

Ricerche Microbiologiche Standard del Regno Unito

Assicurazione di qualità nei laboratori per la diagnosi di infezione



"NICE has renewed accreditation of the process used by **Public Health England (PHE)** to produce **UK Standards for Microbiology Investigations**. The renewed accreditation is valid until **30 June 2021** and applies to guidance produced using the processes described in **UK standards for microbiology investigations (UKSMIs) Development process, S9365', 2016**. The original accreditation term began in **July 2011**."

Questa pubblicazione è stata realizzata dalla Public Health England in collaborazione con il NHS

Emesso da Standards Unit, National Infection Service, PHE

Guida per la qualità | Q 2 | Emissione no: 8 | Data di emissione: 23.07.21 | Pagina: 1 di 23

Ringraziamenti

Le Procedure Standards del Regno Unito per le Ricerche Microbiologiche (SMI - Standards for Microbiology Investigations) sono sviluppate sotto gli auspici di Public Health England (PHE) in collaborazione con il National Health Service (NHS), Public Health Wales e con le organizzazioni professionali i cui loghi sono visualizzati di seguito ed elencate sul [the website](#). Le SMI del Regno Unito sono sviluppate, controllate e riviste da vari gruppi di lavoro che sono supervisionati da uno [steering committee](#).

Si ringraziano i contributi dei numerosi operatori dei laboratori clinici, specialistici e di riferimento che hanno fornito informazioni e commenti durante lo sviluppo di questo documento. Si ringraziano i revisori medici per le modifiche apportate ai contenuti clinici.

Numero di accesso alle pubblicazioni PHE: GOV-7879

Le SMI del Regno Unito per le indagini microbiologiche sono prodotte in associazione con:



Contenti

Ringraziamenti	2
Tabella delle modifiche	4
1 Informazioni generali.....	5
2 Informazioni scientifiche	5
3 Scopo del documento	5
4 Introduzione.....	6
5 Confronto interlaboratorio.....	9
6 Controllo di qualità interno	10
7 Monitoraggio della strumentazione.....	13
8 Verifica	14
9 Assicurazione della qualità interna.....	15
10 Gestione delle non conformità	16
Appendice 1: Documentazione usata per VQI	17
Appendice 2: Documentazione usata per CQI.....	18
Appendice 3: Statistica usata per CQI	21
Bibliografia	23



"NICE has renewed accreditation of the process used by **Public Health England (PHE)** to produce **UK Standards for Microbiology Investigations**. The renewed accreditation is valid until **30 June 2021** and applies to guidance produced using the processes described in **UK standards for microbiology investigations (UKSMIs) Development process, S9365', 2016**. The original accreditation term began in **July 2011**."

Tabella delle modifiche

Ciascuna SMI possiede una registrazione separata delle correzioni. Quelle attuali sono specificate in questa pagina. Le precedenti modifiche possono essere richieste a standards@hpa.org.uk.

I documenti nuovi o revisionati devono essere controllati in ciascun laboratorio in accordo con il sistema locale di gestione della qualità.

Modifica numero/data.	10/23.07.2021
Numerodi edizione eliminato	7
Numero di edizione inserito	8
Data prevista per la prossima revisione*	23.07.2024
Sezione(i) coinvolte	Modifica
Intero documento	Documento presentato in un nuovo formato e aggiornato secondo la ISO 15189:2012
Termini Figure	Tutte le figure sono state aggiornate con con una terminologia più recente qualora fosse più appropriata
Scopo del documento	Aggiunte definizioni di VEQ, VIQ e CQI
6	Sezione aggiornata per fare riferimento a metodi alternativi all'uso delle regole di Westgard
7	Sezione aggiornata per indicare che possono essere utilizzati metodi alternativi
10	Nuova sezione sulla gestione delle non conformità
Appendici	Appendice 3 e Appendce 4 è sono state rimosse

* Le revisioni possono essere protratte fino a 5 anni in funzione delle risorse disponibili.

1 Informazioni generali

[View](#) Visualizza informazioni generali relative alle SMI del RU.

2 Informazioni scientifiche

[View](#) Visualizza informazioni scientifiche relative alle SMI del RU.

3 Scopo del documento

Questa SMI del Regno Unito descrive le indicazioni dell'assicurazione della qualità nel laboratorio per la diagnosi delle infezioni, in particolare quelle della fase analitica. Comunque, i laboratori sono invitati a prestare uguale attenzione per garantire che anche le fasi di pre-analitica e post-analitica trattate dalla ISO15189:2012¹ siano riviste e controllate per ridurre al minimo il rischio di errori.

La qualità e quindi l'affidabilità dei risultati non si limitano alla fase analitica e i laboratori dovrebbero fornire informazioni agli utenti del servizio per garantire che le indicazioni più appropriate riguardo l'idoneità del campione e l'esecuzione dell'esame siano a loro disposizione. Consultare [UK SMI user manual template](#) per avere indicazioni sulla modalità di presentazione di queste informazioni. .

La fornitura di un servizio di alta qualità richiede la selezione del metodo e dell'attrezzatura analitica appropriati. L'attività lavorativa pratica dovrebbe, ove possibile, essere supportata da documenti di riferimento come quelli per gli standard internazionali dell'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) o dell'Istituto Nazionale per gli Standard e il Controllo Biologico (NIBSC). La standardizzazione dei metodi e dei risultati è fondamentale per l'uso dei dati patologici tra laboratori e per scopi più ampi come la sorveglianza.

La ISO 15189:2012 impone ai laboratori di stabilire un sistema di gestione della qualità; i responsabili del laboratorio devono garantire l'integrità e l'efficacia del sistema di gestione della qualità. Il sistema di gestione della qualità viene utilizzato per integrare e documentare i processi necessari per soddisfare la politica della qualità stabilita dal laboratorio, come la valutazione della qualità interna ed esterna, il controllo della qualità, il monitoraggio delle apparecchiature e la verifica dei processi...

L'assicurazione della qualità dovrebbe mirare a garantire che i test richiesti sui campioni clinici siano elaborati, analizzati e interpretati in accordo con ben definiti standard professionali e in conformità alle esigenze dei pazienti per una corretta diagnosi, terapia e gestione del caso. Per ulteriori informazioni fare riferimento alla ISO 15189:2012

Nota: consultare il [Pathology quality assurance review report](#), per informazioni su come armonizzare e incorporare la garanzia di qualità nelle diverse discipline della Patologia Clinica

Questa SMI del Regno Unito dovrebbe essere utilizzata insieme alle altre SMI del Regno Unito.

3.1 Definizioni

3.1.1 Valutazione esterna della qualità (VEQ) (EQA-External quality assessment)^{1,2}

Gli schemi di valutazione esterna della qualità consistono in un programma di confronto interlaboratorio che valuta se i partecipanti soddisfano i criteri di prestazione predeterminati.

I requisiti per i partecipanti sono descritti nella clausola 5.6.3 della norma ISO 15189:2012. I requisiti per i fornitori di programmi di confronto interlaboratorio accreditati sono descritti nella norma ISO 17043.

3.1.2 Valutazione interna della qualità (VIQ) (IQA- Internal quality assessment)³

Gli schemi di valutazione interna della qualità utilizzano la ripetizione del test dei campioni clinici di routine per identificare le discrepanze, che dovrebbero essere discusse all'interno del laboratorio.

3.1.3 Controllo di qualità interno/controllo di qualità indipendente (CQI) Internal quality control / independent quality control)⁴

L'IQC consiste in tecniche statistiche e non statistiche per la verifica della qualità dei risultati. I materiali per il controllo della qualità sono sviluppati o ottenuti da una fonte indipendente dal produttore del kit di test. Questi vengono utilizzati per simulare campioni di pazienti nell'intervallo clinicamente significativo e i risultati vengono esaminati periodicamente

4 Introduzione

La ISO 9000:2015 definisce la qualità come "il grado in cui un insieme di caratteristiche intrinseche di un oggetto soddisfa i requisiti". In patologia clinica un prodotto o servizio di qualità può essere definito come il risultato giusto eseguito sul campione idoneo raccolto dal paziente corretto e che sia accurato, tempestivo e correttamente interpretato. L'obiettivo di un laboratorio diagnostico dovrebbe essere quello di produrre risultati convenienti per costo-efficacia, accurati, riproducibili e tempestivi, che siano comparabili con i risultati ottenuti in un altro laboratorio simile e che siano tempestivamente, efficacemente e adeguatamente comunicati agli utenti del servizio. In questo modo è possibile garantire la qualità del prodotto o del servizio e soddisfare così le esigenze dell'utente.

I laboratori ottengono un servizio di qualità attraverso l'applicazione di processi di monitoraggio nell'ambito dell'assicurazione della qualità (AQ). Il monitoraggio continuo comprende tutte le diverse misure adottate per garantire l'affidabilità delle indagini. Gli elementi misurabili rilevanti includono: la qualità della formazione e dell'istruzione del personale, la qualità dei reagenti, della strumentazione e dei campioni e l'idoneità delle tecniche in uso.

Pertanto, l'assicurazione della qualità riguarda l'intero processo di diagnosi che inizia e finisce con il paziente. Se si è verificato un errore nella fase pre o post analitica che potrebbe aver determinato l'identificazione del paziente sbagliato, il prelievo del campione sbagliato, le condizioni di conservazione del campione durante il transito al laboratorio non corrette, un errore di immissione dei dati verificatosi al ricevimento del campione, un'interpretazione errata dei risultati o l'invio del risultato all'indirizzo sbagliato, l'accuratezza del test stesso diventa irrilevante.

L'assicurazione della qualità nella fase analitica è il termine collettivo per diverse procedure distinte utilizzate per monitorare le prestazioni di tutti gli aspetti del lavoro in laboratorio. L'assicurazione della qualità dovrebbe essere utilizzata per identificare problemi procedurali e tecnici, verificare l'adeguatezza delle tecniche attuali e calcolare la frequenza degli errori.

Un programma completo di garanzia della qualità dovrebbe essere parte integrante delle procedure di un laboratorio per le diagnosi delle infezioni ed è necessario per la conformità agli standard di accreditamento. Nel Regno Unito, la valutazione e l'accreditamento sono effettuati dal servizio di accreditamento del Regno Unito (UKAS).

L'uso di queste procedure è progettato per aumentare l'affidabilità nella processazione complessiva del campione dalla ricezione al referto, compresa la manipolazione e l'analisi di un campione, la validità dei risultati del test e il referto finale. Tuttavia, uno schema di garanzia della qualità basato sul laboratorio può monitorare solo le procedure su cui il laboratorio ha il controllo. Dovrebbero essere condotte verifiche congiunte per monitorare tutti i processi associati alla diagnosi delle infezioni.

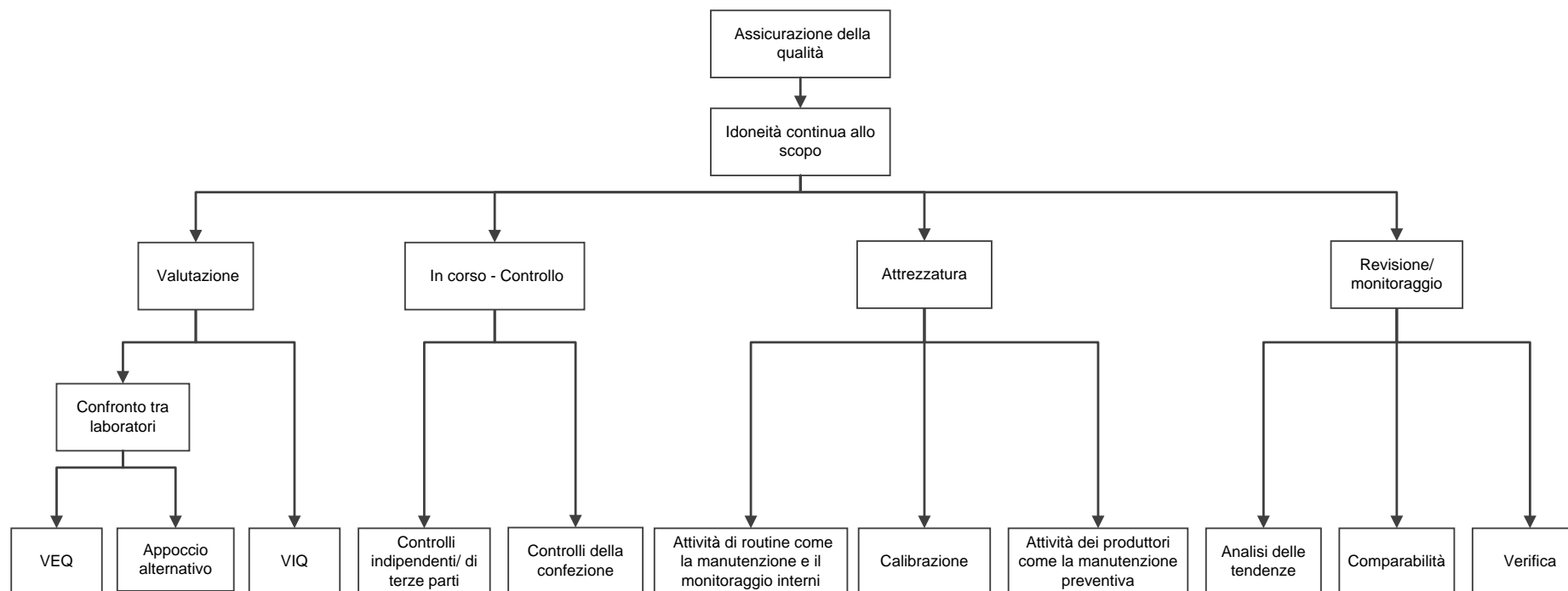
L'assicurazione della qualità dovrebbe essere un sistema integrato, in cui i risultati ottenuti da una delle sue parti costitutive sono confermati da un'altra, ad esempio:

- il coefficiente di variazione di un saggio determinato nello schema CQ può essere utilizzato per determinare se c'è una differenza significativa nei risultati ottenuti nello schema di VIQ
- reciprocamente, la VIQ è una procedura utile quando è in dubbio la qualità del materiale di controllo
- le violazioni delle regole Westgard CQ 4_{1SD} o $10x$ possono essere indagate attraverso il monitoraggio delle strumentazione. Una temperatura ridotta dell'incubatore indicherebbe un guasto dello strumento, mentre temperature corrette potrebbero suggerire il deterioramento del reagente

I kit di analisi, i processi e le apparecchiature devono essere sottoposti a una valutazione approfondita prima di essere introdotti per l'uso di routine in laboratorio. Consultare [UK SMI Q 1: evaluations, validations and verifications of diagnostic tests](#) per ulteriori informazioni su questo argomento. L'uso di procedure VEQ, VIQ e CQI non migliorerà le prestazioni intrinseche dei processi, delle analisi o delle apparecchiature.

L'assicurazione della qualità può essere intrapresa in modo efficace solo se sono registrati i dati ottenuti dal programma di controllo, con le loro analisi critiche e le azioni correttive intraprese. Questa è la base che supporta la conseguente indagine per determinare la causa principale e l'implementazione dell'azione correttiva appropriata per rimuovere o ridurre la possibilità di ulteriori errori. La responsabilità di questi interventi dovrebbe essere affidata ad un membro anziano ed esperto del personale

Figura 1. Flusso riassuntivo dell'Assicurazione della qualità
Una descrizione testuale di questa figura è fornita con questo documento



5 Confronto fra laboratori

La norma ISO 15189:2012 afferma che "il laboratorio deve partecipare a un programma di confronto interlaboratorio (come la assicurazione della qualità esterna o i programmi di prove valutative) appropriato all'esame e all'interpretazione dei risultati dell'esame (5.6.3.1).

5.1 Valutazione esterna della qualità

Gli schemi di valutazione della qualità esterna (VEQ) facilitano il confronto tra laboratori e i metodi utilizzati, in particolare se seguiti da una discussione completa dei risultati e delle discrepanze.

I campioni clinici e i campioni "addizionati" artificialmente (un campione a cui è stata aggiunta una concentrazione nota di analita) sono distribuiti da fonti esterne o laboratori di riferimento per valutare tecniche e saggi eseguiti in microbiologia. Le distribuzioni delle VEQ sono normalmente limitate nel numero e chiaramente identificabili, il che potrebbe consentire ai laboratori di elaborarle in modo speciale, tuttavia la norma ISO 15189:2012, clausola 5.6.3.3 specifica che "I campioni di confronto tra laboratori devono essere esaminati dal personale che esamina regolarmente i campioni di pazienti utilizzando le stesse procedure utilizzate per i campioni di questa tipologia di pazienti". La valutazione dell'UKAS garantisce che questa clausola sia soddisfatta.

Gli schemi delle VEQ sono disponibili per la maggior parte dei test e dei patogeni saggiati di routine nella maggior parte dei laboratori diagnostici, ma potrebbero non essere disponibili per alcuni servizi forniti da centri specializzati o laboratori di riferimento. In quest'ultimo caso, dovrebbero essere valutati approcci alternativi (fare riferimento alla sezione 5.2: Approcci alternativi). I fornitori di VEQ sono considerati fornitori da UKAS e quindi devono soddisfare metodi adeguati per l'accettazione. Per ulteriori informazioni sulla partecipazione ai test VEQ, fare riferimento a [TPS 47: UKAS policy on participation in proficiency testing](#) che contiene anche un link a [EPTIS website](#) che fornisce un database di schemi di prove valutative disponibili in tutto il mondo. I laboratori non devono comunicare con altri laboratori partecipanti o indirizzare i propri campioni VEQ per un esame di conferma altrove, fino a dopo la data di chiusura per la presentazione dei risultati. L'analisi e il confronto dei risultati verranno eseguiti esternamente. I risultati dovrebbero essere completamente studiati e ampiamente diffusi all'interno del laboratorio. I responsabili di laboratorio dovrebbero monitorare i risultati della VEQ e garantire l'attuazione di azioni correttive quando richiesto¹.

5.2 Approcci alternativi

Laddove non sia disponibile la VEQ, la ISO 15189:2012 afferma che "il laboratorio deve sviluppare approcci alternativi". La sezione 5.6.3.2 dello standard ISO raccomanda di saggiare materiali alternativi appropriati come: campioni precedentemente esaminati; campioni scambiati con altri laboratori; o materiali di riferimento certificati¹

6 Controllo qualità interno

Le procedure di controllo della qualità dovrebbero essere utilizzate in laboratorio in modo che sia verificato il raggiungimento della qualità prevista dei risultati; i materiali scelti dovrebbero fornire garanzie sulle prestazioni del processo e quindi dovrebbero permettere un esame il più simile possibile a un campione del paziente. Tali materiali saranno normalmente ottenuti da fonti esterne come controlli di terze parti indipendenti; tuttavia, laddove questi non siano disponibili, il laboratorio può prendere in considerazione metodi alternativi.

I dati del controllo di qualità dovrebbero essere riesaminati a intervalli regolari per rilevare le tendenze delle prestazioni che potrebbero indicare problemi. Per questo i laboratori dovrebbero determinare una frequenza adeguata.

6.1 Standard utilizzati per i campioni QC⁵

I campioni per il CQI sono costituiti da preparti internazionali, regionali/nazionali (standard secondario) o locali (standard terziario) che sono stati ben caratterizzati con test precedenti e che presentano valori all'interno di intervalli clinicamente significativi.

Gli standard secondari sono calibrati rispetto a uno standard internazionale e dovrebbero essere utilizzati per la calibrazione degli standard terziari e per la calibrazione/convalida dei sistemi di analisi.

Gli standard terziari sono calibrati rispetto agli standard secondari e sono spesso utilizzati come preparato di controllo esterno (oltre ai controlli del kit).

Laddove non sia disponibile un preparato riconducibile a uno standard internazionale, altro materiale di controllo può essere prodotto da laboratori commerciali e interni. La scelta dei campioni appropriati per il CQI dipende dal dosaggio da controllare.

6.2 Procedura

Questa sezione descrive una procedura CQI che utilizza le carte di controllo Shewhart insieme alle regole Westgard per stabilire i limiti di controllo della qualità. Tuttavia, altri metodi disponibili includono, ma non sono limitati a l'uso di linee guida nazionali come le linee guida Richtlinien der Bundesärztekammer (RiliBÄEK)⁶ utilizzate in Germania o l'uso di set di dati più grandi come l'intero set di dati storici per una determinata combinazione di test/CQ⁷.

Procedura:

- selezionare materiale di controllo idoneo per la valutazione delle prestazioni di parte (preferibilmente tutto) del processo intrapreso su un campione clinico
- saggiare il materiale di controllo in 20 sessioni di analisi separate (consultare Appendice 2)
- determinare la media (valore target) e la deviazione standard (DS) del materiale di controllo
- approntare una carta di controllo di Shewhart con la media e $\pm 1DS$, $\pm 2DS$ e $\pm 3DS$ delimitati
- includere il materiale di controllo in ogni sessione di analisi successiva e trascrivere il risultato ottenuto sulla carta di controllo
- determinare la validità di ogni analisi applicando le regole di Westgard elencate nella tabella 1 (pagina (pagina 12))^{7,8}

- rivalutare periodicamente la media e la deviazione standard del materiale di controllo e in particolare dopo qualsiasi violazione di qualsiasi regola statistica applicata per monitorare le prestazioni del test e dopo ogni cambio di lotto del reagente e della confezione e/o del materiale di controllo

6.3 Saggi quantitativi versus saggi qualitativi

Il monitoraggio continuo delle prestazioni fornisce una significativa garanzia di qualità per la continua validità delle procedure. L'uso di materiale esterno consente un monitoraggio indipendente e può essere eseguito in analisi sia quantitative che qualitative. Laddove il processo abbia un esito numerico indipendentemente dal fatto che il risultato sia riportato come valore quantitativo o qualitativo, il processo del test può essere monitorato utilizzando carte di controllo e l'applicazione di criteri statistici di accettazione

6.4 Monitoraggio del processo del test e dei risultati del controllo di qualità

Laddove esiste un esito numerico del campione di CQI, l'interpretazione dei risultati può coinvolgere metodi sia statistici che grafici. Esistono diversi modi per farlo, ma è più frequente l'uso di grafici di Shewhart basati su un piccolo insieme di dati (in genere 20 risultati) per stabilire i limiti della media e della DS e l'applicazione delle regole di Westgard per identificare l'errore.

6.4.1 Carte di controllo

Dovrebbero essere tracciati grafici di Shewhart o Levey-Jennings, con il valore target (media) e i valori limite di $\pm 1SD$, $\pm 2SD$ e $\pm 3SD$ definiti, per ciascun controllo utilizzato. I valori successivi ottenuti con i controlli del dosaggio sono registrati e sono applicate le regole di Westgard per determinare la validità di ogni analisi. (consultare l'Appendice 2 per esempi di documentazione utilizzata con i controlli di qualità interni).

Il coefficiente di variazione (CV) è una misura della variabilità ed è espresso in percentuale. La variazione può essere causata dal test, dall'attrezzatura utilizzata per eseguire il test, dall'operatore che esegue il test o da fattori ambientali.

6.4.2 Regole di Westgard^{8,9}

Le regole di Westgard sono un insieme di regole statistiche che possono essere utilizzate singolarmente o in combinazione per rilevare errori sia casuali che sistematici. Tali errori creano incertezza della misura, che deve essere considerata quando le procedure di prova e/o i risultati delle prove vengono confrontati tra loro o con le loro specifiche. Le regole di Westgard possono essere utilizzate per definire limiti di prestazioni specifici per un determinato dosaggio e verificare l'affidabilità dei risultati del test.

Un errore casuale è una qualsiasi deviazione da un risultato atteso. Qualsiasi deviazione positiva o negativa dalla media calcolata dei risultati del CQI è considerata un errore casuale. Le cause includono errori nel pipettaggio e cambiamenti nel periodo di incubazione. Gli errori casuali possono essere ridotti al minimo grazie alla formazione, alla supervisione e al rispetto delle procedure operative standard.

Un errore sistematico è un errore che si verifica in modo costante, ad esempio quando sono effettuate più misurazioni nelle stesse condizioni, o che varia in modo prevedibile quando le condizioni cambiano. Gli errori sistematici possono verificarsi gradualmente, come dimostrato da una tendenza verso l'alto o verso il basso dei valori di controllo, o possono essere bruschi come dimostrato da uno spostamento netto dei valori di controllo. Esempi di cause sono variazioni della temperatura di incubazione, blocco del lavapiastre, invecchiamento dei

Assicurazione di qualità nei laboratori per la diagnosi di infezione

reagenti, deterioramento graduale dei materiali di controllo, problemi con le condizioni di conservazione e modifica del lotto di reagenti o modifiche nel metodo di analisi.

Va notato che le regole di Westgard sono uno degli strumenti possibili e sono disponibili altre metodologie. I laboratori dovrebbero esaminare attentamente quale metodo di gestione del controllo di qualità viene utilizzato a livello locale per garantire che sia applicabile al processo e fornisca le informazioni più utili sulle prestazioni in corso.

Table 1: Le regole di Westgard^{8,9}

A	1 _{2DS}	Questa regola è utilizzata come regola di avviso per attivare un'attenta ispezione dei risultati di controllo. Se una misura di controllo supera la media $\pm 2DS$, i valori di controllo nella serie precedente dovrebbero essere considerati per escludere una tendenza verso l'alto o verso il basso..
B	2 _{2DS}	Questa regola rileva errori sistematici e è violata quando 2 valori di controllo consecutivi (sullo stesso lato della media) superano lo stesso limite della media di +2DS o -2DS
C	4 _{1DS}	Questa regola rileva l'errore sistematico. La regola viene violata quando 4 valori consecutivi superano la stessa media di $\pm 1DS$. La seduta non deve essere rifiutata se questa regola viene violata, ma dovrebbe indirizzare alla ricalibrazione o manutenzione della strumentazione
D	1 _{3DS}	Questa regola di controllo rileva errori casuali. La violazione di questa regola può anche indicare un errore sistematico. La seduta è considerata fuori controllo quando un valore di controllo supera la media di $\pm 3DS$.
E	R _{4DS}	Questa è una regola di intervallo che rileva solo errori casuali. Questa regola viene applicata solo all'interno della seduta in corso. La regola viene violata quando il valore di un controllo fra il gruppo dei controlli supera la media di +2DS e un'altro supera la media -2DS.
F	10 _x	Questa regola rileva l'errore sistematico e viene violata quando 10 valori consecutivi cadono sullo stesso lato della media. La sua violazione spesso indica il deterioramento dei reagenti del test. La regola del 10x viene solitamente applicata tra le diverse sedute e spesso tra i materiali..
Nota: spesso le regole 4 _{1DS} e 10 _x devono essere utilizzate tra le sedute per ottenere il numero di misurazioni di controllo necessarie per applicare le regole. Ci sono alcune modifiche alla regola 10 _x per adattarla più facilmente al 4 _{1DS} . Queste sono riportate sotto (vedi di seguito):		
G	8 _x	Questa regola viene violata quando 8 valori consecutivi cadono su un lato della media.
H	12 _x	Questa regola è violata quando 12 valori consecutivi cadono sullo stesso lato della media.
Alcune altre regole di controllo che si adattano meglio e sono più facili da applicare in situazioni in cui sono analizzati 3 diversi preparati di controllo includono:		
I	3 _{1DS}	Questa è violata quando 3 misurazioni di controllo consecutive superano lo stesso limite di controllo della media di $\pm 1SD$ e cadono dallo stesso lato della media.
J	6 _x	Questa regola è violata quando 6 misurazioni di controllo consecutive cadono su un lato della media.
K	9 _x	Questa regola viene violata quando 9 misurazioni di controllo consecutive cadono su un lato della media..

In caso di violazione di una regola Westgard, sono disponibili 3 potenziali azioni che possono essere intraprese:

- accettare la seduta del test nella sua interezza – questo di solito si applica quando viene violata solo una regola di avvertimento.
- rifiutare l'intera seduta del test – questo si applica solo quando viene violata una regola obbligatoria.
- allargare la zona grigia e quindi rivalutare il range dei valori di interpretazione del test per quella particolare seduta di analisi: questa opzione può essere presa in considerazione in caso di violazione di un'avvertenza o di una regola obbligatoria.

I laboratori dovrebbero documentare quali regole sono applicate a livello locale e giustificare le azioni intraprese nelle loro procedure operative (SOP) locali.

La media o il valore target, il coefficiente di variazione e la DS del controllo proposto sono calcolati dai risultati ottenuti dopo aver testato il preparato di controllo in 20 sedute separate (vedi Appendice 2). Ad esempio, questo processo può essere accelerato testando 4 aliquote del campione in ciascuna di 5 sedute, e comunque la media e la DS devono essere ricalcolate dopo 20 analisi. I valori ottenuti sono quindi utilizzati per fissare limiti accettabili per i risultati ottenuti successivamente con il controllo del saggio.

La concentrazione dell'analita nel preparato di controllo dovrebbe essere compresa nell'intervallo clinicamente significativo e preferibilmente all'interno di una regione altamente sensibile alle variazioni della concentrazione apparente dell'analita. Ad esempio, in un test ELISA il valore di densità ottica DO del controllo dovrebbe trovarsi all'interno della parte lineare della curva di risposta del dosaggio. Non utilizzare preparati di controllo che sono fortemente positivi e quindi saturano il dosaggio. Il preparato di controllo vicino al limite di rilevabilità (ad es. $<2SD$) non deve essere utilizzato isolatamente poiché ciò potrebbe causare una invalidità del test..

L'approccio di cui sopra potrebbe non essere adatto a tutte le procedure come quelle che producono risultati qualitativi o utilizzano titoli reciproci e il laboratorio dovrebbe determinare meccanismi appropriati per rivedere continuamente le prestazioni dei controlli di qualità utilizzati in questi tipi di procedure..

6.5 Comparabilità

Laddove i laboratori abbiano più di un sistema o strumento (diverso o in doppio), dovrebbero adottare procedure che garantiscano che il risultato del test per tutti è comparabile. L'uso di protocolli di assicurazione della qualità può aiutare in questo:

- l'analisi dei campioni di VEQ su 2 diversi sistemi può dimostrare che entrambe forniscono risultati comparabili.
- confronto dell'incertezza per 2 strumenti dello stesso tipo può mostrare che ogni strumento sta producendo risultati accettabili per i campioni dei pazienti, indipendentemente dallo strumento utilizzato per eseguire il test.

7 Monitoraggio della strumentazione

I laboratori dovrebbero verificare al momento dell'installazione, e prima dell'uso, che l'apparecchiatura possa raggiungere le prestazioni necessarie e che sia conforme ai requisiti relativi a qualsiasi esame in questione. Questo si applica alle apparecchiature utilizzate in laboratorio, in prestito o in strutture associate quando autorizzate dal laboratorio

Le prestazioni delle apparecchiature (ad esempio il mantenimento di una temperatura adeguata in bagni d'acqua, incubatori e congelatori) dovrebbero essere controllate e registrate a intervalli regolari e predeterminati. Il laboratorio potrebbe voler eseguire internamente controlli intermedi di alcune apparecchiature come pipette, spettrofotometri e bilance, ma le apparecchiature devono essere ricalibrate secondo le raccomandazioni del produttore. Le pipette a volume regolabile e fisso devono essere calibrate quando sono nuove e durante l'uso. L'introduzione di dispositivi automatizzati per la manipolazione dei liquidi, in grado di preparare o eseguire analisi, può offrire una maggiore efficienza e riproducibilità.

La calibrazione dovrebbe essere riconducibile a uno standard internazionale e i laboratori dovrebbero garantire che il servizio fornito dalla società di calibrazione soddisfi i requisiti del laboratorio. Il tipo di calibrazione sarà determinato dall'uso finale dell'apparecchiatura

8 Verifica

Secondo la ISO 9000:2015, la verifica è definita come "un processo sistematico, indipendente e documentato per ottenere prove oggettive e valutarle oggettivamente per determinare la misura in cui i criteri di verifica sono soddisfatti". Può anche essere definito come il processo utilizzato per valutare, modificare e migliorare le procedure in modo sistematico per migliorare la qualità. Viene spesso utilizzato per evidenziare le difficoltà in tali procedure o per identificare le strozzature.

Una verifica può essere classificata come interna o esterna. Le verifiche interne sono organizzate ed eseguite dal personale e dalla direzione del laboratorio. Le verifiche esterne sono effettuate da organismi esterni come HSE o UKAS e attraverso la partecipazione a schemi di valutazione della qualità esterni...

Nota: Le verifiche del sistema di gestione della qualità dovrebbero essere condotte da personale addestrato per valutare le prestazioni dei processi gestionali e tecnici. Le verifiche dovrebbero essere:

- pianificate
- programmate
- strutturate – seguendo schemi simili
- indipendenti: l'indipendenza può essere dimostrata dalla libertà dalla responsabilità per l'attività oggetto di verifica
- riassunte e registrate in tempo
- seguite e pianificate

La documentazione richiesta dipenderà dalla procedura oggetto di verifica. Il laboratorio potrebbe voler crearle proforma per garantire che tutte le aree appropriate siano incluse nella verifica.

Esistono 3 tipi principali di verifica che possono essere eseguiti come parte del processo di verifica interna. Il laboratorio dovrebbe determinare quale tipo è impiegato in base alle proprie esigenze e alla propria attività. Dovrebbe essere stabilito un programma di verifica che copra l'ambito del laboratorio e sia intrapreso in un periodo di tempo specificato, ad esempio annualmente.

8.1 Verifica orizzontale

Una verifica orizzontale valuta un elemento del sistema di qualità, ad esempio la formazione del personale o la calibrazione delle apparecchiature. Questo tipo di verifica garantisce che i singoli elementi del sistema di qualità siano presenti e funzionino correttamente. Tuttavia, non valuta il funzionamento dell'intero sistema.

8.2 Verifica dell'esame

La verifica dell'esame è anche noto come verifica "testimone" o "osservatorio". Nella verifica dell'esame, un componente del personale che svolge un compito viene valutato dal revisore. Questo valuta se si sta seguendo una procedura standard SOP e se il lavoro è eseguito in modo competente e sicuro. Offre l'opportunità di accertare se i componenti del personale sono soddisfatti della propria formazione; hanno il corretto livello di vigilanza; comprendono tutti gli aspetti della procedura in base alla quale sono sottoposti a verifica; ed sono consapevoli dell'impatto che ha il proprio lavoro.

8.3 Verifica verticale

Una verifica verticale valuta tutte le attività associate alla processazione di un preparato o campione, coprendo l'intero percorso del campione dalla ricezione al referto, per garantire che tutte le parti del sistema funzionino. Tale verifica può essere prospettica o retrospettiva. Oltre a tracciare il campione stesso, una verifica verticale dovrebbe includere tutte le attività relative alla verifica del campione; come la registrazione della formazione del personale coinvolto nell'analisi del campione, le registrazioni delle apparecchiature e dei reagenti utilizzati per eseguire le analisi, i risultati della VQI e del CQI rilevanti per il momento in cui è stato eseguito il test.

9 Valutazione della qualità interna

Gli schemi di Valutazione della qualità (VIQ) sono utilizzati per monitorare tutte le attività coinvolte nel passaggio dei campioni attraverso il laboratorio, dalla prima ricezione all'emissione del referto finale. In uno schema (VIQ), una percentuale di campioni (VIQ) (ad esempio dallo 0,5 all'1,0%) ricevuti in laboratorio viene anonimizzata e riesaminata con lo stesso test (Figura 2).

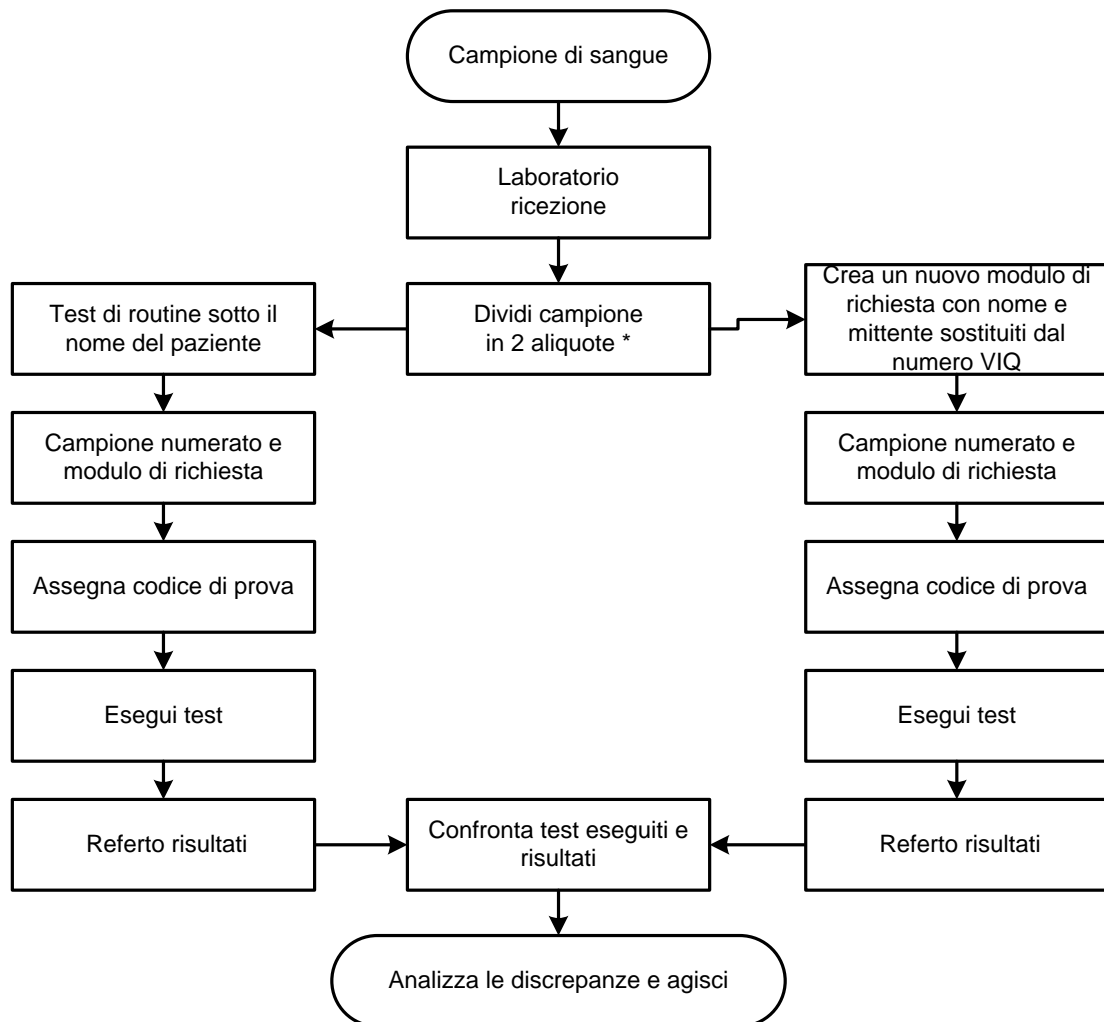
La selezione del campione dovrebbe essere casuale in uno schema (VIQ) per la sierologia generale, ma dovrebbe riflettere la proporzione del carico di lavoro totale presentato per ciascun test.

Gli schemi per(VIQ) il monitoraggio della coltura, il rilevamento dell'antigene, il rilevamento del genoma o la microscopia elettronica possono essere più difficili da costruire. La perdita di vitalità o il degrado durante la conservazione, un volume di campione inadeguato o una bassa frequenza di campioni positivi possono complicare l'analisi. Tali schemi (VIQ) sono spesso integrati dall'uso di campioni arricchiti dell'analita dei campion in esame.

L'adattamento locale dei metodi (VIQ) tradizionali può essere applicato in base alle metodologie o procedure in uso da un laboratorio. I laboratori dovrebbero documentare e giustificare l'approccio adottato.

Figura 2: Schema di valutazione della qualità interna (VIQ)

Una chiara descrizione testuale di questa figura è fornita con questo documento.



* I campioni accoppiati precedentemente testati e conservati in condizioni ottimali possono essere di nuovo riesaminati per garantire che i campioni non siano facilmente accoppiabili con l'aliquota indicata durante il test e per monitorare:

- variazione del test in valutazione
- variazione dell'operatore

Le discrepanze tra i risultati ottenuti per il campione originale nominato e il campione anonimo dovrebbero essere registrate e riviste da un componente anziano del personale, indipendentemente dal componente del personale che ha emesso il referto originale dei risultati. Questo senior del personale indipendente può commentare la discrepanza e, se appropriato, può ripetere il test dei 2 campioni in parallelo. I risultati dovrebbero essere diffusi ampiamente e il personale dovrebbe essere incoraggiato a discutere le eventuali discrepanze riscontrate. I risultati dello schema di AQL dovrebbero essere registrati e riesaminati in modo da poter identificare problemi o tendenze ricorrenti. Per gli esempi consultare l'Appendice 1.

10 Gestione delle non conformità

Indipendentemente dal processo di garanzia della qualità, laddove i problemi vengono identificati e registrati, il laboratorio dovrebbe indagare sulla causa principale del problema e implementare azioni correttive per evitare che si ripetano. Inoltre, quando il problema potrebbe aver influito sui risultati dei pazienti, è necessario intraprendere azioni appropriate per garantire che i referti siano aggiornati e che i medici interessati siano informati.

Appendice 1: Documentazione utilizzata per la VIQ

1 Esempio modulo registrazione

1.1 Assicurazione della qualità interna

	Originale	AQI 26	
Laboratorio No.	10223	10345	
Date	12/6/21	15/6/21	Possibile causa
Sierologia			
HAV IgM	Negative	Positive	La calibrazione dell'attrezzatura tra i risultati influisce sui risultati
HBsAg	Positivo	Dubbio	Test eseguito su 2 strumenti con incertezza di misura non confrontabile
Anti-HBs	96 mIU/mL	106 mIU/mL	Differenza non significativa – entro l'incertezza di misura nota per la procedura
Test carica virale	3.24log	3.96logs	Valutare l'incertezza di misura
MC&S	Isolato organismo significativo	Crescita non significativa	Stabilità del tipo di campione influenzata dal recupero dell'organismo
Microscopio	GB - 11	GB - 24	Incetezza associata al metodo manuale

Laddove l'impatto è considerato significativo, i laboratori dovrebbero riesaminare gli eventi come lavori non conformi e indagare secondo le politiche locali.

Appendice 2: Documentazione utilizzata per CQI

1 Metodo esemplificativo per determinare la media e la DS di un campione di CQI e stabilire limiti accettabili per il suo utilizzo (consultare Appendice 3)

Esecuzione del test	Concentrazione anticorpale (Unità arbitrarie/mL)
1	68
2	68
3	64
4	72
5	61
6	65
7	66
8	65
9	65
10	70
11	72
12	73
13	63
14	67
15	69
16	66
17	63
18	67
19	70
20	65

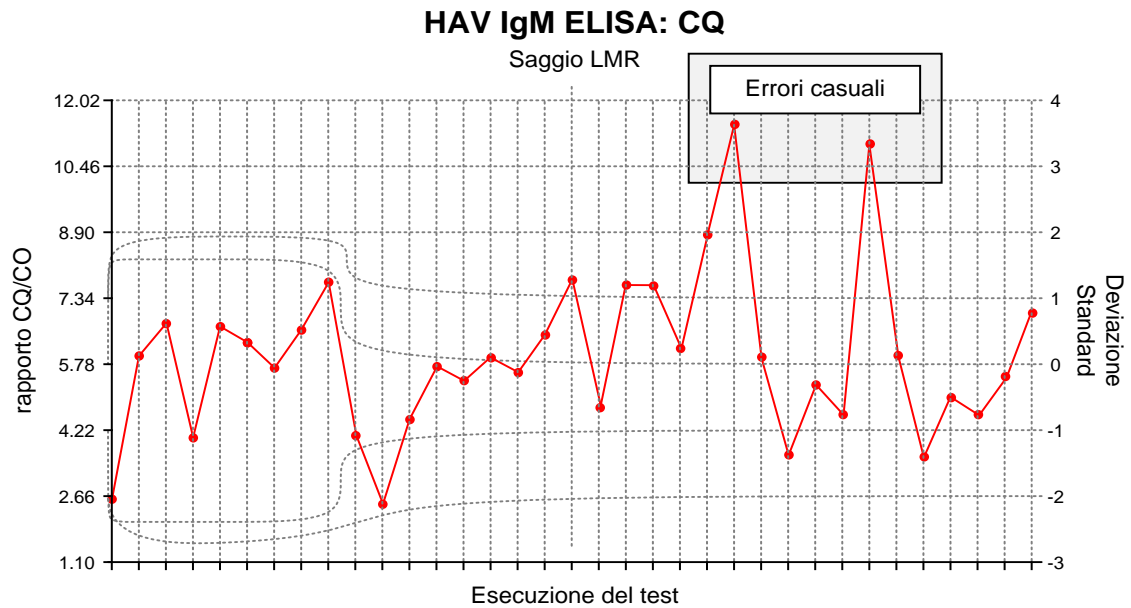
CQ risultati:

Numero testate = 20

Media (valore atteso)	= 66.95 UA/mL
Deviazione Standard(DS)	= 3.28 UA/mL
Intervallo accettabile ($\pm 3SD$)	= 57.1 - 76.8 UA/mL

È ora possibile costruire un grafico di Shewhart con i valori medi, $\pm 1DS$, $\pm 2DS$ e $\pm 3DS$ determinati. Il risultato ottenuto con il campione del CQ deve essere tracciato dopo ogni serie del dosaggio e deve essere compreso tra 57,1 UA /mL e 76,8 UA/mL affinché la seduta sia valida.

2 Esempi di carte di controllo di Shewhart



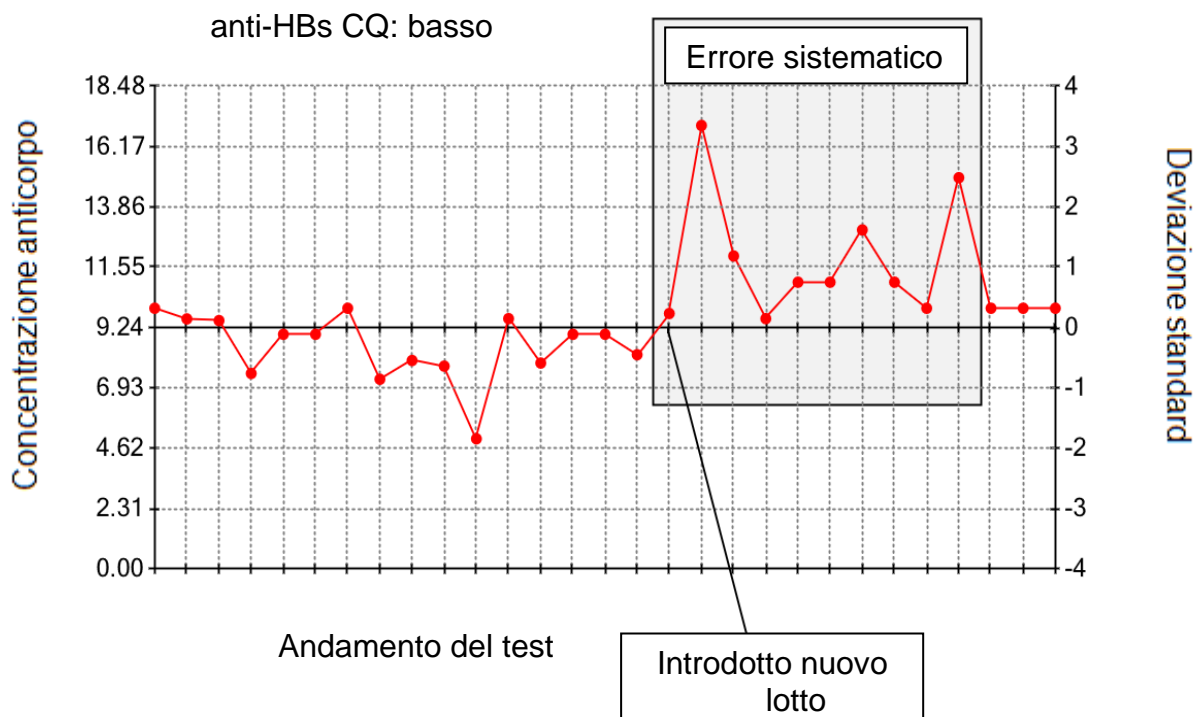
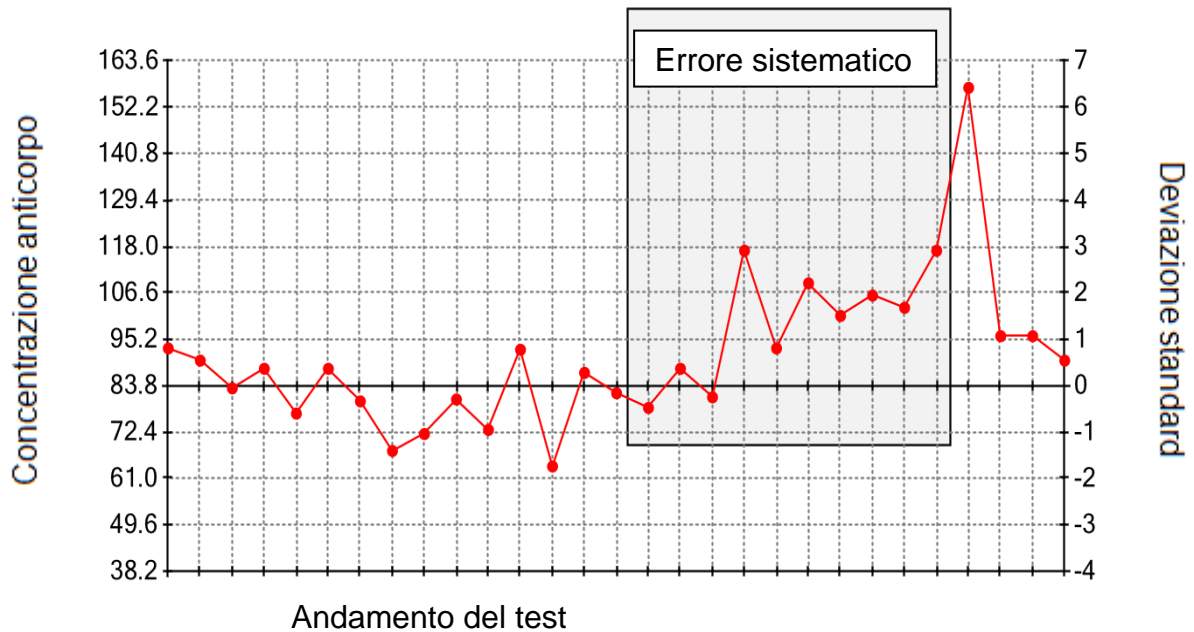
Il grafico sopra riportato mostra esempi di errori casuali o errori dell'operatore. La regola 1 3σ è stata violata in 2 occasioni. Pertanto, i risultati ottenuti in entrambe queste sessioni di analisi non sono validi.

Nota: i risultati del campione del CQ sono tracciati come rapporto tra la DO del campione CQI e la DO del valore di cut-off del dosaggio. Ciò compensa le piccole differenze nelle prestazioni del test osservate giorno per giorno. I test incubati a temperatura ambiente sono particolarmente suscettibili a piccoli, ma accettabili, cambiamenti nelle prestazioni.

Nota: gli esempi sopra riportati sono un possibile metodo che può essere utilizzato; tuttavia, sono disponibili altri metodi per monitorare il CQI.

Le tabelle del QCI presentate di seguito sono un esempio di errori sistematici. È stato rilevato un cambiamento nelle prestazioni del test con entrambi i controlli che è stato associato a un nuovo lotto di reagenti. Sono state rilevate violazioni della regola 10x con entrambi i controlli e del 4_{1SD} con il controllo intermedio.

Le procedure del CQI indicano un aumento della sensibilità del dosaggio. Se questo è accettabile, i limiti QCI devono essere ricalcolati utilizzando 20 valori di controllo ottenuti con questo lotto di reagenti. Questo processo può essere accelerato testando 4 aliquote di ciascun controllo in 5 esecuzioni di analisi. Un ricalcolo dovrebbe essere effettuato dopo che i risultati di 20 esecuzioni sono disponibili, al fine di verificare l'accuratezza dei valori utilizzati.



Appendice 3: Statistica usata con il CQI

Questi sono esempi dei metodi più comuni di analisi statistica (di seguito), ma va notato che sono disponibili anche altri metodi.

1 Media

La media è definita come la media aritmetica di un insieme risultati. Si esprime come:

$$\text{Media} = \frac{\sum x_i}{n}$$

dove x_i = risultato di ogni punto

n = numero di risultati punti dell'insieme

La media identifica il "valore target" di un insieme di punti risultati del CQ.

2 Deviazione standard

La deviazione standard (DS) è una misura della distribuzione dei punti dei risultati sopra e sotto la media. E' utilizzata per impostare limiti accettabili per i valori ottenuti con campioni del CQI .

$$SD = \sqrt{\frac{\sum(x^2) - \frac{(\sum x)^2}{n}}{n-1}}$$

Dove $\sum x^2$ = somma dei quadrati di ciascun valore di x

$\sum x$ = somma di tutti i punti dei risultati al quadrato

n = numero totale dei punti dati nell'insieme

I risultati del controllo qualità mostrano una distribuzione normale, quindi:

Il 68,3% dei valori è entro $\pm 1DS$ dalla media

Il 95,9% dei valori è entro $\pm 2DS$ dalla media

Il 99,7% dei valori è entro $\pm 3DS$ dalla media

3 Coefficiente di variazione

$$CV = \frac{DS}{\text{media}} \times 100$$

Il CV è utile per determinare se i valori, ottenuti con campioni duplicati, che si trovano su entrambi i lati di un valore di cut-off arbitrario rientrano nell'errore sperimentale.

Standard UK per le indagini microbiologiche | Rilasciato dalla Standards Unit, Public Health England

Ad esempio, nella determinazione degli anticorpi anti-HBs un valore di 105 mIU/mL indicherebbe un'immunità soddisfacente mentre un valore di 98 mIU/ml segnalerebbe la necessità di una dose di richiamo del vaccino. Se il test ha un CV del 10%, entrambi i valori sarebbero accettabili

4 Incertezza della misurazione

Esistono diversi metodi progettati per quantificare l'incertezza di misura (IM). Un metodo per stimare IM è la formula statistica di seguito descritta

$$IM = \pm s.k$$

dove

s = deviazione standard della popolazione (incertezza standard combinata)

k = fattore di copertura

La moltiplicazione per un fattore di copertura fornisce l'intervallo di confidenza per la distribuzione dei valori che potrebbero essere derivati dalle grandezze misurate. Questo è noto come l'incertezza estesa di misura.

Per ≥ 30 campioni, utilizzando un livello di confidenza del 95% si ottiene utilizzando $k = 2$.

Per < 30 campioni, si ottiene un livello di confidenza del 95% quando $k =$ il valore a 2 code del t test di Student per tali misurazioni e per il livello di confidenza richiesto.

Sigle utilizzate

AQI Assicurazione qualità interna

AQE Assicurazione qualità esterna

CQI Controllo qualità interno

Bibliografia

Per le informazioni per le valutazioni del grado di evidenza fornite, fare riferimento al collegamento alle informazioni scientifiche riportate nella sezione 2.

1. European committee on Standardization. Medical laboratories - Requirements for quality and competence (ISO 15189:2012). British Standards Institution. 1-50. 2012. ++
2. Snell JJS. External Quality Assessment. In: Snell JJS, Brown DFJ, Roberts C, editors. Quality Assurance Principles and Practice in the Microbiology Laboratory. London: Public Health Laboratory Service; 1999. p. 77-89. +
3. Gray JJ, Wreghitt TG, McKee TA, McIntyre P, Roth CE, Smith DJ et al. Internal quality assurance in a clinical virology laboratory. I. Internal quality assessment. J Clin Pathol 1995;48:168-73.2- 10.1136/jcp.48.2.168
4. Gray JJ, Wreghitt TG, McKee TA, McIntyre P, Roth CE, Smith DJ et al. Internal quality assurance in a clinical virology laboratory. II. Internal quality control. J Clin Pathol 1995;48:198-202.2- 10.1136/jcp.48.3.198
5. WHO Expert Committee on Biological Standardization. WHO Technical Report Series 1004: Sixty-seventh report. WHO. 389-400. 2017. ++
6. Bundesärztekammer. Revision of the "Guideline of the German Medical Association on Quality Assurance in Medical Laboratory Examinations – Rili-BAEK" (unauthorized translation). J Lab Med 2015;39:26-69.+ 10.1515/labmed-2014-0046
7. Dimech W, Vincini G, Karakaltsas M. Determination of quality control limits for serological infectious disease testing using historical data. Clin Chem Lab Med 2015;53:329-36.2+ 10.1515/cclm-2014-0546
8. Westgard JO. WESTGARD RULES. Tools, Technologies and Training for Healthcare Laboratories - Madison, Wisconsin 53717. 2009. ++
9. Westgard JO, Groth T, Aronsson T, Falk H, de Verdier CH. Performance characteristics of rules for internal quality control: probabilities for false rejection and error detection. Clin Chem 1977;23:1857-67.++