



# Quick-Alert®



## N° 46<sup>(V1)</sup>

### «LA VARIABILITÀ DEI RISULTATI DI LABORATORIO E I RISCHI PER LA SICUREZZA DEI PAZIENTI»

#### Traduzione di segnalazioni originali giunte a Sicurezza dei pazienti Svizzera

##### Caso 1

«... di contattarla in qualità di medico perché mi sono trovato in una situazione che potrebbe rivelarsi un rischio per la sicurezza dei pazienti a causa delle considerevoli differenze tra i valori forniti da laboratori diversi del marcatore tumorale CA 19-9. (...) Per ragioni di vicinanza, un mio paziente si è rivolto a tre laboratori diversi per dei controlli e ha ottenuto risultati totalmente incoerenti, il che ha complicato la presa a carico clinica. Avevo erroneamente creduto che il tumore si sarebbe sviluppato in modo infausto (marcatore tumorale elevato da un laboratorio (esterno) nelle vicinanze del paziente) nonostante il decorso positivo (ri-determinazione del marcatore tumorale tramite il laboratorio dello studio medico). Per questa ragione, ho sottoposto il paziente a un altro prelievo e inviato le provette a tre laboratori diversi per la determinazione del marcatore tumorale. Ho ricevuto questi risultati: 230 kU/l, 187 kU/l, 1008 kU/l. (...)

Ho chiamato i tre laboratori e tutti mi hanno detto di aver svolto controlli interni, che tutto è a posto e che mi consigliano di inviare i campioni sempre allo stesso laboratorio. (...)

Come detto, non è possibile confrontare i risultati di laboratorio ottenuti con metodi diversi. Per il monitoraggio del paziente è indispensabile rivolgersi sempre allo stesso laboratorio (il quale comunica al cliente un eventuale cambio del metodo e in genere offre nella fase di transizione una misurazione con il metodo vecchio e con quello nuovo). (...)

Si verificano davvero notevoli discrepanza tra i laboratori, il che può avere ripercussioni gravi sulla sicurezza dei pazienti. (...)

##### Caso 2

«Durante il controllo annuale di un giovane paziente epilettico vengono misurati i livelli di lamotrigina. Il laboratorio mi invia il risultato in formato elettronico. Di punto in bianco, il valore dell'anno scorso è segnalato come tossico. Quando ho chiesto spiegazioni, ho scoperto che il laboratorio presenta ora il valore in mg/l e in umol/l. Dato che nella trasmissione elettronica non era stato segnalato il cambiamento di metodo, i valori mirati del passato sono improvvisamente apparsi tossici. Il foglio con i risultati del laboratorio esterno era invece corretto e non dava adito a fraintendimenti. Il problema è nato dall'interfaccia tra il laboratorio esterno e la mia documentazione elettronica. (...) Ne ho parlato con il laboratorio esterno.»



## COMMENTO DA PARTE DEGLI ESPERTI

Nella presa a carico moderna, le decisioni terapeutiche si fondano spesso su analisi di laboratorio e sui loro risultati, i quali influiscono più o meno direttamente sul trattamento successivo. Per la determinazione dei parametri di laboratorio esistono parecchi metodi, in genere ottimizzati e convalidati sull'arco di un lungo periodo e dalla prassi.

I vari produttori offrono i loro sistemi diagnostici con reagenti diversi e relative procedure di analisi e misurazione, con il risultato che sul mercato si trovano molti metodi che si assomigliano. Il ricorso a sistemi di misurazione e metodi di analisi diversi può condurre a esiti divergenti per quanto riguarda certi parametri.

Discrepanze tra i risultati di laboratorio possono condurre a decisioni errate, soprattutto nella valutazione di un decorso, e quindi arrecare danno al paziente. Auspicabile sarebbe ovviamente una maggiore, se non assoluta, corrispondenza dei risultati a prescindere dal metodo utilizzato, ma nella prassi questo non è fattibile per varie ragioni.

I risultati possono differire in modo più o meno marcato in base al parametro anche misurando lo stesso campione con lo stesso metodo. La misurazione di concentrazioni assai ridotte o il ricorso a metodi complicati con numerosi passaggi comporta maggiori oscillazioni dei risultati rispetto alla misurazione di molecole ad alta concentrazione con metodi semplici e fortemente automatizzati. Per molti ma non per tutti i parametri di laboratorio, il margine di oscillazione ammesso (la cosiddetta imprecisione), è prescritto dalla legge o dalle autorità. Se viene superato, i laboratori sono tenuti ad adottare i correttivi del caso. L'entità dell'imprecisione è data dal coefficiente di variazione.

Oltre all'imprecisione, ci sono deviazioni sistematiche: entro un determinato limite, la misurazione di un campione di controllo è sempre leggermente superiore o inferiore rispetto al valore mirato. Queste divergenze sono anche dovute alle oscillazioni nella produzione di reagenti e dispositivi. Pure per queste inesattezze sono comunque stati definiti limiti di tolleranza.

L'imprecisione e l'inesattezza vengono tenute sotto stretto controllo dai laboratori, i quali le verificano con campioni test almeno una volta per serie di misurazione, per alcuni parametri anche più spesso. Quattro volte l'anno, organizzazioni indipendenti sottopongono inoltre i laboratori a verifica nell'ambito delle cosiddette prove interlaboratorio. I laboratori che ne falliscono più di una all'anno non sono più riconosciuti dalle casse malati per i parametri in questione.

Oltre a queste oscillazioni da ricondurre all'analisi, esistono variabilità biologiche e preanalitiche, dovute ad esempio all'assunzione di cibo o ai ritmi circadiani, rilevanti per determinati parametri. È per questo motivo che le analisi di laboratorio dovrebbero di preferenza essere effettuate su campioni prelevati il mattino e a digiuno.

Le oscillazioni analitiche e biologiche produrrebbero risultati divergenti – che non necessariamente rispecchierebbero il decorso della malattia – anche in situazioni in cui tutti i laboratori utilizzassero lo stesso metodo. I laboratori, e idealmente pure i medici curanti, dovrebbero conoscere l'entità di tali oscillazioni affinché possano capire se i cambiamenti dei valori di laboratorio sono più marcati di quanto spiegabile con le variabilità preanalitica, analitica e biologica.

Le succitate divergenze sono ancora più accentuate se si utilizzano metodi di misurazione diversi. Le autorità internazionali (p.es. l'OMS) e le organizzazioni del settore cercano di contenere il più possibile queste discrepanze attraverso la standardizzazione dei test, con più o meno successo secondo il parametro. In particolare i dosaggi immunologici (immunoassay), come i metodi utilizzati per la determinazione di marcatori tumorali a cui fa riferimento l'esempio citato all'inizio, a volte forniscono valori che dipendono fortemente dal metodo e questo nonostante la standardizzazione. Per quest'ultima, vengono spesso utilizzati materiali sintetici con una composizione diversa da quella dei fluidi biologici dell'essere umano. In tali campioni standard, ad esempio, tutte le proteine sono intatte, mentre nel plasma sono presenti anche prodotti di divisione. Gli anticorpi utilizzati nel dosaggio immunologico hanno una specificità diversa, ciò significa che riconoscono domini diversi della proteina, quindi anche i prodotti di divisione sono riconosciuti più o meno bene. Di conseguenza, per ogni metodo devono essere determinati valori di riferimento specifici (valori normali).

## COMMENTO DA PARTE DEGLI ESPERTI

Conoscere le divergenze e le specifiche dei metodi utilizzati rientra tra le responsabilità della direzione del laboratorio. Per questa ragione è raccomandabile un accreditamento dei laboratori al fine di assicurare che le procedure e le responsabilità siano convalidate e che i parametri vengano analizzati con metodi appropriati e validi. Questo aspetto è importante soprattutto in considerazione della crescente pressione sui costi che induce ad acquistare prodotti non ottimali.

In un caso come quello indicato nel primo esempio, per il controllo dell'evoluzione di un marcatore tumorale è importante il confronto con i valori precedenti. Dopo un trattamento riuscito, i marcatori tumorali dovrebbero per lo più scendere attorno ai valori delle persone di controllo sane o in determinati casi non essere nemmeno più rilevabili (p.es. il PSA nel carcinoma prostatico o la tireoglobulina nel carcinoma della tiroide). Un aumento della concentrazione anche all'interno dell'intervallo di riferimento può indicare una recidiva o una metastatizzazione. Il caso 2 esemplifica i problemi connessi con la trasmissione elettronica dei risultati di laboratorio. Il riporto dei dati di laboratorio nella cartella del paziente presso il medico di famiglia può comportare una perdita di informazioni. La trasmissione corretta dei dati compete al laboratorio e al provider del medico. La responsabilità di individuare incoerenze e segnalarle al laboratorio è del medico. In caso di dubbio, è bene consultare i documenti originali del laboratorio elaborati con i metodi e le unità di misura indicati.

→ Per il controllo del decorso occorre quindi sempre assicurarsi che venga applicato (nel caso ideale dallo stesso laboratorio) sempre lo stesso metodo di analisi. Per sicurezza, il laboratorio dovrebbe spiegare il metodo utilizzato, direttamente sul referto oppure sul sito. Sia per il paziente sia per il medico, il miglior modo per prevenire questi problemi è non cambiare laboratorio. Può tuttavia accadere che lo stesso laboratorio cambi metodo, ad esempio passando a una nuova generazione di test oppure affidandosi ad altri produttori. In tali casi, esso deve procedere a confronti dei metodi per identificare le differenze sistematiche e calcolare le formule di conversione. Se le differenze sono notevoli o non sistematiche e per determinati parametri (p.es. marcatori tumorali), il laboratorio per un certo tempo dovrebbe procedere a misurazioni parallele con il vecchio e il nuovo metodo e comunicare entrambi i risultati per assicurare che essi coincidano.

## RACCOMANDAZIONI

- Contattare il laboratorio e chiedere una consulenza biomedica e/o medica in caso di dubbi o di risultati apparentemente non plausibili.
- Incaricare sempre lo stesso laboratorio, soprattutto se la diagnosi è già stata fatta e/o la terapia è già stata iniziata.
- Interpretare sempre i risultati di laboratorio con i rispettivi valori di riferimento. Se non si dispone di questi ultimi, chiederli al laboratorio.
- Informare e spiegare ai pazienti seguiti ambulatorialmente di far eseguire nel limite del possibile le analisi sempre dallo stesso laboratorio.
- Effettuare per quanto possibile i prelievi di sangue sempre nello stesso momento della giornata per tenere conto delle oscillazioni circadiane.
- Comunicare sul referto il metodo di analisi e il produttore per i parametri di laboratorio fortemente dipendenti dal metodo, come i marcatori tumorali.
- In caso di cambiamento del metodo di test, dell'unità di misura o dell'intervallo di riferimento, far figurare il risultato su una riga a parte, anche nel sistema informatico dello studio medico. Questo accorgimento è importante soprattutto per i risultati che vengono trasmessi in formato elettronico esclusivamente come dati e non come documento di testo.

**Autori ed esperti coinvolti nello sviluppo**

- Dr. Frank Olga, Fondazione Sicurezza dei pazienti Svizzera
- Dr. Buhl Daniela, primario del centro di medicina di laboratorio (Zentrum für Labormedizin ZLM), responsabile Istituto di chimica e immunologia clinica, Ospedale Cantonale Lucerna
- Prof. dr. Eckardstein von Arnold, direttore, Istituto di chimica clinica, Ospedale Universitario di Zurigo
- Erb Barbara, capo tecnica in analisi biomediche, EPS, Spitalzentrum Biel AG
- Prof. dr. Fiedler Martin, direttore sanitario Inselspital, Istituto universitario di chimica clinica, Insel Gruppe AG, INSELSPITAL – Ospedale Universitario di Berna
- Dr. med. Gnädinger Markus, Istituto di medicina di famiglia dell'Università di Zurigo, incaricato CIRS della SSMIG
- PD Dr. Hammerer Angelika, primario di medicina di laboratorio, Ospedale Cantonale Aarau
- Prof. dr. Hersberger Martin, responsabile reparto Chimica clinica e biochimica, Ospedale Pediatrico Universitario di Zurigo
- Hutter Sandra, capo tecnica in analisi biomediche, EPS, Ospedale Cantonale dei Grigioni
- Prof. dr. Korte Wolfgang, CEO e primario del centro di medicina di laboratorio (Zentrum für Labormedizin), San Gallo

**Approvato dai seguenti gruppi/  
associazioni specialistiche**

- Unione Svizzera di Medicina di Laboratorio – USML
- Società Svizzera Chimica Clinica – SSCC

**Indicazione**

Questa problematica ha una rilevanza interregionale. Verificate la sua incidenza nel vostro istituto e, coinvolgendo le funzioni aziendali preposte, fate in modo che la problematica sia comunicata in modo mirato e se necessario esteso.

Le presenti raccomandazioni si prefiggono di sensibilizzare e sostenere le organizzazioni sanitarie e i professionisti che lavorano in ambito sanitario nell'attività di definizione di linee guida interne. È compito dei fornitori di prestazioni verificare le raccomandazioni in rapporto al contesto locale e decidere se le stesse debbano essere adottate in modo obbligatorio, modificate o eliminate. Un loro allestimento ed utilizzo specifico in relazione agli obblighi di accuratezza vigenti (basati sulle circostanze professionali, aziendali, giuridiche o individuali locali) è esclusivamente sotto la responsabilità del fornitore di prestazioni competente.