, Howanitz JH, eds. *La sicurezza di qualità*. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 1990:63-91.
6. Steindel SJ. Aspetti generali della sicurezza di qualità in laboratorio. In: Howanitz PJ, Howanitz JH, eds. *La sicurezza di qualità*. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 1990:93-117.
7. Uldall A. Quality assurance in clinical chemistry. *Scand J Clin Lab Invest* 1987;47(Suppl 187):195pp.
8. Chou D, Connelly DP, Fine JS. Sicurezza di qualità e flussi di informazione nel laboratorio. In: Howanitz PJ, Howanitz JH, eds. *La sicurezza di qualità*. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 1990:413-43.
9. Westgard JO, Burnett RW. Precision requirements for cost-effective operation of analytical processes. *Clin Chem* 1990;36:1629-32.
10. Westgard JO, Oryall JJ, Koch DD. Predicting effects of quality-control practices on the cost-effective operation of a stable, multitest analytical system. *Clin Chem* 1990;36:1760-4.
11. Norma UNI EN ISO 9000-1. Norme di gestione per la qualità e di assicurazione della qualità. Guida per la scelta e l'utilizzazione. Milano: UNI, 1994:26pp.
12. Buttner J, Borth R, Boutwell JH, Broughton PMG, Bowyer RC. Approved recommendation (1978) on quality control in clinical chemistry. Part 1. General principles and terminology. *J Clin Chem Clin Biochem* 1980;18:69-77.
13. Taylor JR. Introduzione all'analisi degli errori. Bologna: Zanichelli, 1986:223 pp.
14. Snedecor GW, Cochran WG, Statistical methods, 7th ed. Ames: The Iowa State University Press, 1980:507pp.
15. Baldini M. L'errore nella scienza. *Biochim Clin* 1991;15:28-38.
16. Hicks JM. Home testing: to do or not to do? [Editorial]. *Clin Chem* 1993;39:7-8.
17. Maritz JS. Distribution-free statistical methods. London: Chapman and Hall, 1981:264pp.
18. Efron B, Tibshirani R. Bootstrap methods for standard errors, confidence intervals, and other measures of statistical accuracy. *Stat Sci* 1986;1:54-77.
19. Vanzetti G, Franzini C. Il controllo di qualità in chimica clinica: principi ed esperienze. Milano: Società Italiana di Biochimica Clinica, 1981:152pp.
20. Westgard JO, Groth T, Aronsson T. Performance characteristics of rules for internal quality control: probabilities for false rejection and error detection. *Clin Chem* 1977;23:1857-67.
21. Westgard JO, Groth T. Power functions for statistical control rules. *Clin Chem* 1979;25:863-9.

22. Ehrmeyer SS, Laessig RH. Alternative statistical approach to evaluating interlaboratory performance. *Clin Chem* 1985;31:106-8.
23. Blum AS. Computer evaluation of statistical procedures, and a new quality-control statistical procedure. *Clin Chem* 1985;31:206-12.
24. Parvin CA. Estimating the performance characteristics of quality-control procedures when error persists until detection. *Clin Chem* 1991;37:1720-4.
25. Parvin CA. Comparing the power of quality-control rules to detect persistent systematic error. *Clin Chem* 1992;38:358-63.
26. Parvin CA. Comparing the power of quality-control rules to detect persistent increases in random error. *Clin Chem* 1992;38:364-9.
27. Westgard JO. Simulation and modelling for optimizing quality control and improving analytical quality assurance [Editorial]. *Clin Chem* 1992;38:175-8.
28. Hatjimihail AT. A tool for the design and evaluation of alternative quality-control procedures. *Clin Chem* 1992;38:204-10.
29. Westgard JO, Hyltoft Petersen P, Wiebe DA. Laboratory process specifications for assuring quality in the US national cholesterol education program. *Clin Chem* 1991;37:656-61.
30. Westgard JO, Wiebe DA. Cholesterol operational process specifications for assuring the quality required by CLIA proficiency testing. *Clin Chem* 1991;37:1938-44.
31. De Verdier CH, Groth T, Hyltoft Petersen P. Medical need for quality specifications - a NORDKEM project for selecting the appropriate quality in clinical laboratories. *Scand J Clin Lab Invest* 1993;53(Suppl 215):29-37.
32. Fraser CG, Hyltoft Petersen P. Quality goals in external quality assessment are best based on biology. *Scan J Clin Lab Invest* 1993;53(Supplement 212):8-9.
33. Buttner J, Borth R, Boutwell JH, Broughton PMG, Bowyer RC. Approved recommendation (1978) on quality control in clinical chemistry. Part 2. Assessment of analytical methods for routine use. *J Clin Chem Clin Biochem* 1980;18:78-88.
34. Buttner J, Borth R, Boutwell JH, Broughton PMG, Bowyer RC. Approved recommendation (1979) on quality control in clinical chemistry. Part 3. Calibration and control materials. *J Clin Chem Clin Biochem* 1980;18:855-60.
35. Bowers GN Jr. Clinical chemistry analyte reference systems based on true value [Editorial]. *Clin Chem* 1991;37:1665-6.
36. Tietz NW. A model for a comprehensive measurement system in clinical chemistry. *Clin Chem* 1979;25:833-9.
37. Franzini C. The reference method value. *Ann Ist Sup Sanità* 1991;27:359-63.

38. Cugiani M, Liverani A. Introduzione all'analisi computazionale. Torino: UTET Libreria, 1991:143pp.
39. Lasky FD. Proficiency testing linked to the national reference system for the clinical laboratory: a proposal for achieving accuracy. *Clin Chem* 1992;38:1260-7.
40. Van Helden WCH, Visser RWJ, Van den Bergh FAJTM, Souverijn JHM. Comparison of intermethod analytical variability of patient sera and commercially quality control sera. *Clin Chim Acta* 1979;93:335-47.
41. Bretaudiere JP, Dumont G, Rej R, Bailly M. Suitability of control materials. General principles and methods of investigation. *Clin Chem* 1981;27:798-805.
42. Solberg HE, Skrede S. Specimen-dependent effects on the apparent analytical quality in surveys of Nordic clinical chemistry laboratories. *Scand J Clin Lab Invest* 1984;44(Suppl 172):159-62.
43. Uldall A. Apparent interlaboratory variation using different type of reference sera. *Scand J Clin Lab Invest* 1984;44(Suppl 172):163-71.
44. Burlina A, Bonvicini P, Secchiero S, Bertorelle R, Zaninotto M. Valutazione della commutabilità nei dosaggi degli enzimi su campioni di pazienti e materiali di controllo. *Progr Med Lab* 1988;6:459-64.
45. Franzini C. Commutability of reference materials in clinical chemistry. *JIFCC* 1993;5:186-93.
46. Moss DW. Enzyme reference materials. Their place in diagnostic enzymology. *JIFCC* 1994;6:6-9.
47. Rei R. Proficiency testing, matrix effects, and method evaluation [Editorial]. *Clin Chem* 1994;40:345-6.
48. Besozzi M, Borsotti M, Motta R, Tocchini M. Il controllo di qualità nel laboratorio clinico: verso una strategia globale. Milano: SIBIoC Commissione Controllo di Qualità, 1993:73pp.
49. Tietz NW, Rodgerson DO, Laessig RH. Are clinical laboratory proficiency test as good as they can be? *Clin Chem* 1992;38:473-5.
50. Buttner J, Borth R, Boutwell JH, Broughton PMG, Bowyer RC. Approved recommendation (1979) on quality control in clinical chemistry. Part 6. Quality requirements from the point of view of health care. *J Clin Chem Clin Biochem* 1980;18:861-6.
51. Tonks DB. A study of the accuracy and precision of clinical chemistry determinations in 170 Canadian laboratories. *Clin Chem* 1963;9:217-33.
52. Barnett RN. Medical significance of laboratory results. *Am J Clin Pathol* 1968;50:671-6.
53. Skendzel LP, Barnett RN, Platt R. Medically useful criteria for analytical performance of laboratory tests. *Am J Clin Pathol* 1985;83:200-5.
54. Ross JW, Fraser MD. Clinical laboratory precision. The state of the art and medical usefulness

based internal quality control. Am J Clin Pathol 1982;78(Suppl):578-86.

55. Current status of blood cholesterol measurement in clinical laboratories in the United States: a report from the Laboratory Standardization Panel of the National Cholesterol Education Program. Clin Chem 1988;34:193-201.
56. Cotlove E, Harris EK, Williams GZ. Biological and analytic components of variation in long-term studies of serum constituents in normal subjects. III. Physiological and medical implications. Clin Chem 1970;16:1028-32.
57. Harris EK. Statistical principles underlying analytical goal-setting in clinical chemistry. Am J Clin Pathol 1979;374-82.
58. Costongs GMPJ, Janson PCW, Bas BM. Short-term and long-term intra-individual variations and critical differences of clinical chemical laboratory parameters. J Clin Chem Clin Biochem 1985;23:7-16.
59. Fraser CG. The application of theoretical goals based on biological variation data in proficiency testing. Arc Pathol Lab Med 1988;112:404-15.
60. Fraser CG, Hyltoft Petersen P, Ricos C, Haeckel R. Proposed quality specifications for the imprecision and inaccuracy of analytical systems for clinical chemistry. Eur J Clin Chem Clin Biochem 1992;30:311-7.
61. Fraser CG, Hyltoft Petersen P. Desirable standards for laboratory tests if they are to fulfill medical needs. Clin Chem 1993;39:1447-55.
62. Hyltoft Petersen P, Horder M. Influence of analytical quality on test results. Scan J Clin Lab Invest 1992;52(Suppl 208):65-87.
63. Westgard JO, Seehafer JJ, Barry PL. Allowable imprecision for laboratory tests based on clinical and analytical test outcome criteria. Clin Chem 1994;40:1909-14.
64. Hyltoft Petersen P, Fraser CG. Setting quality standards in clinical chemistry: can competing models based on analytical, biological, and clinical outcomes be harmonized? Clin Chem 1994;40:1865-8.
65. Fraser CG, Hyltoft Petersen P. The importance of imprecision. Ann Clin Biochem 1991;28:207-11.
66. Stamm D. New guidelines of the Federal Medical Association. Biochim Clin 1991;15:1029-53.
67. U.S. Dept. of Health and Human Services. Medicare, Medicaid, and CLIA programs: regulations implementing the Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988 (CLIA). Final rule. Fed Regist 1992;57:7002-186.
68. Linnet K. Choosing quality-control systems to detect maximum allowable analytical errors. Clin Chem 1989;35:284-8.
69. Koch DD, Oryall JJ, Quam EF, Feldbruegge DH, Dowd DE, Barry PL, Westgard JO. Selection

of medically useful quality-control procedures for individual tests done in a multitest analytical system. Clin Chem 1990;36:230-3.

70. Westgard JO. Charts of operational process specifications ("OPSpecs charts") for assessing the precision, accuracy, and quality control needed to satisfy proficiency testing performance criteria. Clin Chem 1992;38:1226-33.

71. Westgard JO, Seehafer JJ, Barry PL. European specifications for imprecision and inaccuracy compared with operating specifications that assure the quality required by US CLIA proficiency-testing criteria. Clin Chem 1994;40:1228-32.

72. Kropf J, Marx AM, Hildebrandt J, Gressner AM. Pratical implications of coexistent different technologies in clinical chemical laboratories. Eur J Clin Chem Clin Biochem 1991;29:675-83.

73. Biondi ML, Turrini D, Cicchitti D, Brenna S, Guagnellini E. Influenza della differente composizione isoenzimatica nella determinazione della lattato deidrogenasi. Biochim Clin 1993;17: 903-4.

74. Re G, Ceriotti F, Besozzi M. Tecnologie analitiche a confronto: commutabilità su sieri freschi. Biochim Clin 1994;18:93-106.

75. Baer DM, Belsey RE. Limitations of quality control in physicians' offices and other decentralized testing situations: the challenge to develop new methods of test validation. Clin Chem 1993;39:9-12.

76. Buttner J, Borth R, Boutwell JH, Broughton PMG, Bowyer RC. Approved recommendation (1983) on quality control in clinical chemistry. Part 4. Internal quality control. J Clin Chem Clin Biochem 1983;21:877-84.

77. Reed AH, Henry RJ. Accuracy, precision, quality control and miscellaneous statistics. In: Henry RJ, Cannon DC, Winkelman JW, eds. Clinical chemistry. Principles and technics, 2nd ed. Hagerstown: Harper & Row, 1974:287-341.

78. Manuale del controllo di qualità nel laboratorio di patologia clinica. A cura del Comitato Regionale per l'Ordinamento dei Servizi di Patologia. Milano: Giunta Regionale della Lombardia, Assessorato alla Sanità, 1978:109pp.

79. De Verdier CH, Aronsson T, Nyberg A eds. Quality control in clinical chemistry. Efforts to find an efficient strategy. Scand J Clin Lab Invest 1984;44(Suppl 172):241pp.

80. Copeland BE. Quality control. In: Kaplan LA, Pesce AJ, eds. Clinical chemistry. Theory, analysis, and correlation, 2nd ed. St. Louis: C. V. Mosby Company, 1989:270-289.

81. Westgard JO. Selecting appropriate quality-control rules [Letter]. Clin Chem 1994;40:499-500.

82. Westgard JO, Barry PL, Hunt MR, Groth T. A Multi-rule Shewhart chart for quality control in clinical chemistry. Clin Chem 1981;27:493-501.

83. Cembrowski GS, Westgard JO, Kurtycz DFI. Use of anion gap for the quality control of electrolyte analyzers. Am J Clin Path 1983;79:688-96.

84. Fraser CG. Analytical goals are applicable to all. JIFCC 1990;2:84-6.
85. Franzini C. Le differenze critiche in funzione della variabilità biologica ed analitica: una tabella ed un nomogramma. Biochim Clin 1990;14:1155-7.
86. Franzini C. La variabilità biologica costituisce una utile guida per la definizione dei traguardi analitici, e per una migliore valutazione dei risultati espressi in forma numerica. Biochim Clin 1992;16:747-54.
87. Leone L. Organizzazione di un laboratorio di farmacocinetica clinica. In: Furlanet M, Segre G, eds. Monitoraggio dei livelli ematici dei farmaci. Vicenza: ISIS, 1981:293-303.
88. Hoffmann RG, Waid ME. The "average of normals" method of quality control. Am J Clin Pathol 1965;43:134-41.
89. Amador E, Hsi BP, Massod MF. An evaluation of the "average of normals" and related methods of quality control. Am J Clin Pathol 1968;50:369-78.
90. Begtrup H, Leroy S, Thyregod P, Walloe-Hansen P. "Average of normals" used as control of accuracy, and a comparison with other controls. Scand J Clin Lab Invest 1971;27:247-53.
91. Cembrowski GS, Chandler EP, Westgard JO. Assessment of "average of normals" quality control procedures and guidelines for implementation. Am J Clin Pathol 1984;81:492-9.
92. Cembrowsky GS, Westgard JO, Eggert AA, Toren EC Jr. Trend detection in control data: optimization and interpretation of Trigg's technique for trend analysis. Clin Chem 1975;21:1396-405.
93. Bull BS, Elashoff RM, Heilbron DC, Couperus J. A study of various estimators for the derivation of quality control procedures from patient erythrocyte indices. Am J Clin Pathol 1974;61:473-81.
94. Lunetzky ES, Cembrowsky GS. Performance characteristics of Bull's multirule algorithm for the quality control of multichannel hematology analyzers. Am J Clin Pathol 1987;88:634-8.
95. Tramacere P, Marocchi A, Gerthoux P, Beretta C, Brivio R, Mocarelli P. Inefficacy of moving average algorithm as principal quality control procedure in Technicon System H6000. Am J Clin Pathol 1991;95:218-21.
96. Jansen AP, van Kampen EJ, Leijnse B, Meijers CAM, van Munster PJJ. Experience in The Netherlands with an external quality control and scoring system for clinical chemistry laboratories. Clin Chim Acta 1977;74:191-203.
97. Buttner J, Borth R, Boutwell JH, Broughton PMG, Bowyer RC. Approved recommendation (1983) on quality control in clinical chemistry. Part 5. External quality control. J Clin Chem Clin Biochem 1983;21:885-92.
98. Raabo E, Odum L. External quality assessment in primary health care by using fresh whole blood. Clin Chem 1994;40:2223-6.

99. Stockl D. Desiderable performance criteria for quantitative measurements in medical laboratories based on biological analyte variation - hindrances to reaching some and reasons to surpass some [Letter]. Clin Chem 1993;39:1993-4.
100. Tietz NW. Accuracy in clinical chemistry - does anybody care? Clin Chem 1994;40:859-61.
101. Marcovina SM, Albers JJ, Dati F, Ledue TB, Ritchie RF. International Federation of Clinical Chemistry standardization project for measurements of apolipoproteins A-I and B. Clin Chem 1991;37:1676-82.
102. Albers JJ, Marcovina SM, Kennedy H. International Federation of Clinical Chemistry standardization project for measurements of apolipoproteins A-I and B. II. Evaluation and selection of candidate reference materials. Clin Chem 1992;38:658-62.
103. Marcovina SM, Albers JJ, Henderson LO, Hannon WH. International Federation of Clinical Chemistry standardization project for measurements of apolipoproteins A-I and B. III. Comparability of apolipoprotein A-I values by use of international reference material. Clin Chem 1993;39:773-81.
104. Marcovina SM, Albers JJ, Kennedy H, Mei JV, Henderson LO, Hannon WH. International Federation of Clinical Chemistry standardization project for measurements of apolipoproteins A-I and B. IV. Comparability of apolipoprotein B values by use of international reference material. Clin Chem 1994;40:586-92.
105. Whicher JT, Ritchie RF, Johnson AM, Baudner S, Bienvenu J, Blirup-Jensen S, Carlstrom A, Dati F, Ward MA, Svendsen JP. New international reference preparation for proteins in human serum (RPPHS). Clin Chem 1994;40:934-8.

Glossario

ACCURATEZZA

Grado di concordanza tra la misura di posizione di un insieme di misure ripetute (la media nel caso di una distribuzione gaussiana) e il → *valore vero*. Non ha valore numerico. Vedere → *inaccuratezza*.

ALIQUOTA

Porzione misurata di un intero, avente composizione omogenea e uguale a quella dell'intero da cui è tratta. Termine generale, che si riferisce a qualsiasi soluzione, campione, miscela, eccetera.

ANALITA

Vedere → *componente*.

ATTENDIBILITÀ

Concetto d'insieme che comprende tutte le proprietà di un metodo (come ad esempio la → *precisione*, la → *accuratezza*, la → *sensibilità* e la → *specificità*) che contribuiscono alla utilità clinica dei risultati ottenuti. Tanto maggiore è la attendibilità di un metodo, tanto più esso sarà utile dal punto di vista clinico.

AFFIDABILITÀ STRUMENTALE

Espressione utilizzata di norma con riferimento alla frequenza dei guasti strumentali.

CALIBRATORE

Vedere → *materiale di calibrazione*.

CALIBRAZIONE

Procedimento mediante il quale si mette in rapporto il valore letto sullo strumento (la → *lettura strumentale*) con la grandezza che si intende misurare.

CAMPIONE ANALITICO

La → *aliquota* del → *campione in esame* ricevuto dal laboratorio che è utilizzata per la analisi. È opportuno aggiungere al termine "campione" l'attributo "analitico" onde evitare confusione con il termine statistico "campione", che indica un sottoinsieme estratto da una popolazione.

CAMPIONE DI CONTROLLO

Campione che è analizzato esclusivamente a scopo di controllo di qualità, e non per calibrazione.

CAMPIONE IN ESAME

Il tipo di materiale disponibile per la analisi. Esempi: campione di sangue, campione di siero, campione di urine, campione di liquido cerebrospinale, eccetera.

CAMPO ANALITICO

Vedere → *intervallo analitico*.

COEFFICIENTE DI VARIAZIONE

Vedere → *deviazione standard relativa*.

COMPONENTE

Qualsiasi costituente del → *campione in esame* misurato a scopo diagnostico. Può essere un elemento, uno ione, un composto, una sostanza, un fattore, un agente di infezione, una cellula, un organello; o una attività enzimatica, ormonale o immunologica; o una sostanza o proprietà di cui si debbano misurare la concentrazione, l'attività, l'intensità o altre caratteristiche.

CONTROLLO

Vedere → *materiale di controllo*.

CONTROLLO DI CALIBRAZIONE

L'insieme delle procedure di → *controllo di qualità* che consentono di verificare la corretta → *calibrazione* di un sistema analitico prima dell'avvio del processo analitico.

CONTROLLO DI QUALITÀ

L'insieme di tutte le procedure che consentono di garantire la qualità dell'aspetto tecnico del

prodotto "analisi di laboratorio", cioè la qualità del processo analitico.

CONTROLLO DI QUALITÀ ESTERNO

Espressione sconsigliata. Vedere l'espressione consigliata → *valutazione esterna della qualità*.

CONTROLLO DI QUALITÀ INTERNO

L'insieme delle procedure di → *controllo di qualità* eseguite quotidianamente, per tutti gli analiti, a più livelli di concentrazione per ciascun analita, al fine di ottenere un segnale di allarme in tempo reale al verificarsi di un → *errore* nella serie analitica, e di monitorare la → *imprecisione* e la → *inaccuratezza* del metodo analitico.

CONTROLLO DI QUALITÀ INTERNO ALLARGATO

Procedura di → *controllo di qualità* consistente nella elaborazione complessiva dei risultati del → *controllo di qualità interno* provenienti da laboratori che utilizzano tutti lo/gli stesso/i materiale/i di controllo.

CONTROLLO DI SISTEMA

Procedura di → *controllo di qualità* che prevede il controllo, prima dell'avvio del processo analitico, delle funzioni meccaniche, ottiche e/o elettroniche del sistema analitico. Non comporta l'utilizzo di materiali di controllo. Un esempio di controllo di sistema è il controllo delle lunghezze d'onda di uno spettrofotometro mediante filtro di olmio.

CONTROLLO DI VALIDITÀ

Procedura di → *controllo di qualità* che consente di verificare la corretta esecuzione di ogni singolo test mediante un controllo cablato nel test stesso (esempio: controllo positivo e/o negativo incluso nei test immunoenzimatici su striscia). Il controllo di validità è prevalentemente orientato alla rilevazione degli → *sbagli*.

CQ

Sigla utilizzata per indicare il → *controllo di qualità*.

CQA

Sigla utilizzata per indicare il → *controllo di qualità interno allargato*.

CQI

Sigla utilizzata per indicare il → *controllo di qualità interno*.

CV

Sigla utilizzata per indicare il → *coefficiente di variazione*.

DATO ABERRANTE

Vedere → *risultato aberrante*.

DEVIAZIONE STANDARD

La misura di dispersione di una distribuzione gaussiana.

DEVIAZIONE STANDARD RELATIVA

Rapporto tra la → *deviazione standard* e la → *media* di una distribuzione gaussiana. La deviazione standard relativa consente di rendere confrontabili tra di loro le deviazioni standard corrispondenti a

medie diverse. Moltiplicato per 100, il rapporto tra la deviazione standard e la media viene denominato → *coefficiente di variazione*.

ERRORE

Differenza tra una singola misura di una grandezza e il suo → *valore vero*. Questa differenza o deviazione (positiva o negativa) può essere espressa sia nelle unità in cui è misurata la grandezza, sia come percentuale del valore vero. Se il valore vero non è conosciuto, la differenza può essere espressa come deviazione da un → *valore assegnato*. Ripetendo più volte una misura, è possibile pervenire ad una migliore caratterizzazione dell'errore: vedere → *errore casuale* ed → *errore sistematico*.

ERRORE CASUALE

L'errore per cui, nel caso di misure replicate della stessa grandezza, le singole misure differiscono casualmente, cioè senza nessuna regola apparente al succedersi delle misure stesse, tra di loro. L'errore casuale viene stimato dalla → *imprecisione*.

ERRORE GROSSOLANO

Vedere → *sbaglio*

ERRORE SISTEMATICO

L'errore per cui un insieme di misure ripetute della stessa grandezza, preso come un tutt'uno, si discosta dal → *valore vero*. L'errore sistematico viene stimato dalla → *inaccuratezza*.

IMPRECISIONE

Misura di dispersione di un insieme di misure ripetute. Nel caso di una distribuzione gaussiana come misura di dispersione viene utilizzata la → *deviazione standard*. È necessario indicare il valore medio e il numero delle repliche, e descrivere il piano sperimentale in modo che altri operatori lo possano ripetere. Ciò è particolarmente importante qualora si utilizzi un termine specifico per indicare un particolare tipo di imprecisione: ad esempio tra laboratori, nel giorno, tra giorni.

INACCURATEZZA

Differenza numerica tra la misura di posizione di un insieme di misure ripetute (la media nel caso di una distribuzione gaussiana) e il → *valore vero*. La differenza, positiva o negativa, può essere espressa sia nelle unità in cui la grandezza è misurata, sia come percentuale del valore vero.

INTERFERENZA

Effetto indesiderato di un componente sulla → *accuratezza* della misura di un altro componente.

INTERVALLO ANALITICO

Intervallo di concentrazione, o altra grandezza del campione, nel cui ambito il metodo è applicabile senza alcuna modifica.

LETTURA STRUMENTALE

Valore (espresso in una qualsiasi scala numerica) del segnale fornito da uno strumento o dispositivo analitico.

LIMITE DI RIVELAZIONE

Il più piccolo valore di concentrazione di un analita che, con un livello di probabilità prestabilito,

può essere differenziato dalla concentrazione zero (assenza di analita). Il limite di rivelazione definisce la concentrazione a partire dalla quale ha significato esprimere i risultati in termini quantitativi.

MATERIALE CERTIFICATO

Materiale le cui caratteristiche sono certificate da un organismo ufficiale.

MATERIALE DI CALIBRAZIONE

Materiale impiegato per la → *calibrazione* di uno sistema analitico. Un materiale di calibrazione non può essere utilizzato a scopo di controllo.

MATERIALE DI CALIBRAZIONE PRIMARIO

Materiale impiegato per la → *calibrazione* di un sistema analitico, e la cui concentrazione è determinata esclusivamente sciogliendo una quantità pesata di un → *materiale standard primario* in un volume o peso prestabilito di un solvente appropriato.

MATERIALE DI CALIBRAZIONE SECONDARIO

Materiale impiegato per la → *calibrazione* di un sistema analitico, e la cui concentrazione è stata determinata mediante analisi con un metodo analitico avente → *inaccuratezza nota*.

MATERIALE DI CONTROLLO

Materiale usato per effettuare il → *controllo di qualità*. Un materiale di controllo non può essere utilizzato a scopo di calibrazione.

MATERIALE STANDARD PRIMARIO

Sostanza di composizione chimica nota, e di purezza sufficiente per consentirne l'impiego nella preparazione di un → *materiale di calibrazione primario*.

MEDIA

La misura di posizione di una distribuzione gaussiana.

METODO ANALITICO

L'insieme delle procedure che consentono di ottenere, su un determinato campione, il risultato analitico. Il metodo analitico viene codificato mediante istruzioni scritte, che descrivono i materiali, il procedimento e la strumentazione necessari per ottenere un risultato.

METODO DEFINITIVO

Un metodo che, per convenzione, viene assunto in grado di fornire il → *valore vero*. Nel caso di specie molecolari definite, il metodo definitivo è quello che, dopo esauriente ricerca, e per accordo generale, viene considerato ideale sia in termini di → *inaccuratezza* che in termini di → *imprecisione*.

METODO DI INACCURATEZZA IGNOTA

Un metodo analitico la cui → *inaccuratezza* è ignota.

METODO DI INACCURATEZZA NOTA

Un metodo analitico per il quale è stata determinata la direzione e l'entità della → *inaccuratezza* (questa può essere addirittura uguale a zero).

METODO DI RIFERIMENTO

Un → *metodo di inaccuratezza nota* rispetto al → *metodo definitivo* e che, per le sue caratteristiche di maggior praticabilità, viene utilizzato per il trasferimento della → *accuratezza* dal metodo definitivo al → *metodo di routine*.

METODO DI ROUTINE

Metodo analitico di uso corrente. L'accuratezza del metodo di routine viene garantita, a partire dal → *metodo definitivo* e dal → *metodo di riferimento*, attraverso l'utilizzo di appropriati materiali di calibrazione e di controllo. Il metodo di routine deve fornire il → *valore vero* con un → *errore* contenuto entro limiti prestabiliti.

PRECISIONE

Grado di concordanza tra misure ripetute. Non ha valore numerico. Vedere → *imprecisione*.

RISULTATO

Valore finale ottenuto per una grandezza misurata con un metodo analitico; comprende anche le valutazioni del laboratorio.

RISULTATO ABERRANTE

Risultato che, in un insieme di risultati, si discosta dagli altri in misura tale da rendere assai improbabile la sua appartenenza all'insieme stesso.

RIVELABILITÀ

Capacità di un metodo analitico di evidenziare piccole quantità di un componente. Non ha valore numerico. Vedere → *limite di rivelazione*.

SBAGLIO

Accidente tecnico. Gli sbagli sono legati prevalentemente all'organizzazione (esempi di sbagli in chimica clinica possono essere l'errata trascrizione di un dato numerico, l'utilizzo di un reagente scaduto, lo sbaglio nell'identificazione del campione). Contrariamente a quanto avviene per gli errori, gli sbagli si possono evitare operando con cura, e migliorando il sistema organizzativo. Contrariamente a quanto avviene per gli errori, non è possibile fissare un livello di tolleranza per gli sbagli, cioè definire una percentuale ammissibile di sbagli: semplicemente, gli sbagli per definizione non si devono verificare.

SENSIBILITÀ

Riferita a un metodo analitico, la sensibilità è il rapporto tra la variazione del segnale strumentale e la variazione della concentrazione dell'analita. In pratica la sensibilità misura la pendenza della curva di calibrazione. Riferita a un test diagnostico per una data malattia, la sensibilità è la percentuale di soggetti malati in cui il test è positivo. Un test ideale ha una sensibilità del 100% (è positivo in tutti i malati).

SERIE ANALITICA

Insieme di test eseguiti consecutivamente, senza interruzione, i cui risultati vengono calcolati sulla base della medesima procedura di → *calibrazione*, e validati sulla base della medesima procedura di → *controllo di qualità interno*.

SISTEMA ANALITICO

L'insieme della strumentazione, dei materiali di calibrazione e dei materiali di controllo con i quali è

possibile produrre e riprodurre un determinato risultato analitico.

SOLUZIONE DI CONTROLLO

Vedere → *materiale di controllo*.

SOLUZIONE STANDARD PRIMARIA

Vedere → *materiale di calibrazione primario*.

SOLUZIONE STANDARD SECONDARIA

Vedere → *materiale di calibrazione secondario*.

SPECIFICITÀ

Riferita a un metodo analitico, la specificità è la capacità del metodo di determinare esclusivamente il componente o i componenti che si debbono misurare. Non ha valore numerico. È valutata in base alle informazioni disponibili sui componenti che contribuiscono al risultato, e al grado con cui essi vi contribuiscono. Riferita a un test diagnostico per una data malattia, la specificità è la percentuale di soggetti sani in cui il test è negativo. Un test ideale ha una specificità del 100% (è negativo in tutti i sani).

STANDARD

Vedere → *materiale di calibrazione*.

STANDARD INTERNO

Una sostanza normalmente assente nel campione in esame e chiaramente distinguibile dalla sostanza da analizzare, che è aggiunta in quantità nota al campione o anche allo standard di calibrazione, allo scopo di correggere i risultati, e di ottenere una migliore → *accuratezza* del risultato.

STANDARD PRIMARIO

Vedere → *materiale standard primario* e → *materiale di calibrazione primario*.

STANDARD SECONDARIO

Vedere → *materiale di calibrazione secondario*.

TARATURA

Vedere → *calibrazione*.

TRASCINAMENTO

Influenza di un campione sul successivo (nella letteratura inglese "carry-over"). In italiano è possibile utilizzare anche l'espressione "interazione tra campioni".

VALORE

(di concentrazione o altri tipi di grandezza, nei materiali di calibrazione, nei campioni di controllo, eccetera). Occorre dichiarare sempre il metodo con il quale è stato ottenuto il valore. Il termine è impiegato in numerose espressioni, come ad esempio → *valore aberrante*, → *valore assegnato*, → *valore certificato*, → *valore definitivo*, → *valore del metodo di riferimento*, → *valore dichiarato*, → *valore vero*.

VALORE ABERRANTE

Vedere → *risultato aberrante*.

VALORE ASSEGNATO

Valore assegnato o arbitrariamente (ad esempio per convenzione), o in base a una serie di misure aventi accuratezza nota o ignota (ad esempio in assenza di un metodo di riferimento riconosciuto).

VALORE CERTIFICATO

Valore certificato da un organismo ufficiale, secondo i criteri stabiliti dall'organismo stesso.

VALORE DEFINITIVO

Valore assegnato a un materiale mediante un → *metodo definitivo*: rappresenta la migliore stima disponibile del → *valore vero*.

VALORE DEL METODO DI RIFERIMENTO

Valore assegnato a un materiale mediante un → *metodo di riferimento*: rappresenta una stima del → *valore vero* di qualità lievemente inferiore a quella fornita dal → *metodo di definitivo*.

VALORE DICHIARATO

Valore senza certificazione ufficiale.

VALORE MISURATO

Sinonimo di → *valore sperimentale*.

VALORE DI RIFERIMENTO

Valore che fa parte di un insieme di dati utilizzati per calcolare gli intervalli di riferimento. Non va confuso con il → *valore del metodo di riferimento*.

VALORE SPERIMENTALE

Valore numerico ottenuto mediante un procedimento di misura.

VALORE TROVATO

Sinonimo → *valore sperimentale*.

VALORE VERO

Valore che si otterrebbe nel corso di una misura, se il procedimento di misura non fosse affetto da incertezza.

VALORE VERO CONVENZIONALE

È, per convenzione, la migliore stima disponibile del valore vero, fornita dai valori del → *metodo definitivo*; un'approssimazione di qualità lievemente inferiore è fornita dai valori del → *metodo di riferimento*.

VALUTAZIONE ESTERNA DELLA QUALITÀ

Procedura che utilizza, ai fini del → *controllo di qualità*, i risultati di laboratori che, in un'area geografica più o meno estesa, analizzano materiali di controllo appositamente distribuiti. La valutazione esterna della qualità consente di ottenere una misura della efficacia delle procedure di controllo di qualità adottate.

VEQ

Sigla utilizzata per indicare la → *valutazione esterna della qualità*.