

# Linee guida sulla gestione dei programmi di Controllo di Qualità Interno

Documento preparato a cura del Gruppo di Lavoro SIBioC: “Linee guida sul controllo di qualità interno”

## Coordinatore:

Cosimo Ottomano

U.O. Laboratorio Analisi Chimico-Cliniche, Dip. di Med. di Lab. Az. Osp. Ospedali Riuniti di Bergamo

e-mail: ottomano@ospedaliriuniti.bergamo.it

## Componenti:

Ferruccio Ceriotti

Diagnostica e Ricerca San Raffaele S.p.A., IRCCS HS Raffaele, Milano

e-mail: ceriotti.ferruccio@hsr.it

Morena Galeazzi

Lab. Analisi Chimico-Cliniche, Az. Osp. Ospedali Riuniti Umberto I-G.M. Lancisi- G.Salesi Torrette di Ancona

e-mail: m.galeazzi@ao-umbertoprimo.marche.it

Pasquale Iandolo

Laboratorio Analisi Centrale, Ospedale di Lavagna (GE), Asl 4 Chiavarese

e-mail: piandolo@hotmail.com

Corrado Romano

Lab. Analisi, Azienda Sanitaria Locale di Chieti

e-mail: ziocor@iol.it

Massimo Tocchini

Lab. Analisi Chimico-Cliniche, Az. Osp. Ospedali Riuniti Umberto I-G.M. Lancisi- G.Salesi Torrette di Ancona

e-mail: m.tocchi@ao-umbertoprimo.marche.it

Arialdo Vernocchi,

Serv. di Med. di Lab., Dip. di Patologia Clinica, Az. Osp. Ospedale Treviglio Caravaggio di Treviglio (BG)

e-mail: arialdo\_vernocchi@ospedale.treviglio.bg.it

Martina Zaninotto.

Servizio Medicina di Laboratorio, Az. Osp. di Padova

e-mail: martina.zaninotto@libero.it

1) Filosofia .....	2
2) Pianificazione .....	2
3) Procedura .....	5
4) Analisi statistica in tempo reale .....	6
5) Regole ed algoritmi.....	7
6) Analisi statistica differita .....	7
7) Azioni correttive .....	8
8) Determinazioni qualitative.....	9
9) Archiviazione dei dati.....	10
APPENDICE 1.....	11
APPENDICE 2.....	12
APPENDICE 3.....	15
GLOSSARIO .....	38
Bibliografia .....	43

## 1) Filosofia

1. Permettere il controllo delle prestazioni analitiche di un metodo / sistema, in modo tale da fornire allarmi nel caso in cui quest'ultimo non stia più lavorando entro limiti di errore totale (ET) predefiniti (1). In questo caso infatti la qualità analitica dei risultati forniti dal metodo in esame potrebbe pregiudicare l'utilizzo clinico dei risultati; la segnalazione di "fuori controllo" inoltre dovrebbe essere resa disponibile in un tempo sufficientemente breve per permettere di attivare azioni atte a riportare la situazione sotto controllo prima dell'emissione dei referti relativi ai campioni analizzati nel corso della serie;
2. Verificare la stabilità del metodo / sistema analitico a medio – lungo termine.

Il programma si deve applicare a tutti gli esami del laboratorio che forniscano risultati quantitativi su scala continua (anche se i dati ottenuti sono in un secondo momento trasformati in termini di cut-off – ad es. HBsAG -) (2). Nel caso di risultati qualitativi l'inserimento di un controllo negativo ed uno positivo permette di verificare la corretta esecuzione della procedura analitica, ma non consente alcun altro tipo di valutazione statistica.

Il programma è attuato analizzando campioni stabili e confrontando i risultati ottenuti con la distribuzione dei valori attesa in condizioni operative stabili.

## 2) Pianificazione

### *- Definizione delle specifiche di qualità dell'esame (vedi Appendice 2)*

La specifica di qualità di un esame può essere definita come la massima variazione accettabile nelle prestazioni di un metodo che non comprometta l'interpretazione clinica del dato. Raccomandazioni su come definire le specifiche di qualità sono state definite in una consensus conference (3). L'errore totale massimo accettabile costituisce una modalità per definire le specifiche di qualità di una misura. Se l'errore fornito dal metodo supera l'errore totale accettabile la qualità analitica del metodo deve essere considerata insufficiente. Come riferimento per il massimo errore totale accettabile possono essere utilizzati i criteri di valutazione presenti nei programmi di valutazione esterna della qualità (VEQ) oppure si può fare riferimento ai concetti di variabilità biologica (4,5).

### *- Selezione dei materiali di controllo*

I materiali di controllo debbono presentare caratteristiche chimico-fisiche il più possibile simili ai campioni dei pazienti (commutabilità). L'uso di materiali a matrice umana è auspicabile in quanto rende più probabile l'ottenimento di questa caratteristica.

Nel caso di validazione della serie analitica è preferibile che i materiali siano sempre indipendenti (o terza parte) cioè diversi rispetto a quelli prodotti o forniti insieme ai reattivi.

Nel caso della validazione della calibrazione i materiali **devono** essere diversi dai calibratori, ma possono essere rappresentati da materiali della Ditta produttrice dei reattivi che abbiano un valore assegnato in modo tale da garantirne la tracciabilità a materiali o metodi di riferimento (6).

Possono essere utilizzati anche pool di siero/plasma preparati in laboratorio se rispondono ai criteri di scelta prima esposti. Questi materiali devono essere preparati secondo procedure definite, rispettose della sicurezza degli operatori e della selezione dei campioni.

Il laboratorio deve organizzarsi in modo da usare lo stesso lotto di materiale di controllo per un arco di tempo il più lungo possibile. Si ritiene che due anni siano un periodo di tempo sufficiente per comprovare la stabilità del sistema durante le differenti fasi di alternanza dei lotti di reattivi.

Fanno eccezione materiali deteriorabili, come i materiali di controllo di ematologia per i quali tuttavia il periodo di osservazione deve essere almeno di 6 mesi.

Il cambio di lotto dei controlli deve sempre essere pianificato prevedendo la sovrapposibilità all'ultimo lotto utilizzato.

#### ***- Livelli di concentrazione***

Per consentire l'applicazione di regole statistiche multiple, sono necessari almeno 2 livelli di controllo le cui concentrazioni dovrebbero essere preferibilmente vicine alle concentrazioni decisionali cliniche (7).

Per metodi immunometrici con riconosciute prestazioni differenziate per livelli di concentrazione, può essere opportuno l'utilizzo di 3 livelli per coprire tutto l'intervallo analitico.

Si devono evitare concentrazioni eccessivamente basse, dove l'elevata variabilità di un segnale debole può mascherare l'instaurarsi di instabilità del sistema. In ogni caso, i valori devono rientrare nell'intervallo di linearità o nell'intervallo analitico utile del metodo utilizzato.

#### ***- Determinazione delle prestazioni caratteristiche del metodo***

Conoscere le prestazioni caratteristiche del metodo è di fondamentale importanza per l'attuazione di un corretto programma di CQI. È quindi necessario avere una stima del livello di imprecisione tipica e del bias del metodo.

*Imprecisione.* È generalmente accettato che, per una stima adeguata del livello di imprecisione occorrono 20 misure diverse, ottenute in giorni differenti, possibilmente includendo tutte le possibili fonti di variabilità (calibrazioni, operatori, lotti di reattivi ecc.) (8). Un numero più elevato di misure produrrà una stima più accurata.

In caso di avvio di metodi ad esecuzione non quotidiana, è possibile utilizzare dati della letteratura o stime più approssimative basate su un minor numero di replicati, salvo rivedere in seguito i dati alla luce delle valutazioni retrospettive (vedi paragrafo 7).

*Bias.* La stima del bias è sempre estremamente complessa; in una fase di avvio è possibile assumere un bias uguale a zero per poi rivalutarlo in base ai dati raccolti nel tempo. Le possibili modalità per valutare la presenza di un bias sono le seguenti (9):

- Confronto con un metodo di riferimento su campioni freschi
- Confronto con un materiale con valore assegnato mediante metodo di riferimento, purché commutabile. [Purtroppo la commutabilità dei materiali di riferimento spesso o non è nota oppure non è presente]
- Risultati delle VEQ o dei CQI allargati in cui è possibile confrontare i risultati del laboratorio con quelli del gruppo che utilizza un sistema analitico identico. In questo caso non si tratta di un bias “assoluto”, ma relativo al gruppo di metodo (l’intero gruppo però potrebbe avere un bias rispetto al valore “vero”). È comunque un approccio valido anche se, nel caso dei risultati dei programmi di VEQ, è necessario che la verifica sia fatta su un numero significativo di campioni di controllo e questo presuppone una stabilità delle prestazioni del laboratorio, se questa stabilità manca anche la valutazione del bias diventa inaffidabile
- Confronto con un altro laboratorio di routine su campioni freschi.

***- Definizione delle modalità operative e delle regole di controllo da mettere in atto***

Questa parte rappresenta l’aspetto più complesso e dipende dall’interazione fra la qualità analitica desiderabile per quella analisi (errore totale massimo accettabile) e le prestazioni analitiche tipiche del metodo. Infatti l’applicazione indiscriminata di regole di controllo (vedi Appendice 1) non garantisce di per sé che lo scopo primario del CQI (allarme non appena il sistema non lavora più entro i livelli di qualità attesi) sia raggiunto.

Semplificando al massimo il concetto: il numero di misure di controllo, il numero dei materiali da utilizzare piuttosto che la complessità delle regole di controllo da applicare dipende dal rapporto fra massimo livello di errore accettabile e prestazioni del metodo in termini di CV e bias. Quando il metodo in uso è molto preciso e accurato o quando l’errore accettabile è sufficientemente ampio, anche regole semplici (come la  $1_{3s}$  ad esempio) saranno in grado di

fornire i necessari allarmi; al contrario, se già l'imprecisione del metodo supera il massimo errore totale accettabile, non ci sarà alcuna procedura di CQI in grado di garantire che non si ottengano risultati al di fuori del limite di accettabilità. In questi casi l'unico intervento possibile è quello sul metodo analitico, sostituendolo con uno a migliori prestazioni oppure ricorrendo ad esempio a misure in duplicato.

Altro punto chiave nella progettazione è quello di evitare "falsi allarmi" che comportino ingiustificati blocchi e costose ripetizioni di analisi.

In tutti i casi per una scelta più rigorosa, in accordo con i traguardi analitici definiti e le prestazioni realmente ottenute, appare necessario scegliere l'idoneo numero di livelli e la più funzionale frequenza di determinazione utilizzando le funzioni di potenza delle regole di controllo (10–13), le carte decisionali sul metodo proposte da Westgard (14,15) e l'utilizzo della scala 6 sigma (16 – 19) (vedi appendice 3).

### **3) Procedura**

#### **- *Quando* :**

È necessario distinguere fra validazione della calibrazione e validazione della serie analitica.

La validazione della calibrazione prevede l'utilizzo di materiali di controllo per valutare (e quindi accettare o rifiutare) l'avvenuta procedura di calibrazione; va effettuata immediatamente dopo le operazioni di calibrazione .

La validazione della serie analitica comporta invece l'introduzione e l'analisi di materiale di controllo insieme ai campioni dei pazienti.

#### **- *Frequenza* :**

La frequenza è rapportata alla definizione di "seduta (serie) analitica" e quindi come minimo è giornaliera, o segue la cadenza della serie analitica (bisettimanale, settimanale ecc.), ma va comunque modulata in relazione ai carichi di lavoro, alle prestazioni strumentali e ad altre considerazioni (vedi più avanti). Nel caso di processi che si svolgano in modo continuativo nell'arco delle 24 ore è opportuno che vi siano almeno due serie di controlli nel corso delle 24 ore.

Nell'ambito della serie analitica il campione di controllo dovrebbe essere inserito ogni volta in posizione casuale rispetto ai campioni sconosciuti.

#### **- *Interpretazione dei risultati*:**

Nel caso della validazione strumentale i valori "target" possono essere forniti dalla casa produttrice dei reattivi e sono espressi come media ed intervallo di accettabilità (dovrebbe

essere esplicitato il valore statistico, per esempio una o più deviazioni standard, dell'intervallo fornito). Questi intervalli non rappresentano le prestazioni del sistema, ma solo un mezzo di valutazione offerto dal fornitore del sistema stesso.

Nella fase di adozione di un nuovo strumento il confronto con questi intervalli è indispensabile per verificare l'esattezza della calibrazione; in tutti i casi non devono mai essere usati per correggere la calibrazione.

Col tempo il laboratorio può (anzi è "fortemente raccomandato") adottare un unico grafico di Levey e Jennings sostenuto da dati sperimentali, attraverso il cui utilizzo si possono effettuare le verifiche sia di calibrazione che di andamento delle serie analitiche.

Nel caso della validazione della serie analitica, i dati storici dei materiali di controllo concorrono a formare il grafico di Levey e Jennings che rappresenta il CQ interno utile a verificare che le prestazioni del sistema non abbiano subito variazioni. Questo grafico deve essere rigorosamente costruito sulla base di dati sperimentali prodotti in laboratorio e deve essere rappresentativo, come media e dispersione dei dati, della reale situazione del laboratorio stesso. L'osservazione delle carte di controllo e l'applicazione di adeguate regole statistiche (vedi Appendice 1) permettono la valutazione delle prestazioni del metodo / sistema analitico.

#### **4) Analisi statistica in tempo reale**

Nella procedura di validazione strumentale è sufficiente verificare che il risultato rientri all'interno dell'intervallo suggerito, mentre nella validazione della serie analitica è necessario introdurre un sistema che preveda regole di controllo specifiche in base alle caratteristiche delle singole analisi utilizzando regole singole o multiple ed un numero di misure di controllo sufficienti per garantire la necessaria sensibilità alla procedura di controllo scelta (vedi appendice 3).

Il sistema a regole multiple di Westgard (12) è quello più noto ed accreditato. Va detto che ogni laboratorio può e deve scegliere le regole che consentono nella sua realtà operativa di controllare al meglio le prestazioni del sistema. Nel caso delle regole multiple la valutazione è maggiormente integrata, secondo un prestabilito algoritmo sequenziale. Le regole semplici e multiple ed i relativi algoritmi sono riportati nell'**appendice 1**.

In tutti i casi i dati del CQI vanno interpretati e valutati in tempo reale. Ciò indica che la valutazione deve avvenire in un tempo sufficientemente breve da consentire la messa in opera di

eventuali interventi correttivi prima della validazione (o della refertazione) dei risultati per i campioni dei pazienti analizzati nella stessa serie analitica.

## 5) Regole ed algoritmi

Innanzitutto va programmato un periodo preliminare durante il quale raccogliere i dati necessari per costruire il grafico di Levey e Jennings che rappresenterà, da quel momento in poi, il riferimento per la accettazione dei dati successivi (se il periodo preliminare è relativo all'introduzione di un nuovo lotto di controllo occorre pianificare l'organizzazione di un periodo di sovrapposibilità del vecchio lotto con il nuovo. Ciò garantisce, valutando positivamente i risultati del precedente lotto di controllo qualità, un'assicurazione aggiuntiva sulla stabilità del processo, come pure confrontare la deviazione standard di periodo ottenuta sui due diversi lotti di controllo).

La fase preliminare, sulla base della statistica elementare, richiederebbe almeno 20 dati sui quali definire Media e DS. Tutto questo trova un riscontro pratico solo a condizione che i 20 dati siano generati ciascuno in condizioni differenti, in serie analitiche distinte, meglio se in giorni e con operatori e reattivi differenti. Poiché questo spesso non è realizzabile, almeno in tempi brevi, si suggerisce di aumentare la casistica a 40 osservazioni in modo da renderla più rappresentativa delle prestazioni del sistema. Nel lavoro di Ross JW (20), si indica che nel corso di un mese di controllo qualità si ottiene la stima del 62% della reale imprecisione (DS), invece nel corso di 6 mesi si ottiene una stima pari al 97% della reale deviazione standard del processo analitico.

L'algoritmo di Westgard (12) può rappresentare una base di partenza per impostare un sistema di controllo a regole multiple (vedi **appendice 1**).

## 6) Analisi statistica differita

Mensilmente, e comunque in occasione di cambi significativi nelle prestazioni del metodo, si possono eseguire valutazioni differite, prendendo in considerazione il confronto con la media bersaglio e la deviazione standard storica del metodo, verificando che non esistano differenze significative con le medie e le deviazioni standard di periodo (la significatività statistica delle eventuali differenze tra valori successivi della media o della deviazione standard può essere verificata, rispettivamente, con il test t di Student fra dati non appaiati (13) (differenza tra le medie) o con il test F di Fisher sulle varianze (13)).

Gli scostamenti statisticamente significativi in periodi successivi:

- del valore medio sono indicativi di variazioni sistematiche e quindi di variazione dell'inesattezza relativa
- della deviazione standard sono indicativi di un aumento della imprecisione analitica

Questi scostamenti devono essere considerati al fine di interventi sul sistema analitico in uso nel suo complesso (procedura di calibrazione, manutenzioni, utilizzo improprio delle procedure etc).

**E' necessaria l'osservazione attenta delle carte di controllo** per individuare spostamenti significativi nella distribuzione tipica dei dati (shift della media improvvisi o gradualmente) ed inoltre un aumento della dispersione dei dati (incremento dell'errore casuale) che provocheranno un aumento degli allarmi (superamento frequente dei limiti di controllo):

- le frequenze sperimentali dei limiti adottati nelle carte di controllo devono essere in linea con il modello teorico utilizzato (poiché la variabilità casuale delle misure è, per definizione, gaussiana, la distribuzione dei dati di controllo è simmetrica e a forma di campana; per descrivere questa distribuzione sono sufficienti due parametri, la media e la deviazione standard, inoltre in questa distribuzione gli indici di tendenza centrale media, moda e mediana, coincidono. Le proprietà della distribuzione sono tali che è possibile calcolare la percentuale teorica dei valori compresi fra il valore medio  $\pm n \cdot DS$ , cioè ) :
  - entro  $\bar{X} \pm 1 DS$  sono compresi circa il 68,3% dei dati
  - entro  $\bar{X} \pm 2 DS$  sono compresi circa il 95,5% dei dati
  - entro  $\bar{X} \pm 3 DS$  sono compresi circa il 99,7% dei dati

Per i laboratori che partecipano ad un controllo di qualità allargato è possibile in tempi successivi e con cadenze periodiche, che i dati del CQI possano essere utilizzati per un confronto con altri laboratori che usano lo stesso materiale di controllo, allo scopo di identificare eventuali derive imputabili ad errori sistematici nati all'interno del laboratorio stesso (eventuali errori sistematici dovuti alla scelta del metodo, sono evidenziabili attraverso programmi di Verifica Esterna di Qualità, VEQ).

Noti i traguardi analitici (4) per ogni metodo è possibile:

- 1) confrontare le proprie prestazioni con quelle desiderabili (**vedi appendice 2**)
- 2) sulla base dei risultati ottenuti riesaminare il processo di pianificazione globale del controllo qualità per mettere in atto i cambiamenti necessari al miglioramento dei processi



## **7) Azioni correttive**

Ogni volta che un dato ottenuto su un materiale di controllo non rientra nei criteri di accettabilità predefiniti, è necessario attivare azioni correttive allo scopo di ristabilire una situazione "in controllo". Esistono differenti livelli di intervento che, sulla base di criteri predefiniti da ogni laboratorio, possono andare dal rifiuto della calibrazione e/o della serie analitica fino alla sua accettazione.

Vi sono numerose situazioni nelle quali è necessario intervenire con azioni mirate per risolvere i problemi riscontrati, e quindi non è possibile fornire indicazioni univoche. In tutti i casi è indispensabile registrare una nota di non conformità e fare seguire all'errore un'indagine volta ad identificare le cause e rimuoverle.

## **8) Determinazioni qualitative**

Esistono analisi che vengono eseguite con metodi che forniscono risultati qualitativi. Per questo tipo di analisi non è possibile eseguire un controllo di qualità statistico come quello descritto in precedenza. È possibile in questi casi attivare sistemi di CQI basati su principi ed interventi di controllo di processo. In sostanza, non si controlla, mediante un campionamento statistico, la rispondenza del prodotto a requisiti predefiniti, ma si sorvegliano le condizioni del processo in cui il risultato analitico viene prodotto, controllandone la rispondenza a requisiti prefissati e scelti in maniera tale da permettere di ottenere un prodotto (risultato analitico) di qualità adeguata. Anche in questo caso comunque, si sorveglia il mantenimento delle condizioni prefissate. A titolo di esempio, le "condizioni" analitiche più facilmente o più frequentemente controllate in una verifica di processo possono essere rappresentate dalla temperatura (incubatori), dai volumi (dispensatori), dalla qualità e/o stabilità (reagenti), dalla specificità (anticorpi), eccetera. Quando tecnicamente possibile, è tuttavia necessario utilizzare anche in questi casi materiali di controllo, per esempio il "controllo positivo" e il "controllo negativo", al fine della validazione della serie analitica

Per le analisi in cui, come accade ad esempio per la sierologia infettivologica, valori quantitativi sono trasformati in osservazioni qualitative in riferimento a un cut-off (valore soglia), è possibile invece applicare quanto definito in questo documento utilizzando i dati quantitativi disponibili.

## 9) Archiviazione dei dati

I dati prodotti vanno archiviati; tutte le informazioni dovrebbero poter confluire in un unico contenitore informatico a disposizione sia degli operatori che di eventuali ispettori nel corso di verifiche ispettive (è consigliata almeno una copia di backup dei dati, che va periodicamente aggiornata e conservata in luogo diverso dal contenitore informatico principale).

In caso di registrazione informatica è importante che il software utilizzato per il controllo qualità preveda la possibilità di registrare note di non conformità e commenti.

Nelle situazioni in cui è fondamentale la rapidità della refertazione (laboratori urgenze, laboratori ospedalieri) è necessario che tutto il processo possa essere gestito in modo completamente automatizzato (dati prelevati per via informatica dagli analizzatori e introdotti automaticamente in un sistema di elaborazione che ne consenta la valutazione immediata e l'archiviazione).

Cosa archiviare:

- a) le carte di controllo mensili
- b) le situazioni di fuori controllo riscontrate, con una descrizione sintetica delle azioni correttive effettuate
- c) le eventuali variazioni dei procedimenti analitici, dei materiali di controllo e della strumentazione
- d) i parametri statistici delle valutazioni retrospettive, rappresentati dalle medie e dai CV

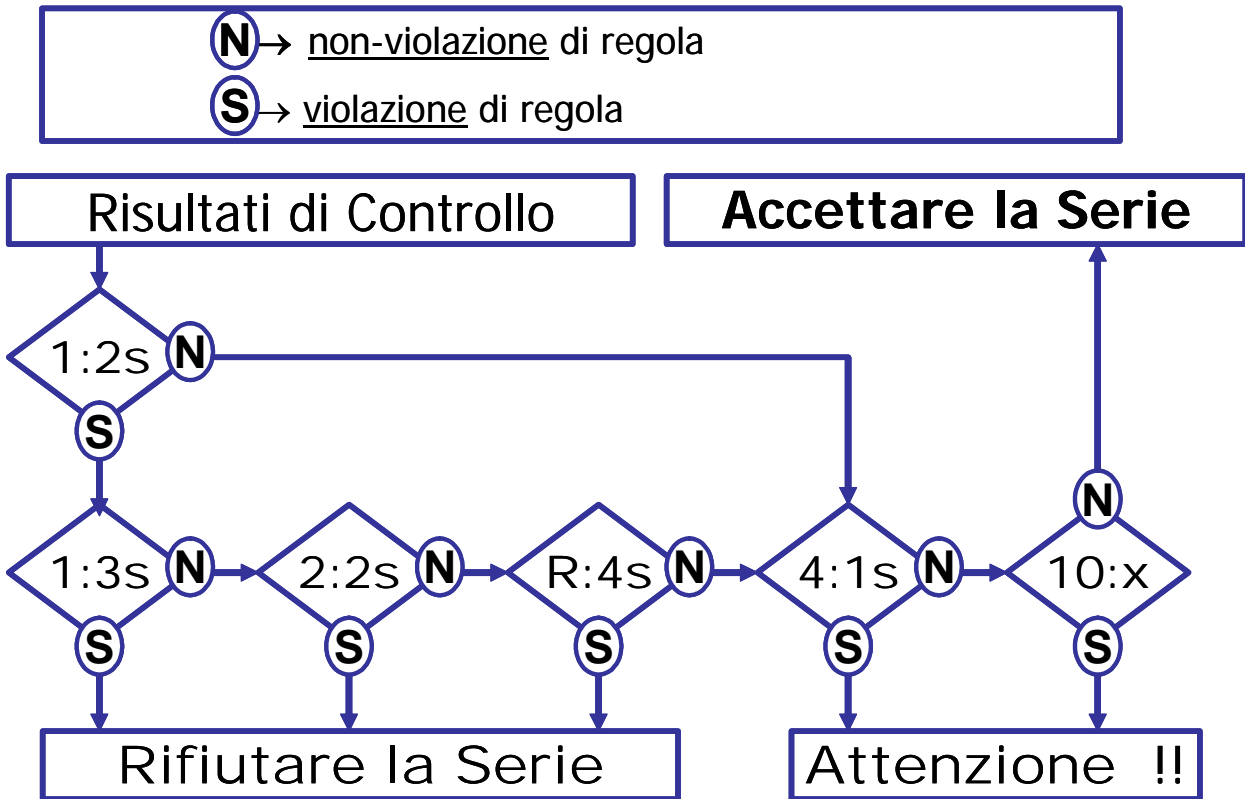
Durata dell'archiviazione:

- per i materiali di cui al punto a): un anno.
- per i materiali relativi ai punti b), c), d): cinque anni.

## APPENDICE 1

Sistema di controllo a regole multiple proposto da Westgard (12).

Lo schema seguente esemplifica l'algoritmo.



Se il valore del campione di controllo non è al di fuori dell'intervallo  $\text{media} \pm 2 \text{ DS}$  (e non sono violate le regole  $4_{1s}$  e  $10x$ ), la serie può essere accettata e il sistema è stabile; se invece è al di fuori di tale intervallo verificare se è oltre  $\pm 3 \text{ DS}$ . In caso positivo il sistema è fuori controllo, è necessario interrompere la serie analitica ed individuare la causa del problema; in caso negativo si valuta se vi sono due campioni consecutivi al di fuori dell'intervallo  $\text{media} \pm 2 \text{ DS}$ , dalla stessa parte rispetto alla media ( $2_{2s}$ ) o dalla parte opposta (differenza tra due controlli consecutivi superiore a  $4 \text{ DS}$  -  $R_{4s}$  -): in entrambi i casi il sistema è fuori controllo. Se non è violata la regola  $1_{2s}$ , potrebbe essere il caso, prima di accettare la serie, di valutare regole  $4_{1s}$  e/o  $10x$ : se non sono violate la serie può essere accettata e il sistema va considerato stabile, se invece sono state violate valutare l'entità dell'errore e decidere se sospendere o meno la serie. Queste due regole infatti sono sensibili a piccoli scostamenti sistematici la cui significatività dipende dal margine di sicurezza del sistema (vedi appendice 3).

Di seguito si riporta il dettaglio di alcune regole utilizzate:

**1<sub>2s</sub>** : 1 valore oltre le 2 deviazioni standard

**1<sub>2.5s</sub>** : 1 valore oltre le 2.5 deviazioni standard

**1<sub>3s</sub>** : 1 valore oltre le 3 deviazioni standard

**2<sub>2s</sub>** : 2 valori consecutivi oltre le 2 deviazioni standard (dalla stessa parte rispetto alla media)

**2 su 3<sub>2s</sub>** : 2 valori su 3, anche non consecutivi, oltre le 2 deviazioni standard

**4<sub>1s</sub>** : 4 valori consecutivi oltre 1 deviazione standard (dalla stessa parte rispetto alla media)

**R<sub>4s</sub>** : l'intervallo tra due controlli è superiore a 4 deviazioni standard

**10x** : dieci valori consecutivi dalla stessa parte della media

**7T** : riscontro di almeno 7 risultati consecutivi con valori crescenti, oppure decrescenti

(Trend).

Le regole rappresentano lo strumento statistico per giudicare se il risultato ottenuto è accettabile.

Con il controllo statistico di qualità rileviamo due tipi di errore principali: **casuali** e **sistematici**. Ci sono alcune regole di controllo più sensibili all'errore casuale (**1<sub>2.5s</sub>**; **1<sub>3s</sub>**; **R<sub>4s</sub>**) altre più sensibili all'errore sistematico (**2<sub>2s</sub>**; **2 su 3<sub>2s</sub>**; **4<sub>1s</sub>**; **10x**).

È importante costruire ed interpretare le procedure multiregola in un ordine logico usando le regole adatte al differente numero di misure di controllo previste nella serie analitica, esempi:

- (**1<sub>3s</sub>/2<sub>2s</sub>/R<sub>4s</sub>/4<sub>1s</sub>/10<sub>X</sub>**) con un numero di misure di controllo per serie pari a 2 oppure a 4.
- (**1<sub>3s</sub>/2 su 3<sub>2s</sub>/R<sub>4s</sub>/3<sub>1s</sub>/12<sub>X</sub>**) con un numero di misure di controllo per serie pari a 3 oppure a 6.

Le regole sono oggettive ma probabilistiche, quindi le conclusioni che esse consentono sono caratterizzate da un margine più o meno grande di incertezza (vedi appendice 3).

### **Importanza del numero di campioni di controllo utilizzati in ogni serie analitica:**

Aumentando il numero di campioni di controllo, aumenta la sensibilità del sistema, ma anche il numero dei falsi allarmi: ad esempio nell'utilizzare la regola **1<sub>2s</sub>**, con un solo controllo per l'effetto del caso, il 4,5% dei risultati fuoriuscirà dai limiti, ma se usiamo 2 osservazioni la probabilità sarà quasi del 9% e sale al 17% quando usiamo 4 misure di controllo, al 24,4% se usiamo 6 misure (**circa 1 serie analitica ogni 4 valutate conterrà un falso rigetto**) [ $P(\%) = 100 \times (1 - 0.955^n)$ ].

## **APPENDICE 2**

## **DEFINIRE LA QUALITA' NECESSARIA (Traguardi analitici o Specifiche di qualità)**

La Consensus Conference tenutasi a Stoccolma nel 1999 ha indicato la seguente gerarchia di approcci per la definizione della specifiche di qualità (3):

1. Valutazione degli effetti sugli esiti clinici in specifiche situazioni cliniche
2. Valutazione degli effetti sul processo decisionale in generale
  - Variabilità biologica
  - Opinioni dei clinici
3. Raccomandazioni di organizzazioni professionali
4. Traguardi fissati da:
  - Enti normativi
  - Organizzatori di programmi di VEQ
5. Stato dell'arte
  - Dati dei programmi di VEQ
  - Pubblicazioni scientifiche

Poiché l'approccio ottimale è di difficile realizzazione pratica ed è oggi praticabile solo per pochi analiti in specifiche patologie (ad es. glucosio per la diagnosi di diabete), il modello ritenuto scientificamente più valido e applicabile è quello basato sulla variabilità biologica.

Questo modello si basa sull'assunto che la variabilità di ogni misura dipende da due fattori principali: la variabilità biologica e quella analitica. Per la legge sulla propagazione dell'errore, le due variabilità si sommano secondo la formula seguente:

$$CV_t = (CV_a^2 + CV_b^2)^{1/2}$$

dove  $CV_t$  = variabilità totale

$CV_a$  = variabilità analitica

$CV_b$  = variabilità biologica

La variabilità analitica dovrebbe essere tale da non modificare significativamente la variabilità totale. Applicando questa formula è semplice verificare che, se la variabilità analitica è contenuta al di sotto di  $\frac{1}{2}$  rispetto alla variabilità biologica, la variabilità totale aumenta solo dell'11.8%, valore che, in genere, può essere considerato accettabile.

Dall'applicazione di questo modello deriva il fatto che analiti che presentano bassa variabilità biologica (Sodio, Calcio, Cloro, ecc.) devono essere misurati con metodi con caratteristiche di

precisione ed accuratezza molto superiori rispetto ai metodi utilizzati per determinare analiti che sono soggetti a maggiori variazioni fisiologiche (Fe, Enzimi, ecc).

Utilizzando il modello della variabilità biologica è possibile determinare i traguardi analitici per l'imprecisione, il bias e l'errore totale massimo accettabile. Le formule che derivano dal modello teorico sono le seguenti (dove : ETa = errore totale massimo accettabile, CVa = CV analitico; Ba = bias analitico; CVi = variabilità biologica intra-individuale e CVg: variabilità biologica inter-individuale). In base al rapporto tra i traguardi proposti dal modello della variabilità biologica e lo stato dell'arte, a volte ampiamente in grado di raggiungerli, a volte ancora molto lontano dal desiderato, Fraser (21) ha proposto una gradualità di applicazione del criterio esposto qui di seguito:

<b>Prestazione ottimale :</b>	$ETa < 1.65 (0.25 CVi) + 0.125 (CVi^2 + CVg^2)^{1/2}$
	$Ba < 0.125 (CVi^2 + CVg^2)^{1/2}$
	$CVa < 0.25 CVi$

<b>Prestazione desiderabile:</b>	$ETa < 1.65 (0.50 CVi) + 0.25 (CVi^2 + CVg^2)^{1/2}$
	$Ba < 0.250 (CVi^2 + CVg^2)^{1/2}$
	$CVa < 0.50 CVi$

<b>Prestazione Minima :</b>	$ETa < 1.65 (0.75 CVi) + 0.375 (CVi^2 + CVg^2)^{1/2}$
	$Ba < 0.375 (CVi^2 + CVg^2)^{1/2}$
	$CVa < 0.75 CVi$

Di seguito viene riportato un data base della variabilità biologica relativa ad un'ampia serie di componenti e i relativi traguardi analitici derivati in base alle formule elencate in precedenza:

Ricos C, Alvarez V, Cava F, Garcia-Lario JV, Hernandez A, Jimenez CV, Minchinela J, Perich C, Simon M. "Current databases on biologic variation: pros, cons and progress." Scand J Clin Lab Invest 1999;59:491-500. (5)

Data base aggiornato con nuovi dati nel 2006 (da [www.westgard.com](http://www.westgard.com))

CVw = variabilità intraindividuale

CVg = variabilità interindividuale

I (%) = traguardo di imprecisione (CVw/2)

B (%) = traguardo di accuratezza  $(0.25(CVw^2 + CVg^2)^{1/2})$

TE (%) = errore totale accettabile (B + 1.65I)

	<b>Analyte</b>	<b>Biological Variation</b>		<b>Desirable specification</b>		
		<b>CVw</b>	<b>CVg</b>	<b>I(%)</b>	<b>B(%)</b>	<b>TE(%)</b>
S-	11-Desoxycortisol	21.3	31.5	10.7	9.5	27.1
S-	17-Hydroxyprogesterone	19.6	52.4	9.8	14.0	30.2
S-	5'Nucleotidase	11.3	12.6	5.7	4.2	13.6
U-	5'-Idrossiindolacetate, concentration, 24 h	20.3	33.2	10.2	9.7	26.5
S-	$\alpha$ 1-Acid Glycoprotein	11.3	24.9	5.7	6.8	16.2
S-	$\alpha$ 1-Antichymotrypsin	13.5	18.3	6.8	5.7	16.8
S-	$\alpha$ 1-Antitrypsin	5.9	16.3	3.0	4.3	9.2
S-	$\alpha$ 1-Globulins	11.4	22.6	5.7	6.3	15.7
U-	$\alpha$ 1-Microglobulin, concentration, first morning	33.0	58.0	16.5	16.7	43.9
P-	$\alpha$ 2-Antiplasmin	6.2	---	3.1	---	---
S-	$\alpha$ 2-Globulins	10.3	12.7	5.2	4.1	12.6
S-	$\alpha$ 2-Macroglobulin	3.4	18.7	1.7	4.8	7.6
U-	$\alpha$ 2-Microglobulin output, overnight	29.0	32.0	14.5	10.8	34.7
S-	$\alpha$ -Amylase	8.7	28.3	4.4	7.4	14.6
S-	$\alpha$ -Amylase (pancreatic)	11.7	29.9	5.9	8.0	17.7
U-	$\alpha$ -Amylase concentration, random	94.0	46.0	47.0	26.2	103.7
S-	$\alpha$ -Carotene	35.8	65.0	17.9	18.6	48.1
S-	$\alpha$ -Fetoprotein(non hepatic carcinoma)	12.0	46.0	6.0	11.9	12.8

	Analyte	Biological Variation		Desirable specification		
		CVw	CVg	I(%)	B(%)	TE(%)
S-	$\alpha$ -Tocopherol	13.8	13.3	6.9	4.8	16.2
S-	Acid phosphatase (ACP)	8.9	8.0	4.5	3.0	10.3
S-	Acid phosphatase tartrate-resistant (TR-ACP)	5.4	13.3	2.7	3.6	8.0
S-	Acid phosphatase activity, prostatic (PAP)	33.8	---	16.9	---	---
P-	Activated partial thromboplastine time	2.7	8.6	1.4	2.3	4.5
S-	Acyl/free carnitine	10.4	27.2	5.2	7.3	15.9
S-	Adenosine deaminase (ADA)	11.7	25.5	5.9	7.0	16.7
S-	Alanine aminopeptidase	4.1	---	2.1	---	---
S-	Alanine aminotransferase	24.3	41.6	12.2	12.0	32.1
S-	Albumin	3.1	4.2	1.6	1.3	3.9
U-	Albumin, concentration, first morning	36.0	55.0	18.0	16.4	46.1
S-	Aldosterone	29.4	40.1	14.7	12.4	36.7
U-	Aldosterone, concentration	32.6	39.0	16.3	12.7	39.6
S-	Alkaline phosphatase	6.4	24.8	3.2	6.4	11.7
S-	Alkaline phosphatase, bone isoform	6.6	35.6	3.3	9.1	14.5
S-	Alkaline phosphatase, liver	10.0	27.0	5.0	7.2	15.4
S-	Alkaline phosphatase, placental	19.1	---	9.6	---	---
U-	Ammonia, output	24.7	27.3	12.4	9.2	29.6
S-	Amyloid A	25.0	61.0	12.5	16.5	37.1
S-	Androstendione	11.1	51.1	5.6	13.1	22.2
P-	Angiotensin converting enzyme	0.1	---	0.1	---	---
P-	Antithrombin III	5.2	15.3	2.6	4.0	8.3
S-	Apolipoprotein A1	6.5	13.4	3.3	3.7	9.1
S-	Apolipoprotein B	6.9	22.8	3.5	6.0	11.6
S-	Ascorbic Acid	26.0	31.0	13.0	10.1	31.6
S-	Aspartate aminotransferase	11.9	17.9	6.0	5.4	15.2



	Analyte	Biological Variation		Desirable specification		
		CVw	CVg	I(%)	B(%)	TE(%)
S-	β2-Microglobulin	5.9	15.5	3.0	4.1	9.0
S-	Basophile, count	28.0	54.8	14.0	15.4	38.5
S-	β-Carotene	36.0	39.7	18.0	13.4	43.1
S-	β-Criptoxantin	36.7	---	18.4	---	---
S-	β-Globulins	10.1	9.1	5.1	3.4	11.7
S-	Bilirubin total	25.6	30.5	12.8	10.0	31.1
S-	Bilirubin conjugated	36.8	43.2	18.4	14.2	44.5
S-	CA 125 antigen	29.2	48.2	14.6	14.1	38.2
S-	CA 15.3 antigen	6.2	62.9	3.1	15.8	20.9
S-	CA 19.9 antigen	16.2	102.0	8.0	25.8	39.0
S-	CA 549 antigen	9.1	33.4	4.6	8.7	16.2
S-	Calcium	1.9	2.8	1.0	0.8	2.4
U-	Calcium, concentration, 24h	27.6	36.6	13.8	11.5	34.2
U-	Calcium, ionized	1.7	2.2	0.9	0.7	2.1
U-	Calcium, output, 24h	26.2	27.0	13.1	9.4	31.0
S-	Carbohydrate deficient transferrin	7.1	38.7	3.6	9.8	15.7
S-	Carcinoembryonic antigen (CEA)	12.7	55.6	6.4	14.3	24.7
B-	CD4 lymphocyte count	25.0	---	12.5	---	---
S-	Ceruloplasmin	5.8	11.1	2.9	3.1	7.9
S-	Chloride	1.2	1.5	0.6	0.5	1.5
S-	Cholesterol	6.0	14.9	3.0	4.0	9.0
S-	Cholinesterase	7.0	10.4	3.5	3.1	8.9
S-	Cholinesterase, catalitic activity	5.4	10.3	2.7	2.9	7.4
S-	Cholinesterase, immunoreactive	6.4	---	3.2	---	---
S-	C3 complement	5.2	15.6	2.6	4.1	8.4
S-	C4 complement	8.9	33.4	4.5	8.6	16.0
P-	Copper	8.0	19.0	4.0	5.2	11.8

	Analyte	Biological Variation		Desirable specification		
		CVw	CVg	I(%)	B(%)	TE(%)
S-	Copper	4.9	13.6	2.5	3.6	7.7
S-	Cortisol	20.9	45.6	10.5	12.5	29.8
S-	C Peptide	9.3	13.3	4.7	4.1	11.7
S-	C-Propeptide type I procollagen	8.2	17.6	4.1	4.9	11.6
S-	C-Reactive protein	42.2	76.3	21.1	21.8	56.6
U-	C-Telopeptide type I collagen (s-CTx)	9.6	30.6	4.8	8.0	15.9
U-	C-Telopeptide type I collagen	8.0	35.0	4.0	9.0	15.6
U-	C-Telopeptide type I collagen/creatinine, first urine	35.1	---	17.6	---	---
U-	C-Telopeptide type I collagen/creatinine, 2nd morning	24.0	36.3	12.0	10.9	30.7
S-	Creatine kinase	22.8	40.0	11.4	11.5	30.3
S-	Creatine kinase MB, %	6.9	48.2	3.45	12.17	17.87
S-	Creatine kinase MB, activity	19.7	24.3	9.9	7.8	24.1
S-	Creatine kinase MB, mass	18.4	61.2	9.2	16.0	31.2
S-	Creatinine	4.3	12.9	2.2	3.4	6.9
Patient-	Creatinine clearance	13.6	13.5	6.8	4.8	16.0
U-	Creatinine, concentration	24.0	24.5	12.0	8.6	28.4
U-	Creatinine, output, 24h	11.0	23.0	5.5	6.4	15.4
S-	Cyfra 21.1	21.8	---	10.9	---	---
P-	Cysteine	5.9	12.3	3.0	3.4	8.3
U-	$\delta$ -aminolevulinic acid	20.0	---	10.0	---	---
S-	Dehydroepiandrosterone sulfate	4.2	29.3	2.1	7.4	10.9
U-	Deoxypyridinoline/creatinine, 24h	13.5	17.6	6.8	5.5	16.7
U-	Deoxypyridinoline/creatinine, first morning	13.1	19.0	6.6	5.8	16.6
U-	Deoxypyridinoline/minute	26.5	35.7	13.3	11.1	33.0
P-	Dipeptidyl-peptidase IV (ACE)	8.2	14.5	4.1	4.2	10.9

	Analyte	Biological Variation		Desirable specification		
		CVw	CVg	I(%)	B(%)	TE(%)
P-	Elastase-Pl	13.6	16.4	6.8	5.3	16.5
S-	Endotelial growth factor	10.7	47.6	5.4	12.2	21.0
B-	Eosinophils, count	21.0	76.4	10.5	19.8	37.1
(B)Plat-	Epinephrine	25.3	---	12.7	---	---
P-	Epinephrine	48.3	---	24.2	---	---
B-	Erythrocytes, count	3.2	6.1	1.6	1.7	4.4
U-	Estradiol	30.4	---	15.2	---	---
S-	Estradiol	18.1	19.7	9.1	6.7	21.6
P-	Factor V coagulation	3.6	---	1.8	---	---
P-	Factor VII coagulation	6.8	19.4	3.4	5.1	10.7
P-	Factor VIII coagulation	4.8	19.1	2.4	4.9	8.9
P-	Factor X coagulation	5.9	---	3.0	---	---
S-	Ferritin	14.9	13.5	7.5	5.0	17.3
P-	Fibrinogen	10.7	15.8	5.4	4.8	13.6
(B)Erthy-	Folate	12.0	66.0	6.0	16.8	26.7
S-	Folate	24.0	73.0	12.0	19.2	39.0
S-	Follicle stimulating hormone	8.7	18.0	4.4	5.0	12.2
S-	Free carnitine	7.6	15.2	3.8	4.2	10.5
S-	Free estradiol	22.8	---	11.4	---	---
U-	Free estradiol	38.6	---	19.3	---	---
S-	Free testosterone	9.3	---	4.7	---	---
U-	Free testosterone	51.7	---	25.9	---	---
S-	Free thyroxine (FT4)	7.6	12.2	3.8	3.6	9.9
S-	Free Triiodothyronine (FT3)	7.9	---	4.0	---	---
S-	Fructosamine	3.4	5.9	1.7	1.7	4.5
S-	Galactosy hydroxylisine	11.8	25.8	5.9	7.1	16.8
S-	$\gamma$ -Globulins	14.6	12.3	7.3	4.8	16.8

	Analyte	Biological Variation		Desirable specification		
		CVw	CVg	I(%)	B(%)	TE(%)
S-	$\gamma$ -glutamyltransferase	13.8	41.0	6.9	10.8	22.2
S-	Globulins, total	5.5	12.9	2.8	3.5	8.0
S-	Glucose	5.7	6.9	2.9	2.2	6.9
(B)Erythr-	Glucose-6-phosphate-1-dehydrogenase	32.8	31.8	16.4	11.4	38.5
S-	Glutathione peroxidase	7.2	21.7	3.6	5.7	11.7
S-	Glycated albumin	5.2	10.3	2.6	2.9	7.2
S-	Glycated total protein	0.9	11.6	0.5	2.9	3.7
(B)Hb-	Glycohemoglobin	5.6	---	2.8	---	---
P, S-	Haptoglobin	20.4	36.4	10.2	10.4	27.3
B-	Hematocrit	2.8	6.4	1.4	1.7	4.1
B-	Hemoglobin	2.8	6.6	1.4	1.8	4.1
B-	Hemoglobin A1 C	1.9	4.0	1.0	1.1	2.7
S-	HDL cholesterol	7.1	19.7	3.6	5.2	11.1
S-	HDL 1 cholesterol	5.5	27.2	2.8	6.9	11.5
S-	HDL 2 cholesterol	15.7	40.7	7.9	10.9	23.9
S-	HDL 3 cholesterol	7.0	14.3	3.5	4.0	9.8
P-	Homocysteine	9.0	40.3	4.5	10.3	17.7
S-	Hydroxyproline/creatinine	25.9	38.0	13.0	11.5	32.9
U-	Hydroxyproline/minute, night urine	36.1	38.8	18.1	13.2	43.0
S-	Hydroxybutyrate dehydrogenase	8.8	---	4.4	---	---
S-	Immunoglobulin A	5.4	35.9	2.7	9.1	13.5
S-	Immunoglobulin G	4.5	16.5	2.3	4.3	8.0
S-	Immunoglobulin M	5.9	47.3	3.0	11.9	16.8
S-	Immunoglobulins K chain	4.8	15.3	2.4	4.0	8.0
S-	Immunoglobulins $\lambda$ chain	4.8	18.0	2.4	4.7	8.6
S-	Insulin	21.1	58.3	10.6	15.5	32.9
(B)Leuc-	Interferon receptor	14.0	20.0	7.0	6.1	17.7

	Analyte	Biological Variation		Desirable specification		
		CVw	CVg	I(%)	B(%)	TE(%)
S-	Interleukin-1B	30.0	36.0	15.0	11.7	36.5
S-	Interleukin-8	24.0	31.0	12.0	9.8	29.6
S-	Iron	26.5	23.2	13.3	8.8	30.7
B-	Lactate	27.2	16.7	13.6	8.0	30.4
S-	Lactate dehydrogenase (LDH)	8.6	14.7	4.3	4.3	11.4
S-	Lactate dehydrogenase 1 isoform (LDH1)	6.3	10.2	3.2	3.0	8.2
S-	Lactate dehydrogenase 2 isoform (LDH2)	4.9	4.3	2.5	1.6	5.7
S-	Lactate dehydrogenase 3 isoform (LDH3)	4.8	5.5	2.4	1.8	5.8
S-	Lactate dehydrogenase 4 isoform (LDH4)	9.4	9.0	4.7	3.3	11.0
S-	Lactate dehydrogenase 5 isoform (LDH5)	12.4	13.4	6.2	4.6	14.8
P-	Lactoferrin	11.8	23.7	5.9	6.6	16.4
P-	Leukocytes, count	10.9	19.6	5.5	5.6	14.6
S-	LDL Cholesterol	8.3	25.7	4.2	6.8	13.6
S-	LDL Cholesterol (direct)	6.5	---	3.3	---	---
S-	LDL receptor mRNA	21.5	13.6	10.8	6.4	24.1
B-	Leukocytes count	10.9	19.6	5.5	5.6	14.6
S-	Lipase	23.1	33.1	11.6	10.1	29.1
S-	Lipoprotein (a)	8.5	85.8	4.3	21.6	28.8
S-	Lutein	23.7	---	11.9	---	---
S-	Luteinizing hormone	14.5	27.8	7.3	7.8	19.8
S-	Lycopene	43.1	---	21.6	---	---
B-	Lymphocytes, count	10.4	27.8	5.2	7.4	16.0
B-	Lymphocytes CD4	25.0	---	12.6	---	---
(B)Erythr-	Magnesium	5.6	11.3	2.8	3.2	7.8
(B)Leuc-	Magnesium	18.3	16.4	9.2	6.1	21.2
S-	Magnesium	3.6	6.4	1.8	1.8	4.8
U-	Magnesium, concentration, 24h	45.4	37.4	22.7	14.7	52.2

	Analyte	Biological Variation		Desirable specification		
		CVw	CVg	I(%)	B(%)	TE(%)
U-	Magnesium, ionized	1.9	5.1	1.0	1.4	2.9
U-	Magnesium, output, 24h	38.3	37.6	19.2	13.4	45.0
(B)Erythr-	Mean corpuscular hemoglobin (HCM)	1.6	5.2	0.8	1.4	2.7
(B)Erythr-	Mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC)	1.7	2.8	0.9	0.8	2.2
(B)Erythr-	Mean corpuscular volume (MCV)	1.3	4.8	0.7	1.2	2.3
(B)Plat-	Mean platelet volume (MPV)	4.3	8.1	2.2	2.3	5.8
B-	Monocytes, count	17.8	49.8	8.9	13.2	27.9
S-	Mucinous carcinoma-associated antigen (MCA)	10.1	39.3	5.1	10.1	18.5
S-	Myoglobin	13.9	29.6	7.0	8.2	19.6
U-	N-Acetyl Glucosaminidase, concentration, overnight	48.6	18.4	24.3	13.0	53.1
U-	N-Acetyl Glucosaminidase, output	42.4	18.2	21.2	11.5	46.5
B-	Neutrophyles, count	16.1	32.8	8.1	9.1	22.4
U-	Nitrogen, output	13.9	24.2	7.0	7.0	18.4
B(Plat)-	Norepinephrine	9.5	---	4.8	---	---
P-	Norepinephrine	19.5	---	9.8	---	---
S-	N- Propeptide type I procollagen	7.4	---	3.7	---	---
U-	N- Teloepptide type I collagen /creatinine, first urine	17.2	44.8	8.6	12.0	26.2
S-	Osmolality	1.3	1.2	0.7	0.4	1.5
S-	Osteocalcin	7.2	27.0	3.6	7.0	12.9
U-	Oxalate, concentration	44.0	18.0	22.0	11.9	48.2
U-	Oxalate, output	42.5	19.9	21.3	11.7	46.8
B-	pCO2	4.8	5.3	2.4	1.8	5.7
B-	pH [H+]	3.5	2.0	1.8	1.0	3.9
B-	pH (pH units)	0.2	---	0.1	---	---
S-	Phosphate	8.5	9.4	4.3	3.2	10.2

	Analyte	Biological Variation		Desirable specification		
		CVw	CVg	I(%)	B(%)	TE(%)
U-	Phosphate, concentration	26.4	26.5	13.2	9.4	31.1
U-	Phosphate, output	18.0	22.6	9.0	7.2	22.1
Patient-	Phosphate tubular reabsorption	2.7	3.3	1.4	1.1	3.3
S-	Phospholipids	6.5	11.1	3.3	3.2	8.6
P-	Plasminogen	7.7	---	3.9	---	---
B-	Platelets, count	9.1	21.9	4.6	5.9	13.4
B-	Platelet distribution wide	2.8	---	1.4	---	---
B-	Plateletcrit	11.9	---	6.0	---	---
U-	Porphobilinogen	15.0	---	7.5	---	---
U-	Porphyrins	40.0	---	20.0	---	---
(B)Leuc-	Potassium	13.6	13.4	6.8	4.8	16.0
S-	Potassium	4.8	5.6	2.4	1.8	5.8
U-	Potassium, concentration	27.1	23.2	13.6	8.9	31.3
U-	Potassium, output	24.4	22.2	12.2	8.2	28.4
S-	Prealbumin	10.9	19.1	5.5	5.5	14.5
S-	Procollagen type 1 C-terminal	7.8	---	3.9	---	---
S-	Procollagen type 1 N-terminal	6.8	18.4	3.4	4.9	10.5
S-	Prolactin (men)	6.9	61.2	3.5	15.4	21.1
P-	Prolyl endopeptidase	16.8	13.9	8.4	5.5	19.3
S-	Properdin factor B	9.5	11.2	4.7	3.7	11.5
S-	Prostatic specific antigen (PSA)	18.1	72.4	9.1	18.7	33.6
S-	Protein C	5.8	55.2	2.9	13.9	18.7
P-	Protein S	5.8	63.4	2.9	15.9	20.7
U-	Protein, concentration	39.6	17.8	19.8	10.9	43.5
U-	Protein, output	35.5	23.7	17.8	10.7	40.0
S-	Protein, total	2.7	4.0	1.4	1.2	3.4
P-	Prothrombin time	4.0	6.8	2.0	2.0	5.3

	Analyte	Biological Variation		Desirable specification		
		CVw	CVg	I(%)	B(%)	TE(%)
U-	Pyridinoline/creatinine, morning spot	8.7	17.6	4.4	4.9	12.1
B-	Pyruvate	15.2	13.0	7.6	5.0	17.5
B-	Red cell distribution wide (RDW)	3.5	5.7	1.8	1.7	4.6
S-	Reticulocyte highly fluorescent, count	10.0	62.0	5.0	15.7	24.0
S-	Reticulocyte low fluorescent, count	1.6	4.9	0.8	1.3	2.6
S-	Reticulocyte medium fluorescent, count	13.0	33.0	6.5	8.9	19.6
S-	Reticulocyte, count	11.0	29.0	5.5	7.8	16.8
S-	Retinol	13.6	19.0	6.8	5.8	17.1
S-	Rheumatoid factor	8.5	24.5	4.3	6.5	13.5
S-	SCC antigen	39.4	35.7	19.7	13.3	45.8
P-	Selenium	12.0	14.0	6.0	4.6	14.5
B-	Selenium	12.0	12.0	6.0	4.2	14.1
Semen-	Semen, concentration	26.8	56.4	13.4	15.6	37.7
Semen-	Semen, morphology	19.6	44.0	9.8	12.0	28.2
Semen-	Semen, progressive motility	15.2	32.8	7.6	9.0	21.6
Semen-	Semen, progressive rapid motility	18.8	51.8	9.4	13.8	29.3
Semen-	Semen, total motility	18.4	29.8	9.2	8.8	23.9
Semen-	Semen, vitality	10.3	25.8	5.2	6.9	15.4
S-	Sex hormone binding globulin (SHBG)	12.1	42.7	6.1	11.1	21.1
(B)Erythr-	Sodium	1.8	12.4	0.9	3.1	4.6
(B)Leuc-	Sodium	51.0	36.4	25.5	15.7	57.7
S-	Sodium	0.7	1.0	0.4	0.3	0.9
S-	Sodium Bicarbonate	4.8	4.7	2.4	1.7	5.6
Sweat-	Sodium Chloride	15.0	25.0	7.5	7.3	19.7
U-	Sodium, concentration, 24 h.	24.0	26.8	12.0	9.0	28.8
U-	Sodium output, 24 h.	28.7	16.7	14.4	8.3	32.0
P-	Soluble CD163	9.0	35.9	4.5	9.3	16.7



	Analyte	Biological Variation		Desirable specification		
		CVw	CVg	I(%)	B(%)	TE(%)
S-	Soluble CD163	4.5	4.5	2.3	1.6	5.3
S-	Superoxide dismutase	17.1	10.5	8.6	5.0	19.1
(B)Erythr-	Superoxide dismutase	12.3	4.9	6.2	3.3	13.5
S-	T3-uptake	4.5	4.5	2.3	1.6	5.3
S-	Testosterone	9.3	23.7	4.7	6.4	14.0
Saliva-	Testosterone	17.3	28.8	8.7	8.4	22.7
U-	Testosterone	25.0	---	12.5	---	---
S-	Thyroglobulin	0.1	0.3	0.1	0.1	0.2
S-	Thyroid stimulating hormone (TSH)	19.3	19.7	9.7	6.9	22.8
S-	Thyroxin binding globulin (TBG)	6.0	6.0	3.0	2.1	7.1
S-	Thyroxine (T4)	4.9	10.9	2.5	3.0	7.0
S-	Tissue polypeptide antigen (TPA)	28.7	40.4	14.4	12.4	36.1
S-	Tissue polypeptide specific antigen (TPS)	36.1	108.0	18.1	28.5	58.3
S-	Total carnitine	7.7	13.8	3.9	4.0	10.3
U-	Total catecholamines, concentration, 24h	24.0	32.0	12.0	10.0	29.8
U-	Total porphyrins	40.0	---	20.0	---	---
S-	Transferrin	3.0	4.3	1.5	1.3	3.8
S-	Triglyceride	20.9	37.2	10.5	10.7	27.9
S-	Triiodothyronine (T3)	8.7	17.2	4.4	4.8	12.0
S-	Tumor Necrosis Factor- $\alpha$	43.0	29.0	21.5	13.0	48.4
S-	Urate	8.6	17.2	4.3	4.8	11.9
U-	Urate, concentration, 24h	24.7	22.1	12.4	8.3	28.7
U-	Urate, output, 24h	18.5	14.4	9.3	5.0	21.1
S-	Urea	12.3	18.3	6.2	5.5	15.7
U-	Urea, concentration, 24h	22.7	25.9	11.4	8.6	27.3
U-	Urea, output, 24h	17.4	25.4	8.7	7.7	22.1
U-	Vanilmandelic Acid concentration, 24h	22.2	47.0	11.1	13.0	31.3

	Analyte	Biological Variation		Desirable specification		
		CVw	CVg	I(%)	B(%)	TE(%)
P-	Vitamin B1	4.8	12.0	2.4	3.2	7.2
B-	Vitamin B2 (Riboflavin)	5.8	10.0	2.9	2.9	7.7
(B)Eryth-	Vitamin B2 (Riboflavin)	6.4	11.0	3.2	3.2	8.5
(B)Eryth-	Vitamin B2 status (gluthation reductase activation)	5.2	40.0	2.6	10.1	14.4
(B)Eryth-	Vitamin B12	15.0	69.0	7.5	17.7	30.0
(B)Eryth-	Vitamin B6	14.0	24.0	7.0	6.9	18.5
(B)Eryth-	Vitamin B6 status (AST activation)	1.4	44.0	0.7	11.0	12.2
(B)Eryth-	Vitamin E ( $\alpha$ -Tocopherol)	7.6	21.0	3.8	5.6	11.9
(B)Eryth-	Vitamin K (Phylloquinone)	38.0	44.0	19.0	14.5	45.9
S-	VLDL Cholesterol	27.6	---	13.8	---	---
P-	Von Willebrand factor	0.001	28.3	0.0005	7.1	7.1
S-	Water	3.1	0.1	1.6	0.8	3.3
S-	Zeaxanthine	34.7	---	17.4	---	---
S-	Zinc	9.3	9.4	4.7	3.3	11.0
P-	Zinc	11.0	14.0	5.5	4.5	13.5

# APPENDICE 3

## SCELTA DEL SISTEMA DI CONTROLLO E DEFINIZIONE DELLE MODALITA' OPERATIVE

### Introduzione

La definizione delle modalità operative e la scelta del sistema di controllo deve essere specifica per ogni metodo analitico e dipende:

1. dalla qualità necessaria (vedi traguardi analitici appendice 2 e paragrafo pianificazione)
2. dalle prestazioni caratteristiche di ogni metodo analitico (vedi paragrafo pianificazione)

In base al rapporto fra i due elementi indicati è possibile calcolare:

1. l'errore sistematico critico e l'errore casuale critico
2. il margine di sicurezza del processo analitico
3. la stabilità del processo analitico

### **Caratteristiche del programma di controllo**

Il sistema di controllo scelto deve riuscire a garantire, con un livello di qualità predefinito:

- a. di non generare allarmi in assenza di errori
- b. di generare allarmi quando l'errore supera il livello predefinito

La procedura di controllo qualità interno dovrà essere quindi valutata in termini di percentuali di falsi e veri allarmi:

- **Pfr** (probability of false rejection): probabilità di scartare serie corrette
- **Ped** (probability of error detection): probabilità di individuare la presenza di un errore.

L'obiettivo di un programma di controllo è quello di ridurre a meno del 5% la probabilità di un rigetto ingiustificato delle serie valide ( $Pfr \leq 5\%$ ), e di portare oltre il 90% la probabilità di riconoscere le serie non valide ( $Ped \geq 90\%$ ).

### **Curve di potenza delle regole di controllo**

Per potenza di una regola di controllo si intende la sua capacità di individuare la presenza di un errore, sia esso di tipo casuale, sia di tipo sistematico. Le regole di controllo sono basate sulla teoria della distribuzione gaussiana degli errori e su concetti di probabilità statistica, in base ai quali è

stato possibile calcolare il comportamento di ogni regola, singola o multipla al crescere dei 2 tipi di errore. Una modalità standardizzata di esprimere l'errore è quello di misurarlo in unità di deviazioni standard del metodo in questione (ad es. se la DS di un metodo è pari a 2 mg/dL e l'errore sistematico che si instaura è pari a 4 mg/dL, esso potrà essere espresso come 2 unità di DS).

La potenza di una regola di controllo dipende, oltre che dalle sue caratteristiche intrinseche, anche dal numero dei campioni di controllo utilizzati.

Le curve di potenza sono grafici che raffigurano, per una determinata regola di controllo, la probabilità di rilevare l'errore (ordinate) in funzione della grandezza dell'errore stesso (ascisse). L'intercetta di questa curva con l'asse Y indica la probabilità di **scartare serie corrette (Pfr)**, mentre la probabilità di **individuare serie affette da un errore delle dimensioni indicate sull'asse X (Ped)** è ottenuta interpolando sulle ordinate il valore corrispondente ad un dato livello di errore.

La figura 1 (riprodotta dalla voce bibliografica (13)) mostra l'efficacia nella individuazione dell'errore sistematico e casuale della regola ( $4_{1s}$ ).

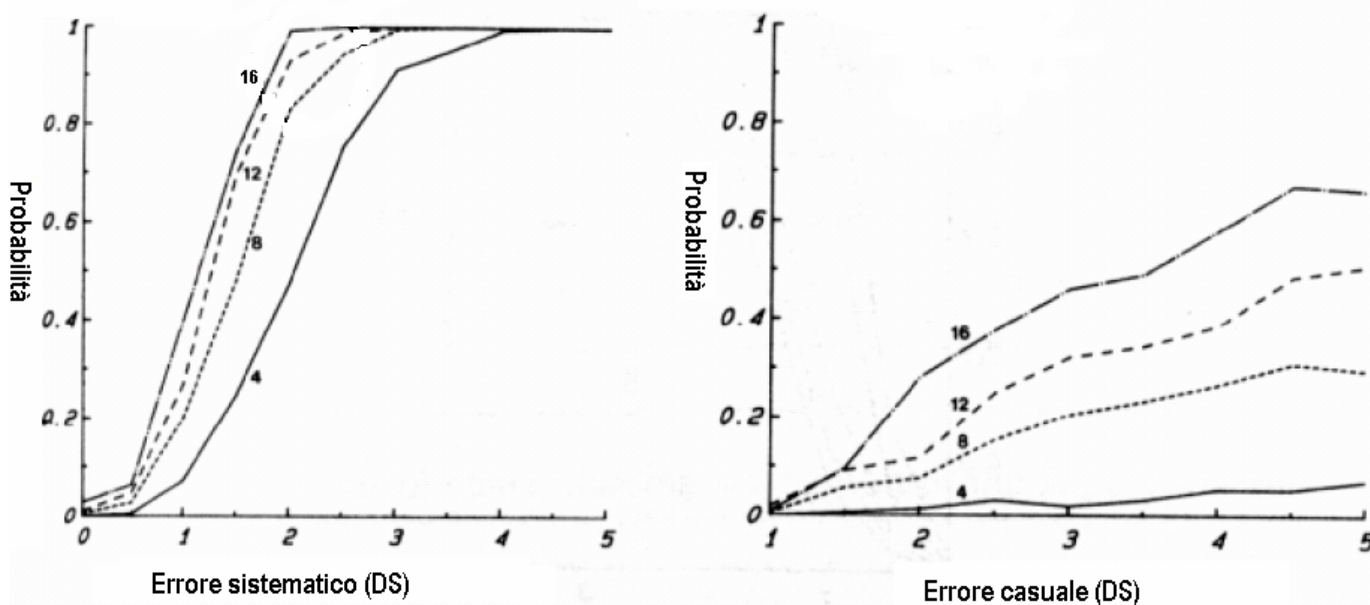


Figura 1: Regola  $4_{1s}$ , curve di potenza per l'errore sistematico e per l'errore casuale. Le curve si differenziano tra di loro per il diverso n° di misure di controllo utilizzate nella stessa serie analitica.

La differenza fra le curve disegnate nella figura 1, si esplicita:

- scala dell'asse X espressa in multipli di DS: nel caso dell'errore sistematico inizia da zero DS, nel caso dell'errore casuale inizia da 1 DS (il valore di 1 DS rappresenta l'imprecisione stabile del metodo)
- le curve di potenza per l'errore casuale non sono mai così ripide come quelle per rilevare l'errore sistematico, ciò renderà più complessa la rilevazione dell'errore **casuale** (in altri termini la probabilità di rilevare errori effettivi (Ped) sarà significativamente inferiore

rispetto all'errore sistematico). Un esempio è la curva di potenza per rilevare l'errore casuale con 4 misure di controllo, con dimensioni dell'errore tra 2 e 5 (multipli di DS) la  $P_{dr}$  ottenuta è sempre inferiore al 7%

In generale i grafici in figura 1 dimostrano che la regola  $4_{1s}$  rileva con efficienza gli errori sistematici, ma molto meno gli errori casuali.

Di seguito (figura 2) riportiamo un esempio che mostra le curve di potenza della regola  $1_{2s}$  con differenti numeri di misure di controllo (N) usate nella stessa serie (R) analitica:

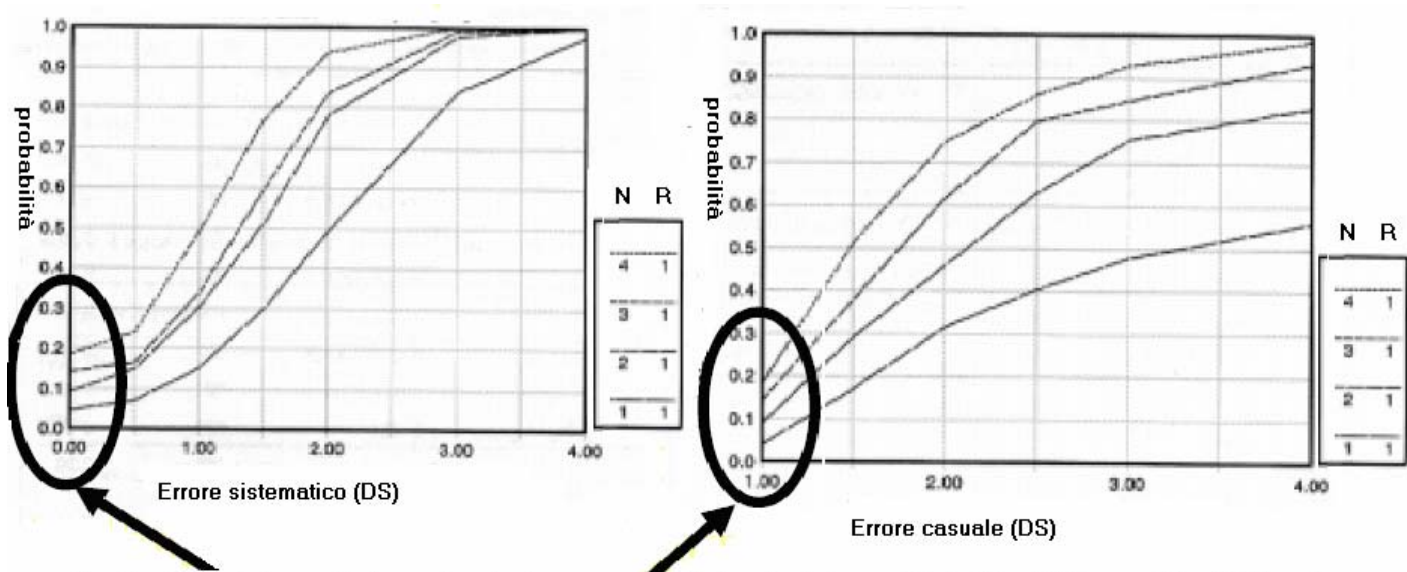


Figura 2: grafici a confronto curve di potenza per la regola  $1_{2s}$  con un numero di misure di controllo per serie tra 1 e 4, è possibile leggere sull'intercetta dell'asse Y

la probabilità di falsi rigetti della serie ( $P_{fr}$ ) che è alta (tra 5% e 19%); inoltre è evidente la diversa pendenza delle curve di potenza tra errore sistematico e casuale.

Riportiamo in figura 3 infine, un esempio di confronto fra diverse procedure a regola singola e una procedura di CQI multiregola ( $1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}/4_{1s}$ ):

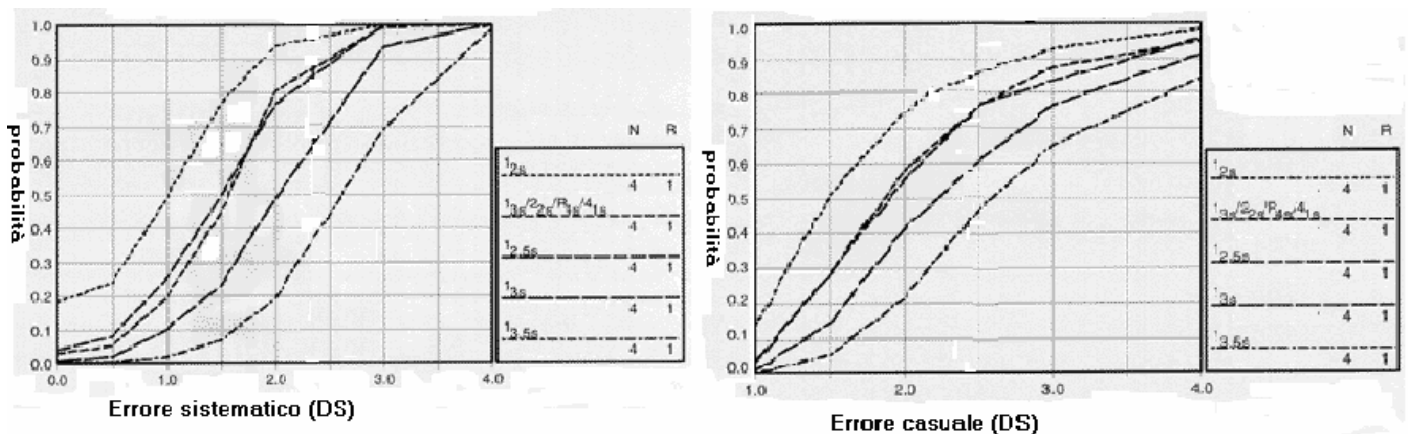


Figura 3: grafici con curve di potenza per l'errore sistematico e casuale. Il numero (N) di misure di controllo è sempre uguale a 4 all'interno di ogni serie (R) analitica. L'intercetta di ogni curva di potenza con l'asse Y ci fornisce la probabilità (Pfr) di scartare serie corrette.

Nella figura 3, possiamo notare l'alta probabilità (Pfr) di scartare serie corrette della procedura  $1_{2s}$ , tutte le altre procedure hanno una Pfr che varia tra il 4% (procedura con regola  $1_{2,5s}$ ) e lo zero (procedura con regola  $1_{3,5s}$ ).

- Gli esempi delle diverse combinazioni possibili sono moltissimi e la loro descrizione non fa parte degli scopi di questo documento, (per ulteriori esemplificazioni un testo utile è quello di Cembrowski e Carey (13)). Oggi sono disponibili software che visualizzando più grafici con diverse curve di potenza, facilitano la scelta delle regole e del numero dei controlli.

Data la limitata sensibilità di qualsiasi sistema di controllo al modificarsi delle condizioni analitiche (variazione dell'errore casuale o instaurarsi di un errore sistematico), per comprendere se la regola di controllo adottata è adeguata (cioè dotata di una Ped sufficiente) è necessario conoscere qual è il rapporto fra le prestazioni tipiche del metodo in esame ed il traguardo di qualità analitica: cioè definire l'errore sistematico critico e l'errore casuale critico.

### **1. Stima dell'errore sistematico critico e dell'errore casuale critico**

In base alla modellizzazione dell'errore totale analitico (1) (figura 4), possiamo definire che esso è costituito da una parte costante (prestazioni tipiche del metodo) e da una parte variabile ( $\Delta ES$  e  $\Delta EC$ ), che è quella che vogliamo tenere sotto controllo con il nostro programma di CQI, ed è descritto dall'equazione:

$$ET = \text{bias} + \Delta ES * s + 1,65 * \Delta EC * s$$

# Modellizzazione dell'errore analitico

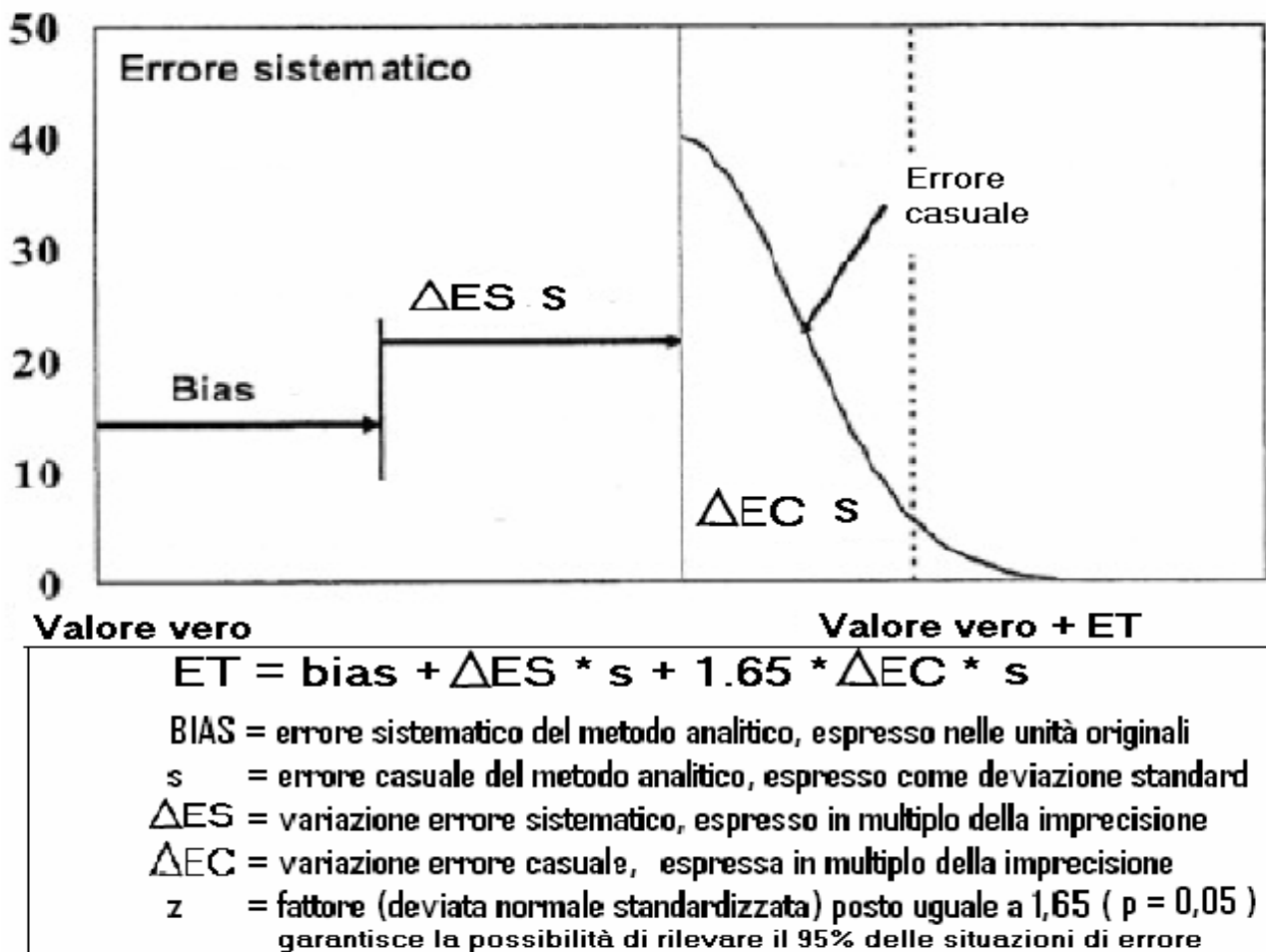


Figura 4. Modellizzazione dell'errore

Se ci limitiamo alla valutazione dell'errore sistematico e quindi supponiamo che l'errore casuale rimanga costante (e quindi lo poniamo = 1) possiamo riformulare l'equazione per l'errore sistematico variabile e otterremo la seguente equazione:

$$\Delta ES = [(ET - bias)/S] - 1,65$$

da cui si desume che, se misuriamo l'errore totale e conosciamo le prestazioni tipiche del metodo (bias e S) possiamo ricavare l'entità dell'errore sistematico variabile di quella specifica misura.

Se invece poniamo come valore di ET il massimo errore accettabile (traguardo analitico), il valore che otterremo da questa equazione sarà **l'errore sistematico critico**, cioè il livello di errore sistematico, superato il quale, le nostre misure saranno affette da un errore superiore al massimo accettabile. In altre parole sapremo di quante deviazioni standard (oppure CV) si può spostare la media, prima di superare i limiti del traguardo analitico scelto.

Se, al contrario, supponiamo di non avere errore sistematico variabile (poniamo  $\Delta ES = 0$ ) e riformuliamo l'equazione per l'errore casuale variabile ( $\Delta EC$ ), otterremo la seguente espressione:

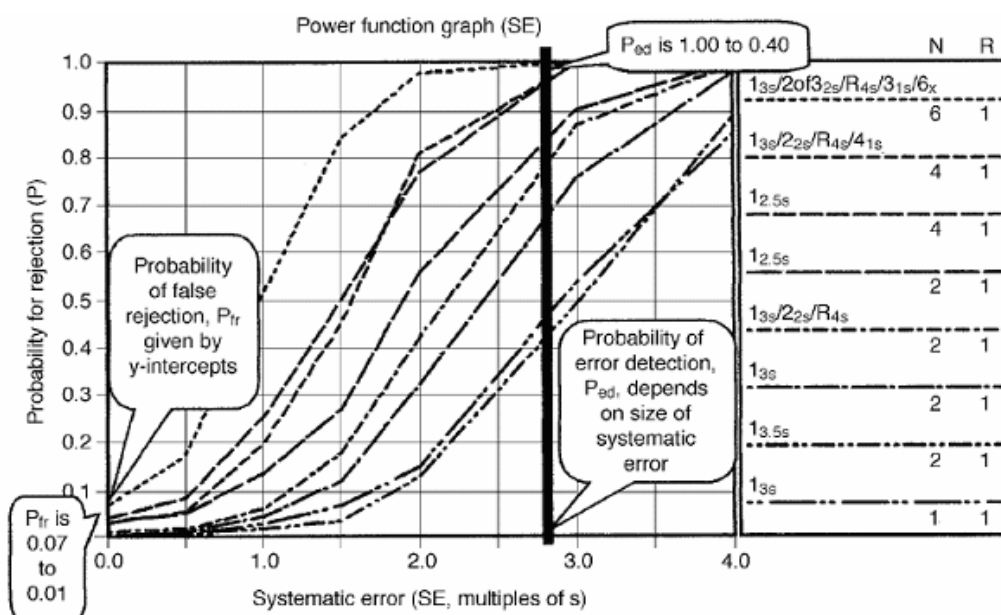
$$\Delta EC = (ET - \text{bias}) / (1.65 * s)$$

Anche in questo caso, se al posto dell'errore totale misurato sostituiamo il massimo errore totale accettabile il valore che otterremo sarà l'**errore casuale critico**, cioè il livello di imprecisione, superato il quale, il metodo non sarà più in grado di lavorare entro il livello di errore predefinito.

$$(1) \quad \Delta SE_{crit} \% = [(ETa \% - |BIAS_{mis} \%|) / CV_{mis} \%] - 1.65$$

$$(2) \quad \Delta EC_{crit} \% = [(ETa \% - |BIAS_{mis} \%|) / (CV_{mis} \% * 1.65)]$$

Il programma di CQI dovrebbe essere impostato in modo tale da avere una  $P_{ed} \geq 90\%$  quando l'errore (sistematico o casuale) è uguale all'errore critico.



Example of the use of a power function graph to assess internal quality control (IQC) performance for a cholesterol test where the medically important systematic error is equivalent to 2.85 times the standard deviation of the method. See text for definition of symbols.

Figura 5 da riferimento bibliografico (16)

Dalla figura è possibile notare che:

- alcune regole considerate si basano su criteri semplici e con l'utilizzo di N misure di controllo per serie analitica (N varia da 1 a 6 misure).
- L'intercetta di ogni curva di potenza con l'asse Y ci dà la probabilità di scartare serie corrette (P<sub>fr</sub>)



- Sull'asse delle X, è riportato l'errore sistematico in multipli di DS, viene evidenziato un errore sistematico critico pari a 2,85 DS (barra nera verticale in figura); questo livello di errore sistematico **interseca le diverse curve di potenza con un diverso e significativo livello di probabilità di individuare serie errate (Ped)**. L'esempio riportato ci permette di scegliere qual è la migliore combinazione di regole e il n° di controlli per serie.

## 2. Margine di sicurezza del processo analitico (metrica 6-sigma)

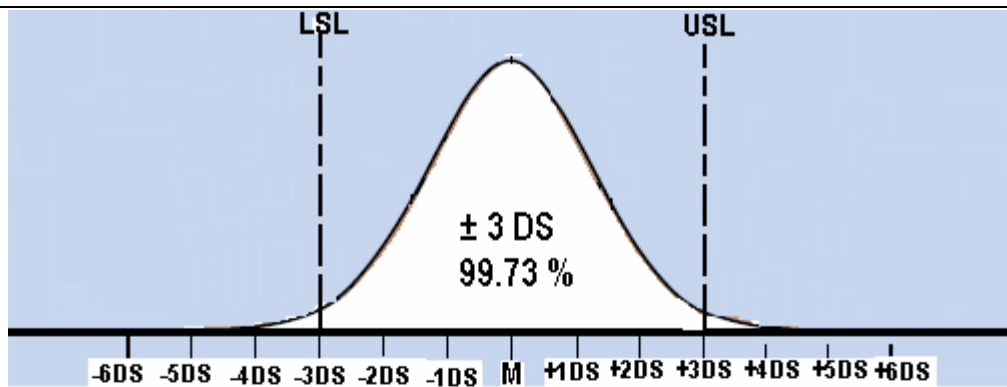
In termini industriali i processi produttivi sono caratterizzati da una variabilità intrinseca, che rappresenta il limite tecnologico del sistema di produzione e dalla quale non si può prescindere. Ogni processo ha un risultato atteso: il valore centrale (media). Tale risultato è caratterizzato da una certa dispersione (deviazione standard) che di seguito indicheremo con il simbolo " $\sigma$ ". Se la variabilità è più ampia dei limiti di specifica, una parte della produzione non è accettabile e bisogna intervenire sui parametri del processo per stabilizzarlo nel campo dei valori ammissibili.

L'azienda Motorola sviluppò alla fine degli anni 80 il **programma sei sigma**, il cui obiettivo era quello di ridurre la variabilità delle caratteristiche dei prodotti ad un livello tale per cui i difetti risultassero pari a zero (estremamente improbabili).

Nella figura 6, viene mostrata una distribuzione gaussiana di probabilità adottata come un modello di una caratteristica di qualità, la figura evidenzia i **limiti di specifica** (superiore ed inferiore indicati rispettivamente come USL e LSL), posti a  $\pm 3$  volte la DS. Questi limiti identificano un'area sotto la curva pari a 0,9973. L'area al di fuori dei limiti risulta quindi di 0,0027 cioè una percentuale di osservazioni fuori dai limiti  $P = 0,27\%$  che equivale a 2700 difetti per milione di osservazioni (DPM). Questo rappresenta quindi il livello di qualità di un processo "3 sigma".

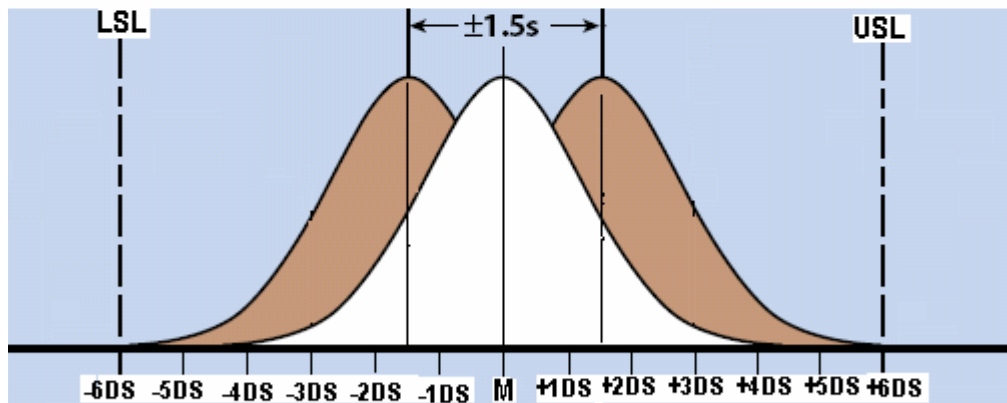
Il concetto 6 sigma di Motorola è quello di ridurre la variabilità naturale del processo di ogni componente in modo tale che i limiti di specifica risultino posti a una distanza della media pari a  $\pm 6$  volte la DS. In queste condizioni, come mostrato in figura 6(a), i DPM diventano pari 0,002.

Potrebbe sembrare insensato mirare ad un livello di difettosità così basso, ma bisogna considerare il fatto che in un processo, oltre agli errori di tipo casuale, può instaurarsi un errore sistematico che porta allo spostamento della media. Se si lavora in condizioni 6 sigma, anche se la media subisce uno scostamento sistematico pari a 1,5 DS, i difetti per milione (DPM) salgono solo a 3,4 DPM.



LIMITI	% NEI LIMITI	DPM
$\pm 1DS$	68.27	317300
$\pm 2DS$	95.45	45500
$\pm 3DS$	99.73	2700
$\pm 4DS$	99.9937	63
$\pm 5DS$	99.999943	0.57
$\pm 6DS$	99.999998	0.002

(a) distribuzione gaussiana centrata sul target



LIMITI	% NEI LIMITI	DPM
$\pm 1DS$	30.23	697700
$\pm 2DS$	69.13	308700
$\pm 3DS$	93.32	66810
$\pm 4DS$	99.3790	6210
$\pm 5DS$	99.97670	233
$\pm 6DS$	99.999660	3.4

(b) distribuzione gaussiana con uno shift di 1,5 DS dalla media

Figura 6. Il modello sei-sigma

Questo modello è applicabile alla valutazione dell'affidabilità di un processo analitico di laboratorio calcolando il rapporto fra il CV tipico di un metodo e l'errore totale massimo accettabile. Il valore di Sigma così ottenuto indica il livello di bontà della prestazione del processo stesso. Tale valore indica quanti difetti hanno la probabilità di presentarsi se il processo mantiene le sue prestazioni. Più alto è il valore Sigma di un processo, minore è la probabilità che tale processo produca difetti rispetto ad uno standard stabilito.

Un processo caratterizzato da una distribuzione di dati molto dispersa, o da un errore totale accettabile molto piccolo, ha un basso valore di Sigma (*processo a scarsa capacità*) e presenta una grossa probabilità di avere insuccessi. Un processo caratterizzato da una distribuzione di dati poco dispersa e centrata sull'obiettivo (preciso ed accurato), o da un errore totale accettabile ampio, ha un ottimo valore di Sigma (*processo con capacità eccellente*) e offre una scarsa probabilità di avere insuccessi.

Le prestazioni di tutti i nostri metodi analitici possono essere caratterizzate sulla scala sigma, i valori variano tipicamente tra 2 (minima qualità) e 6 o più (eccellente qualità).

### Calcolo del margine di sicurezza di ogni metodo analitico (metrica $\sigma$ )

$$(3) \text{ metrica } \sigma = (ETa \% - |\text{BIAS}_{\text{mis}} \%|) / CV_{\text{mis}} \%$$

Per calcolare il margine di sicurezza, dobbiamo conoscere il traguardo analitico, espresso come ETa, e le stime di imprecisione e Bias del metodo.

La metrica (scala) sigma è quindi **una misura della capacità del nostro metodo analitico di ottenere la qualità necessaria per gli scopi clinici.**

Come si vede la formula (3) contiene tutti gli elementi già presenti in quella per la definizione dell'errore sistematico critico (1) che infatti possiamo descrivere anche nel modo seguente:

$$(4) \Delta\text{SEcrit} = \text{metrica } \sigma - 1,65$$

Da quanto fin qui indicato possiamo concludere che:

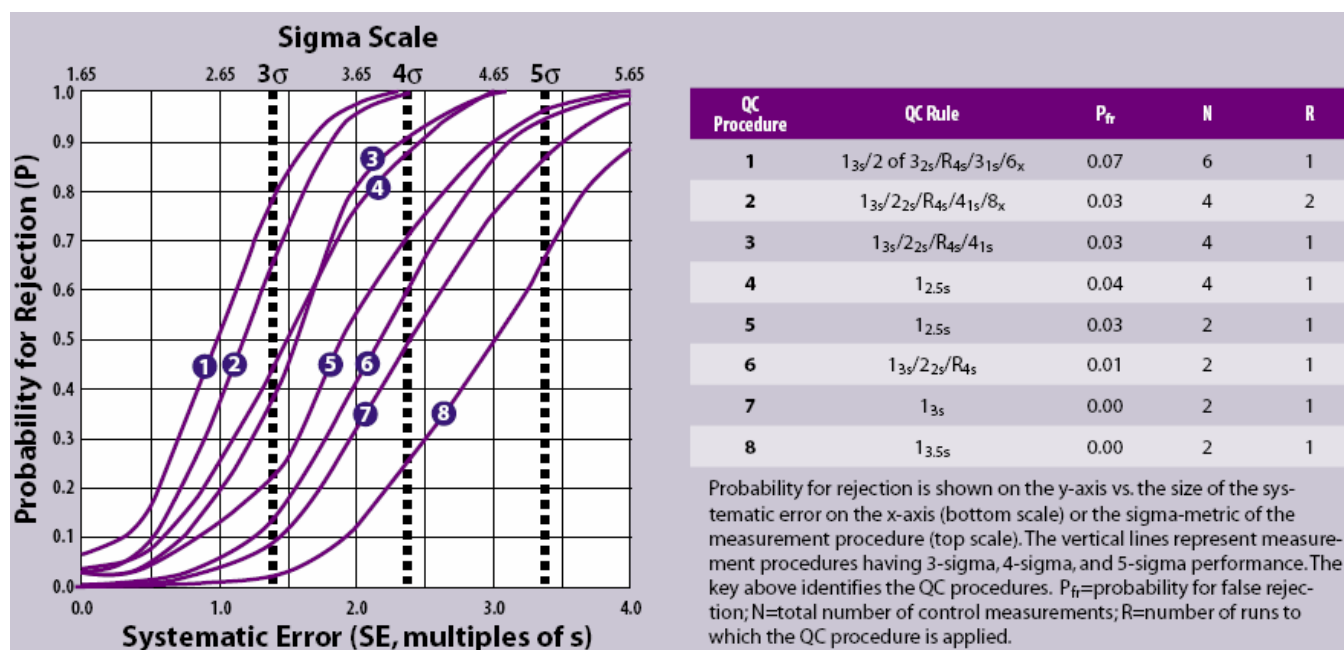
- il margine di sicurezza di ogni metodo con valori di sigma pari o inferiori a 3 è **scarso**, con valori pari a 6 o maggiori è **elevato**.
- Quando il margine di sicurezza è elevato (valore di sigma  $\geq 6$ ) il  $\Delta\text{SEcrit}$  assumerà valori  $\geq 4,35$ . Questo significa che, perché si instauri un errore clinicamente significativo, si deve verificare un errore sistematico pari a 4.35 volte la deviazione standard tipica del metodo. Errori di questa entità sono rilevabili facilmente anche con regole semplici (ad es.  $1_{3s}$ ) ed un numero limitato di misure di controllo
- Quando il margine di sicurezza è basso ( $\leq 3$  sigma) il  $\Delta\text{SEcrit}$  assumerà valori  $\leq 1,35$ . Questo significa che già l'instaurarsi di un errore sistematico modesto (pari a 1,35 volte la DS tipica del metodo) comporta il rischio di fornire risultati al di fuori del limite di accettabilità. In questa situazione non c'è alcun tipo di regola di controllo che permetta di rilevare l'eventuale errore con un livello di probabilità elevato per cui, oltre che aumentare il numero di campioni di controllo e utilizzare regole multiple, è necessario intervenire per

migliorare le prestazioni del metodo analitico cercando in primo luogo di eliminare qualsiasi tipo di errore sistematico, infatti in questo modo la formula (4) diventa :

$$(5) \text{ metrica } \sigma = \text{ETa } \% / \text{CV}_{\text{mis}} \%$$

Riportiamo di seguito un esempio di Westgard (figura 7) **che illustra come utilizzare il valore stimato della metrica  $\sigma$  con l'equazione (3) e dell'errore sistematico critico con l'equazione (1) nei grafici con le curve di potenza:**

Vediamo rappresentate sull'asse delle Y la probabilità di rigetto e sull'asse della ascisse in basso e in alto rispettivamente l'errore sistematico critico e la metrica sigma, nella legenda a destra la Probabilità di falsi rigetti (Pfr), le regole e il n° di controlli (N) per serie (R) di ogni curva di potenza. Ciò permette di scegliere la curva di potenza che rileva con la maggiore probabilità l'errore sistematico critico ( $P_{ed} \geq 90\%$ ) e la minore Probabilità di falsi rigetti ( $P_{fr} \leq 5\%$ ) :



Clinical Laboratory News, Jan 2006: 10-12 Westgard JO : How labs can apply six sigma principles to quality control planning

Figura 7

La figura nostra le curve di potenza delle più comuni regole di controllo di qualità con un numero di campioni di controllo da 2 a 6. Come si può osservare anche le regole più complesse non garantiscono di rilevare gli errori nel 90% dei casi in condizioni di 3 sigma, nonostante un consistente numero di falsi positivi ( $P_{ed}$  circa 80% e  $P_{fr}$  circa 7%). Al contrario, in situazioni da 5 sigma in su anche regole semplici, con solo 2 misure di controllo, danno sufficiente confidenza di rivelare l'errore quando quest'ultimo supera i limiti.

Lo strumento grafico riportato in figura 7, ci permette quindi, di scegliere qual è la migliore combinazione di regole e il n° di controlli per serie in base al valore di sigma del nostro processo analitico.

Come ulteriore sofisticazione di questo processo di scelta delle condizioni ottimali di Controllo di Qualità Westgard propone l'impiego delle "Carte delle specifiche operative del processo" (OPSpecs) (14 – 16). Per ulteriori informazioni fare riferimento alla letteratura citata.

### 3. Stabilità del processo

Ulteriore strumento statistico a nostra disposizione è il calcolo della stabilità di ogni processo.

La stabilità del processo analitico può essere definita dalla frequenza di errori importanti a livello clinico decisionale, ad esempio con quale frequenza percentuale ( $f$ ) abbiamo ottenuto uno shift della media  $\geq \Delta SE_{crit}$ .

Dai valori di  $f$  ottenuti potremo stabilire una scala della stabilità (buona, sufficiente e scarsa).

Inoltre è possibile con opportuni test statistici e software dedicati verificare periodicamente che:

- la media attuale non sia significativamente diversa dalla media di confronto ottenuta in laboratorio in condizioni stabili (Test T di Student per dati non appaiati (13)),
- la deviazione standard dei dati attuali non sia significativamente diversa dalla deviazione standard di confronto ottenuta in laboratorio in condizioni stabili ( test F di Fischer (13) sulle varianze)
- le frequenze sperimentali dei limiti adottati nelle carte di controllo siano in linea con il modello teorico.

Uno dei test statistici utilizzati per verificare le frequenze trovate dei dati compresi nei limiti di controllo con le frequenze attese è il test  $\chi^2$  di Pearson. Comunque l'attenta osservazione delle carte ci permette di **individuare graficamente** uno spostamento della distribuzione dei dati (shift della media improvvisi o gradualmente "trend"), inoltre un aumento della dispersione dei dati (incremento dell'errore casuale) provocherà un aumento degli allarmi (superamento frequente dei limiti di controllo).

## GLOSSARIO

### **Accuratezza**

Grado di concordanza tra il risultato della misurazione ed il valore vero del misurando (VIM 1993, 3.5).

Nota 1. l'accuratezza della misura è correlata sia all'esattezza (trueness) che alla precisione della misura.

Nota 2. l'inaccuratezza è quantificata attraverso la misura dell'*errore (totale)* definito come "valore meno valore *vero*"

### **Affidabilità strumentale**

Si riferisce di norma alla frequenza dei guasti strumentali

### **Aliquota**

Porzione misurata di un intero avente la stessa composizione. Termine generale che si riferisce a qualsiasi soluzione, campione, miscela, ecc.

### **Analita**

Componente rappresentato dal nome della grandezza da misurare.

Nota: nel tipo di grandezza: "massa delle proteine in un campione di urina delle 24 ore", "proteine" è l'analita, l'intera definizione rappresenta invece il misurando (da ISO 17511, 2003)

### **Attendibilità**

Concetto d'insieme che comprende la precisione, l'accuratezza, la specificità e la sensibilità di un metodo.

### **Bias**

Differenza tra il risultato (media) della misurazione ed il valore vero (o di consenso) del misurando. Questa differenza (Bias) può essere espressa sia nelle unità di misura sia come percentuale rispetto al valore vero (Bias = scostamento).

### **Calibrazione**

Procedimento mediante il quale si mette in rapporto il segnale fornito dallo strumento (lettura strumentale) con la grandezza che si intende misurare.

### **Campione analitico**

La parte di un campione ricevuto dal laboratorio che è utilizzata per l'analisi. Occorre evitare confusione con il termine statistico campione casuale da una popolazione.

### **Campione di controllo**

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

### **Campione in esame**

Materiale disponibile per le analisi.

### **Campo analitico**

Vedi intervallo analitico.

### **Controllo di calibrazione**

L'insieme delle procedure di controllo 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.

Parte della gestione per la qualità focalizzata sul raggiungimento dei requisiti per la qualità (ISO 9000, 2000)

### **Controllo di qualità interno**

L'insieme delle procedure intraprese per il monitoraggio continuo dell'esecuzione e dei risultati delle analisi di laboratorio.

### **Controllo di qualità interno allargato**

Procedura di controllo qualità consistente nella elaborazione complessiva dei risultati del controllo di qualità interno provenienti da laboratori che utilizzano tutti gli stessi materiali di controllo.

### **Curva di potenza**

Una linea su un grafico di funzione di potenza che descrive le prestazioni di una sola procedura di controllo qualità (N misure di controllo per M regole di controllo, dove M può anche essere una singola regola ed N può essere pari a 1,2,3,4,5,6 misure)

### **Esattezza**

Livello di concordanza fra il valore medio, ottenuto da una serie numerosa di risultati analitici, e il valore vero. (EN ISO 17511:2003 3.33)

Nota: il grado di esattezza di solito è espresso numericamente dal "bias" (scostamento) che è inversamente correlato con l'esattezza.

### **Dato aberrante**

Vedi Risultato aberrante.

### **Deviazione standard**

Radice quadrata della varianza; è una stima della dispersione di una serie di misurazioni dello stesso analita.

### **Deviazione standard relativa**

Misura della imprecisione relativa calcolata come rapporto fra deviazione standard e media moltiplicato per 100, viene espresso come percentuale (viene anche definita coefficiente di variazione CV%).

### **Errore**

Differenza tra una singola stima di una grandezza e il suo valore vero. Questa differenza o deviazione («positiva» o «negativa») può essere espressa o nell'unità in cui è misurata la grandezza, o come percentuale del valore vero. Se non si può ottenere una buona stima del valore vero, la differenza può essere espressa come deviazione da un valore assegnato. Per classificare gli errori così definiti come casuali o sistematici è necessario considerare una serie di misure. Vedi imprecisione, bias

### **Errore casuale (imprecisione)**

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. La stima dell'errore casuale è data dall'imprecisione.

### **Errore casuale critico ( $\Delta EC_{crit}$ )**

E' un indicatore delle prestazioni del metodo analitico. Indica una imprecisione aggiuntiva rispetto a quella stabile del metodo, e rappresenta l'imprecisione massima consentita prima di superare i limiti del traguardo analitico.

### **Errore grossolano**

Vedi sbaglio

### **Errore sistematico (Bias)**

Differenza numerica tra la media di un insieme di misure ripetute e il valore vero. Questa differenza, positiva o negativa, può essere espressa nelle unità in cui la grandezza è misurata, o come percentuale del valore vero.

### **Errore sistematico critico ( $\Delta SE_{crit}$ )**

E' un indicatore delle prestazioni del metodo analitico, il cui valore indica di quante DS la media può spostarsi prima di superare il traguardo analitico per l'errore totale accettabile.

### **Errore totale massimo accettabile**

La specifica di qualità (o traguardo analitico) per l'errore totale.

### **Errore Totale sperimentale (ETs)**

La formula generale di calcolo è  $ETs = Bias + n \cdot DS$ , di solito viene definito come somma di Bias +  $1,65 \cdot DS$ . In realtà esistono altre formule che si differenziano fra loro per il valore assunto dal coefficiente n, il quale stabilisce la porzione dei dati della popolazione inclusi nella stima dell'errore totale.

### **Imprecisione**

Dispersione dei risultati indipendenti di misure ottenute in condizioni definite.

Nota 1: è espressa numericamente come deviazione standard o coefficiente di variazione (CLSI C24 A3).

### **Intervallo analitico**

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

### **Livello decisionale**

Rappresenta una concentrazione di analita superata la quale l'individuo diviene eleggibile per un intervento medico. In relazione al quesito clinico ed alle caratteristiche dell'individuo possono esserci vari livelli decisionali per lo stesso analita..

### **Materiale di controllo**

Materiale usato a scopo di controllo di qualità.

### **Materiale standard primario**

Vedi standard

### **Precisione**

Livello di concordanza fra risultati indipendenti di misure ottenute in condizioni definite



(ISO 3534-1:1993, 3.14)

Nota: è suddivisa in “ripetibilità” (in condizioni immutate – *nella serie* -) e “riproducibilità” (in base alla variazione delle condizioni: tempo, luogo, operatore, calibrazione ecc.)

### **Regola di controllo**

Rappresenta un criterio decisionale per interpretare i dati del controllo qualità, e fornire un giudizio sullo stato di controllo di una serie analitica.

### **Risultato aberrante**

Risultato ottenuto per un determinato analita nel corso di una serie analitica singola, ovvero da parte di un gruppo di laboratori, che si discosta dagli altri risultati in misura tale da rendere assai improbabile la sua appartenenza all’insieme dei risultati. Termini alternativi: dato aberrante, valore aberrante.

### **Risultato**

Valore finale ottenuto per una grandezza misurata con un metodo; ciò comprende tutte le procedure parziali, e le valutazioni del laboratorio.

### **Sbaglio**

Accidente tecnico. Gli sbagli sono legati prevalentemente all’organizzazione del laboratorio (esempi errata trascrizione di un dato numerico, errata identificazione del campione etc...). Gli sbagli per definizione non si devono verificare, una buona organizzazione evita di commettere questo tipo di errori.

### **Serie analitica**

Insieme di misure successive eseguite senza interruzione e per le quali il risultato è calcolato utilizzando la stessa calibrazione e validate sulla base della medesima procedura di controllo qualità interno (IFCC: “Principi generali e terminologia” Buttner, 1978).

Intervallo (periodo di tempo o serie di misure) durante il quale ci si attende che l’accuratezza e la precisione del sistema rimangano stabili; periodi fra cui possono avvenire eventi che rendono il processo più suscettibile ad errori che è importante rilevare (CLSI C24-A3).

### **Specifiche di qualità**

Livello di prestazione richiesto perché un esame soddisfi adeguatamente le esigenze cliniche. Vengono utilizzati con lo stesso significato termini come: obiettivi analitici, traguardi analitici, obiettivi di prestazione.

### **Standard**

Realizzazione della definizione di una data grandezza , con un valore e un’incertezza definiti, usato come riferimento (VIM 1993).

Materiale o soluzione con cui il campione è confrontato per determinare la concentrazione o altra grandezza. Si raccomanda di impiegare il termine standard di calibrazione quando occorre evitare confusione con altri significati tecnici o colloquiali della parola standard.

### **Valore aberrante**

Vedi Risultato aberrante.

### **Valutazione esterna della qualità**

Procedimento che utilizza, ai fini del controllo di qualità, il risultato di parecchi laboratori che analizzano lo stesso, o gli stessi campioni. La valutazione esterna della qualità (VEQ) consente di ottenere una misura della efficacia delle procedure di controllo di qualità adottate.

**Variabilità biologica inter-individuale**

Variabilità dei valori assunti dal punto omeostatico nei diversi individui.

**Variabilità biologica intra-individuale**

Ampiezza delle oscillazioni di una grandezza di un individuo attorno ad un punto omeostatico.

## Bibliografia

1. Besozzi M; Bolelli G; Borsotti M, Leone L, Messeri G, Motta R, Prencipe L, Tocchini M. Il controllo qualità in chimica clinica: le basi, gli obiettivi, il disegno. *Biochimica clinica* 1995;19 (5):372-400.
2. Regione Lombardia DECRETO DIREZIONE GENERALE SANITA' N. 32856 DEL 19.12.2000 Oggetto: Linee guida su "Controllo di Qualità Interno nel Servizio di Medicina di Laboratorio".
3. Hyltoft Petersen P, Fraser CG, Kallner A, Kenny D. Strategies to set global quality specifications in laboratory medicine. *Scan J Clin Lab Invest* 1999;59:474-85.
4. Fraser CG. La variabilità biologica dai principi alla pratica. Editore Biomedica Srl Edizione giugno 2004.
5. Ricos C, Alvarez V, Cava F, Garcia-Lario JV, Hernandez A, Jimenez CV, Minchinela J, Perich C, Simon M. Current databases on biologic variation: pros, cons and progress. *Scand J Clin Lab Invest* 1999;59:491-500.
6. ISO In vitro diagnostic medical devices. Measurement of quantities in biological samples – Metrological traceability of values assigned to calibrators and control materials. ISO 17511. Geneva: International Organization for Standardization; 2003.
7. Statland BE. *Clinical Decision Levels for Laboratory Tests*, Second Edition Oradell NJ;Medical Economics Books, 1987.
8. CLSI/NCCLS Document EP5-A2 Evaluation of precision performance of quantitative measurement methods; Approved Guideline – Second Edition 2004. Clinical and Laboratory Standard Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania, USA.
9. CLSI Document C24-A3. Statistical quality control for quantitative measurement procedures: principles and definitions; Approved guideline – Third edition 2006. Clinical and Laboratory Standard Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania, USA.
10. Westgard JO, Groth T. Power functions for statistical control rules. *Clin Chem* 1979;25:863-9.
11. Westgard JO, Groth T. Performance characteristics of rules for internal quality control: probabilities for false rejection and error detection. *Clin Chem* 1977;23:1857-67.
12. Westgard JO, Barry PL, Hunt MR, Groth T. A multirule Shewhart chart for quality control in clinical chemistry. *Clin Chem* 1981;27:493-501.
13. Cembrowski GS, Carey RN. *Laboratory Quality Management QC ⇔ QA*. ASPC press, Chicago, 1989, 1-262.
14. 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.

15. Westgard JO. A method evaluation decision chart (MEDchart) for judging method performance. Clin Lab Science 1995;8:277-83.
16. Westgard JO. Internal Quality Control Planning and Implementation Strategies. Ann Clin Biochem 2003;40:593-611.
17. Garber C. Six Sigma Its Role in the clinical laboratory. Clinical Laboratory News April 2004.
18. Westgard JO. How labs can apply six sigma principles to quality control planning. Clinical Laboratory News January 2006.
19. Westgard JO, Westgard SA. An Assessment of  $\sigma$  Metrics for Analytic Quality Using Performance Data From Proficiency Testing Surveys and the CLIA Criteria for Acceptable Performance. Am J Clin Pathol 2006;125:343-54.
20. Ross JW. Evaluation of precision. In Warner M, ed: CRC Handbook of clinical chemistry, vol 1. CRC press, Boca Raton, Florida, 1982, 391-422.
21. Fraser GC, Hyltoft Petersen P, Libeer JC, Ricos C. Proposals for setting generally applicable quality goals solely based on biology. Ann Clin Biochem 1997;34:8-12.