

Esperienza di implementazione di un sistema automatico di verifica e validazione dei risultati in un laboratorio clinico

Gian Cesare Guidi¹, Giovanni Poli¹, Antonella Bassi¹, Luca Giobelli², Pier Paolo Benetollo³, Giuseppe Lippi¹

¹Laboratorio di Analisi Chimico-Cliniche ed Ematologiche, Azienda Ospedaliera di Verona, Policlinico G.B. Rossi, Dipartimento di Scienze Morfologico-Biomediche, Università di Verona

²Servizio Sistemi Informativi, Azienda Ospedaliera di Verona

³Direzione Sanitaria, Azienda Ospedaliera di Verona

ABSTRACT

Implementation of an automatic system for verification and validation of laboratory test results: a personal experience. The manual test validation is a time-consuming process largely influenced by individual skills and knowledge, which would require the constant presence of specialized professionals. To overcome these inherent shortcomings, we developed a new procedure encompassing automatic validation of test results and a system of remote wireless connection, which allows the laboratory professional "on call" to access, visualize and validate data outside the laboratory by using a laptop. This system also provides steps where preanalytical and analytical errors can be identified and dealt with. The procedure implemented, as well as its healthcare and organizational advantages, are described in the present article.

INTRODUZIONE

La diffusione di tecnologie ampiamente guidate e controllate da sistemi basati sull'informatica ha consentito di introdurre sostanziali innovazioni nelle attività dei laboratori clinici (1-3). A quella che si presentava come una struttura squisitamente orientata alla tecnologia analitica, si è sostituita una realtà in cui tende invece a prevalere la consapevolezza della finalità clinica del risultato, con tutte le implicazioni che tale situazione comporta (1-3). È chiaro che se il punto di arrivo dell'attività del laboratorio è la generazione di risultati "utili" per il paziente a partire da campioni biologici, ciò implica che qualsiasi condizione (o al limite errore) che interferisca con tale previsione di "utilità" possa essere considerata svantaggiosa, se non dannosa, per il paziente stesso (4-6). Tale deduzione è sostenuta da due considerazioni. Innanzitutto, la possibilità di tracciare ciascun campione analizzato, dal momento del prelievo fino al risultato, associando ad esso tutti i possibili dati relativi a standard e controlli eseguiti in parallelo, oltre che quelli dell'intero ciclo esecutivo, se da un lato rappresenta una garanzia per gli operatori, dall'altro rappresenta un aumento di responsabilità riguardo all'"usabilità" del dato (7,8). La stessa riduzione dell'incertezza associata al dato, che un tempo raggiungeva valori molto elevati, rappresenta una maggiore garanzia, ma anche un ampliamento di responsabilità, soprattutto per condizioni di emergenza (ad es., ischemia ed infarto del miocardio) (9). D'altro canto, nel momento in cui si accentua il significato "clinico" del dato di laboratorio, tanto che esso possa diventare oggetto di consultazione con il curante, assume importanza il definire esattamente i ruoli degli operatori. In un'ottica di corretta distribuzione di compiti e di attribuzione

di deleghe, ciascun operatore, rispettivamente dirigente medico (DM), dirigente laureato non medico (DL) e tecnico di laboratorio biomedico (TLB), dovrà svolgere il proprio compito in base al grado di autonomia che gli spetta, assumendo il livello di responsabilità di propria competenza.

Uno dei momenti critici del processo analitico, che può evidenziare conflitti fra competenze ed attribuzioni in quanto rappresenta un punto di snodo squisitamente professionale, interno al laboratorio, è quello della verifica/convalida (detta anche "validazione") del risultato (10). La verifica/convalida consente d'identificare eventuali errori (preanalitici, analitici e postanalitici), impedendone *pro tempore* la contestuale trasmissione ai reparti, e di adottare un ragionamento riguardo sia al processo analitico che all'aspetto clinico che consenta di riconoscere situazioni analitiche e/o cliniche che richiedono approfondimenti sul processo di analisi e/o comunicazione tempestiva e/o discussione con i clinici. L'approfondimento analitico può andare da un semplice "ricontrollo" del campione fino alla completa revisione di tutta la procedura in atto. Per quanto riguarda l'aspetto clinico, sia la comunicazione tempestiva del dato, sia l'aggiunta di commenti interpretativi e la discussione con il clinico rappresentano aspetti determinanti a tutela della sicurezza del paziente ed allo scopo di evitare conseguenze avverse imputabili alla trasmissione di risultati errati (10). L'attività di verifica e validazione consente inoltre di definire compiutamente il ruolo di "consulente" che il professionista laureato di laboratorio dovrebbe assiduamente esercitare nella sua professione.

Per decenni la verifica e validazione dei risultati di laboratorio ha attivamente coinvolto la componente umana. Nella maggior parte dei laboratori clinici, l'attività

in urgenza si affianca a quella ordinaria, il che richiede inevitabilmente la presenza in laboratorio a tempo pieno del personale abilitato alla validazione di tutti i risultati, attività che presenta varie criticità: richiede molto tempo di personale specializzato ed un certo inevitabile grado di soggettività nel giudizio sul risultato, complessivamente rallentando il processo.

Il processo di verifica/validazione dei risultati presuppone la precisazione di alcuni aspetti a priori, quali un processo chiaramente definito e seguito correttamente nelle sue fasi preanalitica, anche al di fuori del laboratorio, e analitica, e la disponibilità di informazioni sul paziente. L'attestazione di validità (o validazione, convalida, ratifica) deriva dal controllo di tutti i processi di laboratorio che esitano nel risultato. Si riconoscono più fasi successive e diversi livelli di competenza di validazione del risultato. La validazione tecnico-analitica, generalmente a carico del TLB, o infermiere qualora siano utilizzate strumentazioni "point of care" (POC), è la conferma di affidabilità del risultato attestante la corretta applicazione delle procedure. Si tratta quindi di un'operazione/attività con cui si rende accettabile un risultato nel momento in cui le verifiche previste dal processo analitico sono state soddisfatte. La validazione biologica, generalmente a carico del DL, è successiva alla validazione tecnico-analitica e consente di rendere un risultato "usabile" dal punto di vista clinico, in base a verifiche sulla plausibilità biologica del dato. La validazione clinica, infine, generalmente a carico del medico che ha in cura il paziente, con l'eventuale collaborazione dello specialista di laboratorio, è l'espressione di un giudizio/valutazione di coerenza del risultato trasmesso con lo specifico quadro clinico.

Per ovviare ai limiti intrinseci della validazione manuale, sono stati recentemente sviluppati programmi informatici nell'ambito della cosiddetta "intelligenza artificiale". Essi sono rappresentati da "software" costituiti da un insieme di regole che si applicano ai risultati delle analisi (11-15). Tali regole si rifanno alla gestione di diverse tipologie di allarmi per patologia, per confronto con i dati precedenti, per plausibilità del risultato rispetto ad alcune caratteristiche del paziente e ad alcuni dati dello stesso paziente tra di loro. In sintesi, esse rappresentano le conoscenze di un insieme di esperti tradotte in regole che sono utilizzate per esaminare i risultati e consentono in pratica di valutare in tempi contenuti una mole ingente di dati, sempre con la stessa (oggettiva) metodologia. I sistemi esperti sono configurabili in base alla tipologia delle attività delle singole strutture, in base alle conoscenze condivise dall'intera équipe della struttura stessa e modificabili in base all'esperienza. Lo scopo di questo articolo è di presentare le modalità ed il risultato dell'implementazione di un sistema automatico di verifica e validazione dei risultati nel settore urgenze del nostro laboratorio.

MATERIALI E METODI

Il sistema di verifica e validazione presentato, sviluppato nel 2008 in collaborazione con Metafora Informatica ed operativo a partire dall'inizio del 2009 presso il nostro

laboratorio, s'avvale di una serie di componenti specifiche, descritte nella Tabella 1.

RISULTATI

Il flusso delle informazioni è descritto nella Figura 1. In sintesi, eseguite le verifiche di idoneità ed integrità dei campioni ed eventualmente registrate e segnalate le non conformità (campioni coagulati, emolitici, non idonei) secondo un protocollo standardizzato (16), dopo aver processato i campioni, i risultati vengono trasmessi dall'analizzatore (dopo che ne è stata comunque verificata l'attendibilità sulla base di assenza di allarmi analitici sul terminale dello strumento) ad un computer in laboratorio che funge da "concentratore" e che a sua volta ritrasmette i dati al sistema operativo (LIS) collocato nel "main server" presso il Servizio Sistemi Informativi dell'Azienda Ospedaliera di Verona, ove sono poi accoppiati in automatico alla posizione del paziente. Anche in questa fase è possibile attuare una seconda attestazione di validità, in quanto il LIS ha preimpostati una serie di criteri di accettabilità (definiti essenzialmente sulla base dei limiti di linearità inferiore e superiore del metodo in uso per ogni singolo analita). Qualora i risultati siano al di fuori di questi limiti o contengano allarmi prodotti dallo strumento (ad es. campione ridiluito a causa di risultati al di fuori del limite di linearità impostato sullo strumento) non subiscono l'accoppiamento in automatico, ma è necessario operare una "forzatura" al sistema, con accoppiamento manuale del dato. Ciò rappresenta una prima utile difesa, giacché tutti i dati contenenti vari tipi di allarme devono essere preventivamente controllati dal personale TLB prima di essere accoppiati alla posizione del paziente. Dopo l'accoppiamento, i dati sono quindi disponibili per essere visualizzati sul terminale del laboratorio mediante il programma gestionale Concerto (Metafora Informatica) ed eventualmente rilasciati. In questa fase, prima di procedere alla validazione analitica, il personale tecnico dispone di un ulteriore strumento di verifica garantito dal LIS, che comprende il confronto con precedenti risultati dello stesso paziente (se disponibili) e la comparsa di allarmi accanto al dato quando (a) i valori siano considerati potenzialmente critici, secondo criteri oggettivi preimpostati nello stesso LIS, (b) la variazione rispetto al dato precedente ("delta check") ecceda il limi-

Tabella 1

Componenti specifiche del sistema di verifica e validazione

- Dotazione "hardware":
 - o "Main server" ubicato presso servizio Sistemi Informativi
 - o Computer in laboratorio
 - o Computer portatili dotati di connessione "wireless"
- Dotazione "software":
 - o "Laboratory information system" (Concerto, Metafora)
 - o Sistema di validazione esperta dei risultati (VALAB)
 - o Sistema di connessione da remoto (VPN Cisco)
 - o Sistema di emulazione del terminale (CA Unicenter Remote Controller)

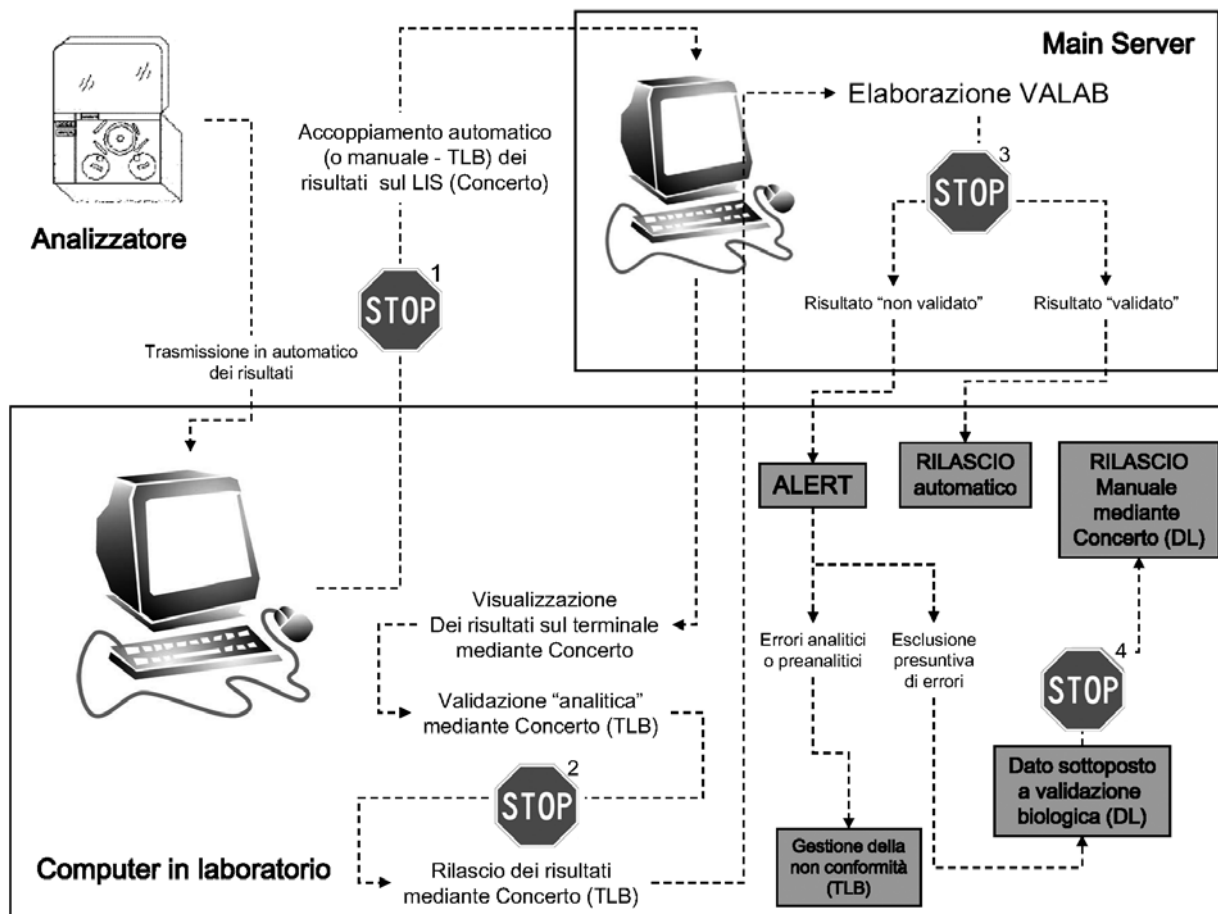


Figura 1

Flusso delle informazioni.

LIS, Laboratory Information System; TLB, tecnico di laboratorio biomedico, DL, dirigente laureato.

te di plausibilità biologica, definito anche in questo caso sulla base di criteri oggettivi preimpostati nello stesso LIS o di criteri di congruenza (test di congruenza) che confrontano un dato parametro con altri con cui debba essere congruo, sempre secondo criteri oggettivi preimpostati nello stesso LIS. La validazione analitica (o rilascio analitico) rende quindi disponibili i dati al sistema esperto di verifica e validazione [Validation Assistée pour LABoratoire (VALAB)] ubicato su apposito server, che, sulla base di una serie di algoritmi (già ampiamente descritti in precedenti articoli) (11-14) basati in sintesi su: (a) confronto con valori critici, (b) plausibilità biologica dello scostamento rispetto a dati precedenti dello stesso paziente, (c) algoritmi decisionali che "incrociano" i risultati di più parametri per verificarne ulteriormente la plausibilità biologica, (d) tipo di reparto di provenienza e tipologia della richiesta (urgente o meno) che sono stati riparametrizzati localmente secondo le metodiche analitiche in uso, i valori di riferimento ed i valori critici adottati, procede ad eventuale validazione e rilascio automatico del risultato, che viene quindi immediatamente trasmesso (e reso visualizzabile) sui terminali nei reparti. Qualora secondo l'elaborazione di VALAB i risultati non

soddisfano tutti i criteri descritti in precedenza, lo stesso "software" trasmette un messaggio di allarme ("alert") sul terminale del laboratorio. Il personale TLB, mediante il programma Concerto, identifica il risultato allarmato e la causa dell'allarme. Qualora la causa sia un possibile errore preanalitico o analitico (eventualmente sfuggito ai precedenti controlli), il personale TLB procede alla risoluzione della non conformità secondo le norme comprese nel manuale operativo del sistema qualità del laboratorio. Qualora non sia invece possibile ricondurre l'allarme ad errori, il personale TLB contatta il DM/DL del settore.

Da questo punto in poi, il sistema sviluppato presso il nostro laboratorio presenta delle peculiarità rispetto a soluzioni simili adottate in altre realtà. L'organizzazione del laboratorio prevede infatti la presenza attiva in laboratorio di un DM in turno nell'orario 08:00-20:00 nei giorni feriali e 08:00-13:00 in quelli festivi. Nell'intervallo temporale in cui non è presente in laboratorio, il DM è dotato di un personal computer aziendale, sul quale è caricato un programma di connessione da remoto (Cisco VPN Client, Cisco Systems Inc) che, con modalità che garantisce la sicurezza della connessione e la rende scevra da

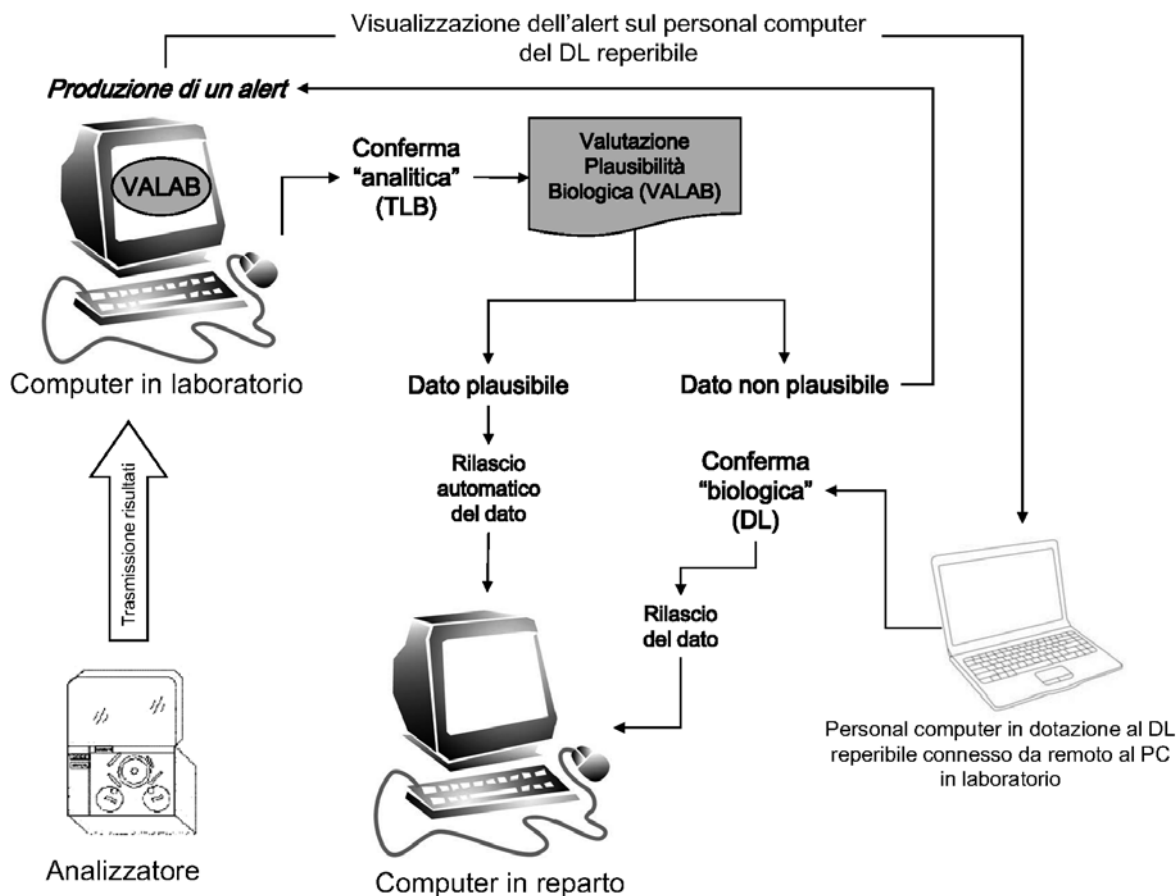


Figura 2

Gestione della validazione da remoto.

TLB, tecnico di laboratorio biomedico; DL, dirigente laureato.

intrusioni indesiderate, gli consente in ogni istante di collegarsi mediante modalità "wireless" attraverso connessione ad internet (Alice Mobile Pen Drive USB Card, Telecom Italia), tramite apposito programma di controllo da remoto (CA Unicenter Remote Controller), ad uno o più terminali del laboratorio, dai quali può prendere visione del dato, rivedere tutti i dati precedenti del paziente ed eventualmente procedere alla sua validazione o (se lo ritiene opportuno) prendere contatto con il medico che ha in cura il paziente per informarlo e discutere il caso (Figura 2).

Una statistica giornaliera media di operatività del sistema nel primo trimestre dall'implementazione è riportata nella Tabella 2.

DISCUSSIONE

La validazione dei dati di laboratorio ha beneficiato, come tutto il resto del processo che si svolge in laboratorio, dell'evoluzione delle tecnologie informatiche cui ha fatto seguito un adeguamento normativo non sempre al passo con i tempi e con l'evoluzione delle professionalità operanti in laboratorio. Il prodotto finale della valida-

zione è il referto, documento il cui significato clinico appare sempre più evidente ed importante per le necessità clinico-assistenziali, considerando che oltre i 2/3 delle decisioni cliniche vengono assunte sulla base dei risultati di laboratorio (17). Lo stesso referto di laboratorio deve essere considerato per la sua valenza semeiologica, nel momento in cui, in base agli intervalli di riferimento, ai commenti, alle note, ai grafici associati, subisce una trasformazione da mera lista di risultati numerici ad espressione vera e propria di un giudizio fornito dallo specialista di laboratorio che ha operato con la collaborazione del TLB, il cui contributo appare indispensabile perché tale risultato sia prodotto.

In base alle normative vigenti e avendo presente il profilo professionale del TLB, così come deriva dal curriculum degli studi, le attività del TLB sono svolte in autonomia tecnico-professionale con attribuzione di distinte responsabilità riguardo a procedure di propria competenza (18,19). Questo implica che il TLB è chiamato a fornire una verifica degli atti compiuti nella propria area di autonomia/responsabilità, che, oltre a rientrare nella specifica competenza, è anche dovuta quale atto connesso alle attività svolte, parte di processi analitici ben

Tabella 2

Statistica giornaliera media ($\pm DS$) di operatività del sistema di verifica e validazione dei risultati nel primo trimestre dall'implementazione

	Numero	Percentuale
Schede processate in urgenza	159 \pm 12	100%
Schede contenenti uno o più messaggi di allarme	15 \pm 3	9,4%
- Schede validate dal DL	14 \pm 3	8,8%
- Schede non validate	1 \pm 0	0,6%
- Schede che hanno richiesto la notifica diretta al reparto da parte del DL	2 \pm 1	1,3%
Tempo medio intercorso tra validazione analitica (TLB) e validazione biologica (DL)	4 \pm 2 min	

DL, dirigente laureato; TLB, tecnico di laboratorio biomedico.

definiti in cui il TLB è principale responsabile. Inoltre, il TLB collabora, in osservanza agli indicatori e standard predefiniti dalle procedure esistenti nei laboratori, come stabilite dai responsabili dell'organizzazione del laboratorio stesso. Esiste quindi una fase di verifica tecnica di competenza del TLB a riconoscimento della specifica responsabilità al riguardo, che va distinta dalla validazione/verifica finale che spetta ai dirigenti.

Nella validazione dei risultati, il laboratorista può manifestare tutta la propria professionalità, esprimendo un giudizio globale sulle diverse fasi del processo diagnostico che comprendono la raccolta e la gestione del campione biologico (fase preanalitica), l'analisi dello stesso (fase analitica) e la plausibilità biologica del risultato (fase postanalitica). A causa della crescente complessità e specializzazione della diagnostica in vitro, il processo di validazione rappresenta una fase sempre più critica nell'attività del professionista di laboratorio, poiché richiede un grado approfondito di conoscenza e, soprattutto, tempo ed "energia" qualora la validazione sia effettuata manualmente, visionando i referti uno ad uno. Nella logica di razionalizzare e standardizzare il processo, il contributo dell'automazione e dell'intelligenza artificiale può essere determinante. Il sistema sviluppato presso il nostro laboratorio, fortemente supportato dall'"information technology", presenta considerevoli vantaggi clinici ed organizzativi. Ogni modello efficiente di gestione del rischio clinico basa i suoi fondamenti su un sistema che prevede barriere difensive, multiple e diversificate, cosicché la probabilità che un accidente (es. errore preanalitico o analitico) si trasformi in un incidente (conseguenze per il paziente) viene minimizzata (5, 20). In ottemperanza a questo presupposto, le procedure di verifica di attendibilità analitica e/o clinica previste dal nostro sistema sono ben quattro, articolate su diversi livelli di allarme (verifica strumentale, accettabilità analitica, plausibilità biologica, attendibilità clinica), aumentando così esponenzialmente la possibilità che eventuali errori siano identificati e bloccati, elemento fondamentale di tutela del paziente. Il tempo medio intercorso tra validazione analitica (TLB) e biologica (DL) (4 min) comporta solo un minimo ritardo ed è soprattutto giustificato dal maggiore controllo esercitato sulla qualità del dato trasmesso.

Il secondo vantaggio della procedura è di natura

organizzativa. Mediante connessione da remoto, i dirigenti del laboratorio possono in ogni momento del giorno e della notte collegarsi ai computer del laboratorio, visualizzando un'ampia serie d'informazioni (allarmi analitici o di plausibilità biologica), con la possibilità di visualizzare e validare i referti allarmati dal sistema esperto. Questa soluzione rende di fatto superflua l'istituzione di un servizio di guardia attiva per i dirigenti, che possono invece interfacciarsi al LIS del laboratorio in servizio di pronta disponibilità, condizione meno onerosa in termini economici e organizzativi per il laboratorio e per l'azienda ospedaliera. La crescente disponibilità di dispositivi informatici, quali "smart phones" o personal computer di dimensioni ridottissime, consente di prevedere ulteriori importanti sviluppi, giacché i dirigenti in servizio di pronta disponibilità potranno collegarsi da remoto senza necessità di utilizzare macchine ingombranti.

Un ulteriore vantaggio nell'utilizzo di un sistema esperto di validazione dei risultati è il superamento del limite di soggettività nel giudizio. Le regole imposte in VALAB sono infatti determinate sulla base di linee guida, raccomandazioni, evidenze scientifiche, che costituiscono il fondamento di un criterio di elaborazione che sia oggettivo e costante nel tempo.

Gli unici problemi incontrati durante le prime fasi di sviluppo ed implementazione del processo sono stati di natura informatica, relativi alla procedura di riparametrizzazione e aggiornamento di VALAB e connessione da remoto con il sistema informatico dell'azienda ospedaliera.

RINGRAZIAMENTI

Gli autori ringraziano l'Ing. Riccardo Bertezolo per la collaborazione nello sviluppo della procedura.

BIBLIOGRAFIA

1. Panteghini M. The future of laboratory medicine: understanding the new pressures. *Clin Biochem Rev* 2004;25: 207-15.
2. Guidi GC, Lippi G. Laboratory medicine in the 2000s: programmed death or rebirth? *Clin Chem Lab Med* 2006;44:913-7.
3. Guidi GC, Lippi G. Will "personalized medicine" need personalized laboratory approach? *Clin Chim Acta* 2009;400:25-9.

4. Plebani M. Exploring the iceberg of errors in laboratory medicine. *Clin Chim Acta* 2009;404:16-23.
5. Lippi G, Guidi GC. Risk management in the preanalytical phase of laboratory testing. *Clin Chem Lab Med* 2007;45:720-7.
6. Lippi G, Fostini R, Guidi GC. Quality improvement in laboratory medicine: extra-analytical issues. *Clin Lab Med* 2008;28:285-94.
7. Panteghini M. Traceability, reference systems and result comparability. *Clin Biochem Rev* 2007;28:97-104.
8. Guidi GC, Lippi G, Solero GP, et al. Managing transferability of laboratory data. *Clin Chim Acta* 2006;374:57-62.
9. Dolci A, Panteghini M. The exciting story of cardiac biomarkers: from retrospective detection to gold diagnostic standard for acute myocardial infarction and more. *Clin Chim Acta* 2006;369:179-87.
10. Plebani M. Interpretative commenting: A tool for improving the laboratory-clinical interface. *Clin Chim Acta* 2009;404:46-51.
11. Valdiguié PM, Rogari E, Philippe H. VALAB: expert system for validation of biochemical data. *Clin Chem* 1992;38:83-7.
12. Valdiguié PM, Rogari E, Corberand JX, et al. The performance of the knowledge-based system VALAB revisited: an evaluation after five years. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1996;34:371-6.
13. Fuentes-Arderiu X, Castiñeiras-Lacambra MJ, Panadero-García MT. Evaluation of the VALAB expert system. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1997;35:711-4.
14. Marchand M, Guibourdenche J, Saada J, et al. Real time validation of paediatric biochemical reports using the Valab-Biochem system. *Ann Clin Biochem* 1997;34:389-95.
15. Oosterhuis WP, Ulenkate HJ, Goldschmidt HM. Evaluation of LabRespond, a new automated validation system for clinical laboratory test results. *Clin Chem* 2000;46:1811-7.
16. Lippi G, Banfi G, Buttarello M, et al. Recommendations for detection and management of unsuitable samples in clinical laboratories. *Clin Chem Lab Med* 2007;45:728-36.
17. Plebani M. Charting the course of medical laboratories in a changing environment. *Clin Chim Acta* 2002;319:87-100.
18. Guidi GC, Lippi G. Undergraduate education in laboratory medicine. *Clin Chim Acta* 2008;393:9-12.
19. Guidi GC, Lippi G, Plebani M. The holistic approach to teach laboratory medicine. *Clin Chim Acta* 2008;393:51-3.
20. Lippi G. Governance of preanalytical variability: Travelling the right path to the bright side of the moon? *Clin Chim Acta* 2009;404:32-6.