



Il laboratorio nel PDTA diabete mellito alla luce degli standard di cura



Maria Rita Cavallo

Conflitto di interesse:

- **Beckman coulter**
- **Becton Dickinson**
- **Menarini**
- **Sebia**
- **Abbott**
- **Horiba ABX**
- **BIO RAD**
- **Meridian**
- **Dia –Sorin**
- **Roche Diagnostici**
- **Euro clone**



PAZIENTE



ESITO

Quesito clinico

Azione

Pre-preanalitica

Post-postanalitica

Interfaccia Laboratorio-Clinica



Preanalitica

Postanalitica



Lundsberg loop

Büttner interface

Analitica

Gestione risorse economico finanziarie

Gestione risorse umane

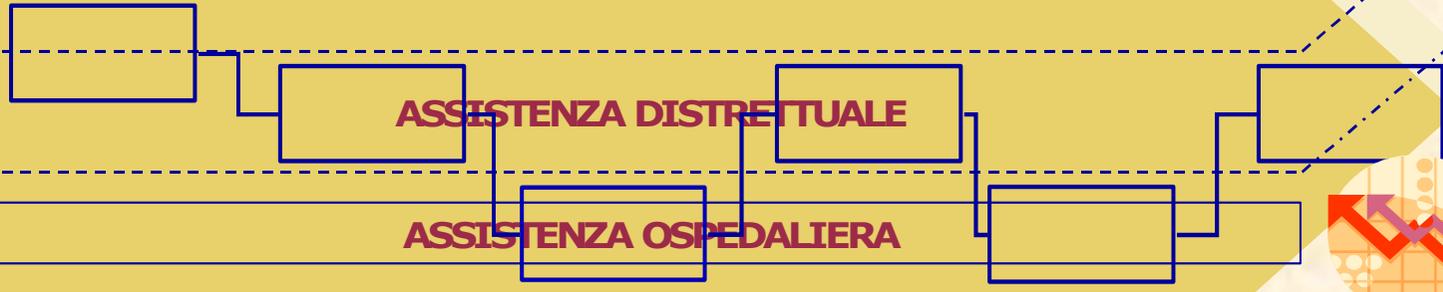
Gestione risorse materiali e della logistica

Gestione ambientale

Processi di supporto non sanitari

ASSISTENZA SANITARIA COLLETTIVA IN AMBIENTE DI VITA E DI LAVORO

Bisogni di salute



OBIETTIVO
Promuovere SALUTE



PERCORSI ASSISTENZIALI

Diagnostica di laboratorio

Diagnostica per immagini

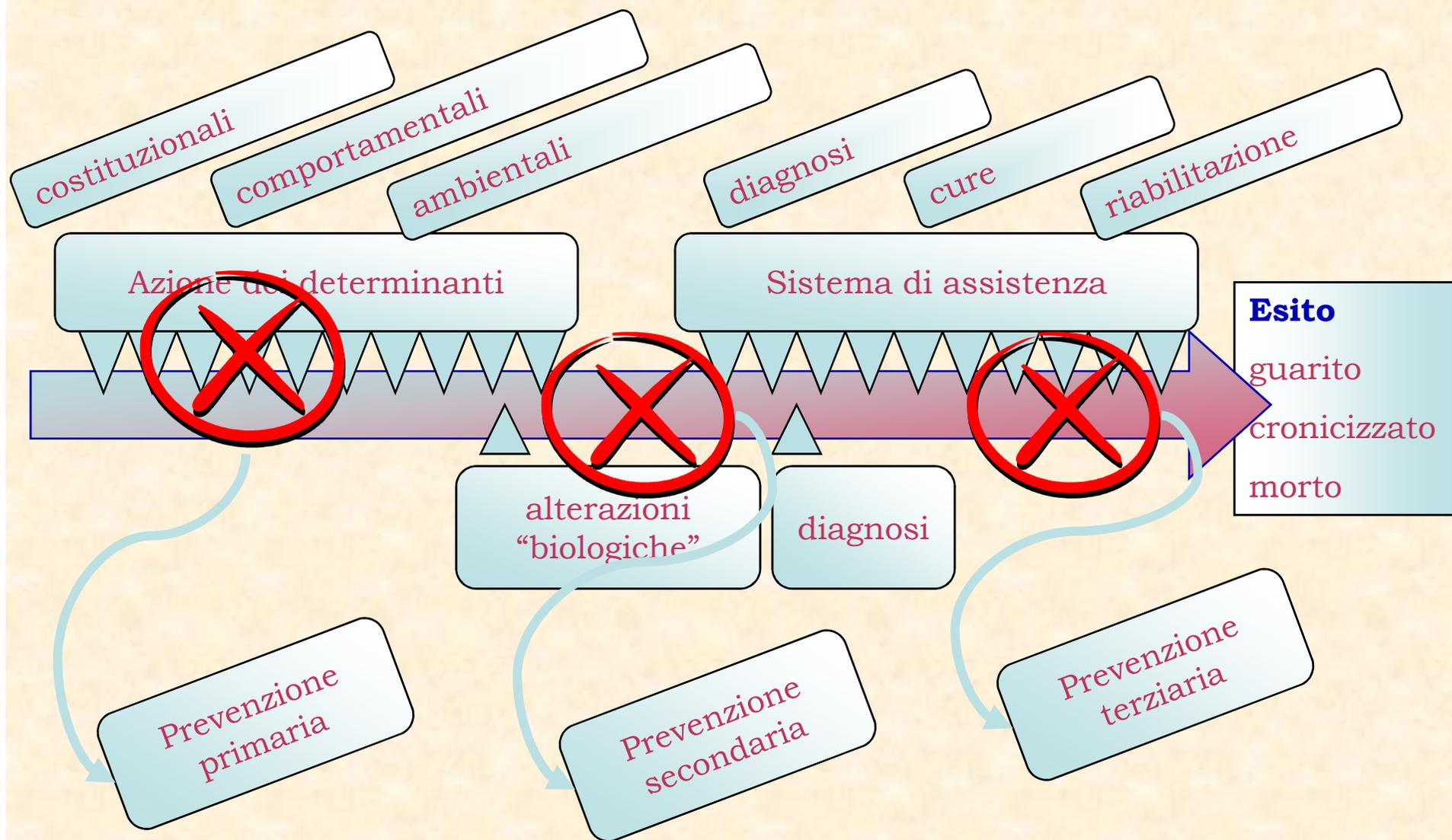
Diagnostica strumentale

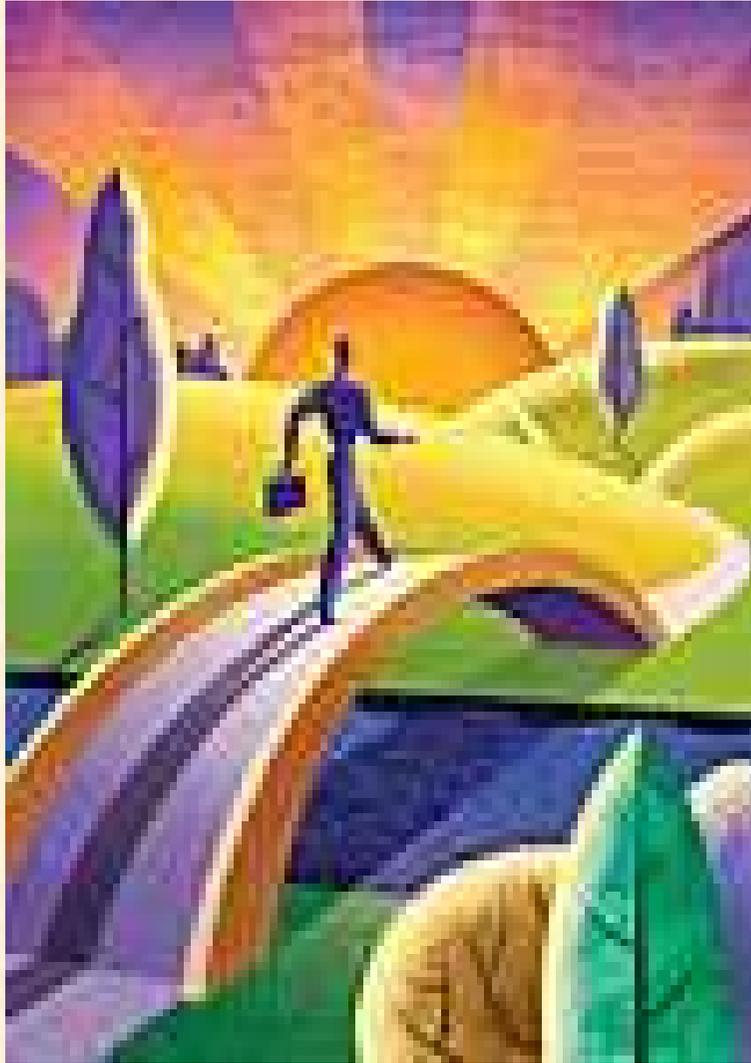
Gestione della prevenzione protezione degli operatori

Gestione farmaci

Processi di supporto sanitari

STORIA NATURALE DI UN PROBLEMA DI SALUTE





Intorno alla storia
naturale delle
malattie è possibile
sistematizzare tutte
le tradizionali azioni
della medicina,
comprese quelle di
laboratorio

Dagli standard di cura

il laboratorio
interviene in tutte le
fasi del percorso a
partire da quella in
cui non è ancora
stato alterato lo stato
di salute a quella del
monitoraggio della
cura





In passato, la linea di demarcazione tra lo stato di salute e quello di non-salute era collocata in corrispondenza della comparsa di chiari segni clinici di una patologia. Attualmente la linea di demarcazione fra salute e malattia viene collocata molto più precocemente. Anche una semplice condizione di esposizione a fattori di rischio (cioè fattori che *potenzialmente* inducono malattie), rappresenta già, di per sé, uno stato di non-salute.

Screening

Sindrome metabolica

Alterata glicemia a digiuno

Diabete gestazionale

Diagnosi di diabete

Monitoraggio terapia

Gestione integrata

Gestione delle complicanze

Quanti test... Ma quali uso?



Appropriatezza

(dimensione clinica, organizzativa ed etica)

Standard di cura

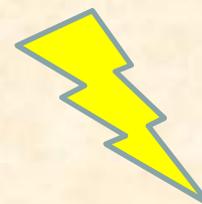
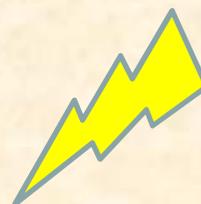


Precisione accuratezza



Sensibilità specificità

(non solo numeri, non tutte le metodiche sono uguali)



L'APPROPRIATEZZA

- E' ormai un tema centrale della politica sanitaria ed una caratteristica inderogabile dei servizi sanitari
- Si realizza quando al paziente giusto viene reso il servizio giusto, al momento giusto e nella giusta quantità

DEFINIZIONE DI APPROPRIATEZZA (Desmond e Burke)

- E' appropriato il test che fornisce una risposta al problema clinico e che mette in grado il professionista di prendere una DECISIONE oppure di intraprendere una AZIONE
- Esiste quindi un rapporto molto stretto fra appropriatezza, EBM e LG da una parte ed efficacia clinica dall'altra, misurata in termini di outcome

LA RICHIESTA E IL REFERTO DI LABORATORIO

La **Richiesta di test** e il **Referto di laboratorio** rappresentano

- ➔ l'interfaccia tra clinica e diagnostica di laboratorio, ovvero
- ➔ le due principali interazioni tra due organizzazioni = macroprocessi (Reparto o Ambulatorio medico e Laboratorio).

Trattandosi di processi bisognerà:

1. Definire ***gli input, gli output, i fattori di governo e le risorse***
2. Identificare ***i requisiti delle norme*** applicabili
3. Sviluppare i ***documenti per la gestione*** di tali processi di interazione e degli ***opportuni indicatori*** di performance e di prodotto

Processo di interazione tra Clinica e Laboratorio: **la Richiesta di test**

- ➔ **Input:** Paziente (anamnesi ed esame obiettivo)
- ➔ **Fattori di governo:**
 - ➔ **la logica diagnostica della Medicina clinica** (riconoscimento immediato della malattia, indagine sistematica, indagini ad arborizzazione, procedimento ipotetico-deduttivo) **determina l'ipotesi diagnostica ed il quesito clinico**
 - ➔ **la logica diagnostica della Medicina di laboratorio** (esami di base e di urgenza, di approfondimento e di monitoraggio, profili e algoritmi diagnostici, efficienza diagnostica dei test - predittività, quozienti di probabilità pre-test) **determina la tipologia e tecnologia analitica dei test**
- ➔ **Linee guida e traduzione in percorsi assistenziali locali**
- ➔ **Risorse: umane** (clinici e laboratoristi) e tecnologiche (apparecchiature biomediche e strutture informatiche)
- ➔ **Output:** Richiesta di test diagnostici di laboratorio appropriata ai bisogni e alla complessità assistenziale del singolo paziente

Problemi nell'utilizzo delle informazioni disponibili: dipendono da.....

⇒ medico prescrittore:

mancanza di conoscenze circa le caratteristiche dei test: sensibilità, specificità, valore predittivo, rapporto di verosimiglianza. *Soprattutto non si tengono in considerazione le probabilità pre-test*

⇒ laboratorio:

uso di batterie di test di screening, spesso ridondanti, effettuati acriticamente, senza alcun rapporto con il clinico richiedente

⇒ evoluzione della scienza e della tecnologia:

nuovi approcci diagnostici con diversa cinetica e significato

IL CAMBIAMENTO DEL PUNTO DI VISTA DEL LABORATORIO

La produttività del laboratorio non è più il
numero di prestazioni eseguite

BENSI'

**Il numero di informazioni clinico-diagnostiche
prodotte e quindi la misura del contributo del
laboratorio agli esiti clinici**

I professionisti del Laboratorio devono costruire un proprio nuovo ruolo, teso a presidiare e diffondere l'appropriatezza della richiesta, alla luce della EBM

- ⇒ Mettendo a disposizione la loro conoscenza delle performance e del significato clinico dei risultati dei test utilizzati
- ⇒ Acquisendo capacità tecniche in ambito EBM
- ⇒ Partecipando a GdL in ambito aziendale, territoriale e regionale allo scopo di favorire l'implementazione a livello locale di LG validate

ED E' ANCORA PIU' CHIARO CHE.....

**Il Laboratorio non deve essere considerato
l'ESAMIFICIO, volto a produrre più prestazioni senza
averne il controllo
BENSI'**

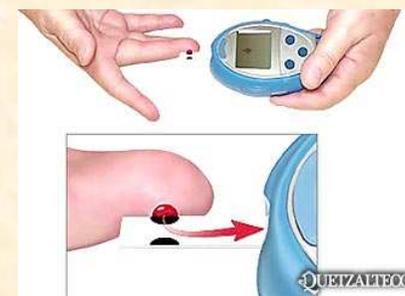
- ⇒ Deve preoccuparsi di fare la prestazione giusta, nel minor tempo possibile, che serve a risolvere il quesito clinico oppure
- ⇒ Rifiutarsi di eseguirla nel caso sia EBM dimostrato che è clinicamente utile, confrontandosi continuamente con i Clinici richiedenti

Sempre rispetto ad Appropriatezza

DOVE



In LABORATORIO o in POCT?



Che cosa è un Point of care testing (POCT)

Modalità con la quale si possono eseguire test analitici al di fuori delle strutture del Laboratorio clinico di riferimento che possono non richiedere spazi strutturati permanenti, ma anche kit e strumentazione trasportabile manualmente in prossimità del paziente per l'esecuzione immediata dei test analitici.



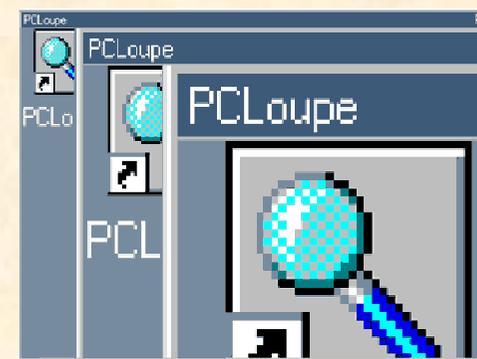
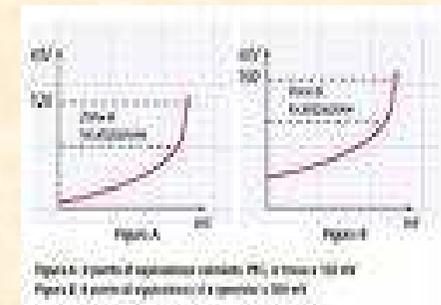
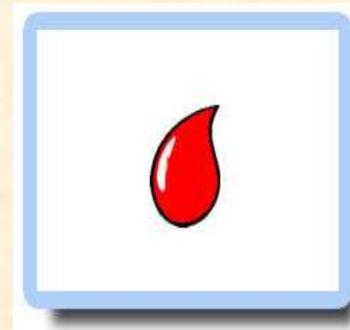
Si distinguono:

- POCT di “emergenza”**
- POCT da “ricovero”**
- POCT da “self testing”**



Un sistema POCT deve avere le seguenti caratteristiche:

1. Risultati in tempo reale (TAT max 10 min.)
2. Strumentazione di facile uso
3. Minimo volume di sangue richiesto
4. Precisione e accuratezza equivalenti al CORE LAB
5. Archiviazione e tracciabilità dei dati



COME



Sensibilità specificità

Precisione accuratezza



Qualità dei dati di Laboratorio

La qualità dei dati di laboratorio è un presupposto fondamentale

Le linee guida cliniche infatti tengono sempre più in grande considerazione le caratteristiche di performance dei test, raccomandando la esecuzione di alcuni test solo in laboratori accreditati.

Qualità dei dati di Laboratorio

- ❖ Scelta appropriata del test di laboratorio per il particolare tipo di patologia e per sensibilità e specificità
- ❖ Conoscenza e controllo delle variabili pre-analitiche che possono influenzare il dato
- ❖ Traguardi analitici (precisione ed accuratezza) misurati attraverso il CQI ed il VEQ
 - ❖ Criteri di utilizzo clinico
 - ❖ Tempi di risposta

Qualità dei dati di Laboratorio

Conoscenza e controllo delle variabili pre-analitiche che possono influenzare il dato:

- ❖ Prelievo eseguito dopo che il soggetto ha digiunato per una notte (almeno 8 ore)
- ❖ Il plasma deve essere separato dalle cellule entro un'ora o si usa una provetta con inibitore della glicolisi (sodio fluoruro o litio iodoacetato) (10 mg/dL all'ora)

Qualità dei dati di Laboratorio

Conoscenza e controllo delle variabili pre-analitiche che possono influenzare il dato:

- ❖ Nel siero separato, non emolizzato, sterile, senza fluoruro la concentrazione è stabile per 8 ore a 25°C e 72 ore a 4° C
- ❖ In caso di provetta con inibitore della glicolisi il glucosio è stabile in sangue intero per 72 ore a temperatura ambiente

Qualità dei dati di Laboratorio

Conoscenza e controllo delle variabili pre-analitiche che possono influenzare il dato:

- ❖ Se l'ematocrito è nella norma la glicemia plasmatica è maggiore di quella su sangue intero di circa 11%
- ❖ La glicemia su siero è maggiore rispetto a quella su plasma di circa il 5%

Qualità dei dati di Laboratorio

Traguardi analitici (precisione ed accuratezza) misurati attraverso il CQI ed il VEQ:

Per fare fronte ad esigenze di tipo clinico conviene stabilire per ogni analita dei “traguardi analitici” relativi alla **precisione** ed alla **accuratezza** necessarie a scopo diagnostico

Qualità dei dati di Laboratorio

Precisione analitica

*Al clinico interessa sapere
se il valore di un determinato parametro
si differenzia in modo significativo da
uno o più valori precedenti dello stesso
soggetto*

*Importante nel monitoraggio della
terapia della malattia*

Qualità dei dati di Laboratorio

Accuratezza analitica

Al clinico interessa sapere quanto un risultato analitico si discosta dal valore vero cioè il valore assunto come riferimento

Importante nella diagnosi della malattia quando i dati devono essere confrontati con gli intervalli di riferimento e con i livelli decisionali

Glucosio aspetti analitici

- Variabilità intra-individuale, $CV_i = 5,7 \%$

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

- Variabilità inter-individuale, $CV_g = 6,9 \%$

Variabilità dei valori assunti dal punto omeostatico nei diversi individui

- Riproducibilità risultato glicemia a digiuno:
entro il 10 %: nel 71 % dei casi
entro il 20 %: nel 97 % dei casi

GLUCOSIO TRAGUARDI ANALITICI

$$\mathbf{CV_{b\ intra} = 5.7\%}$$

$$\mathbf{CV_{b\ inter} = 6.9\%}$$

$$\mathbf{Imprecisione = 0.5 \times CV_i = 2.8\%}$$

$$\mathbf{Bias = \sqrt{0,25 (CV_{bintra}^2 + CV_{binter}^2)^{1/2} = 4.5\%}$$

$$\mathbf{ETa = bias + 1.65 \times I = 9.1 \%}$$

Glucosio aspetti analitici

I traguardi analitici proposti (C. Ricòs 1999) soprattutto sui valori decisionali sono:

- ❖ Imprecisione analitica $CV\% \leq 3,3\%$
- ❖ Inesattezza (bias differenza causata da un errore sistematico, tra ottenuto e reale) $\leq 2.5\%$
- ❖ Errore totale $\leq 7.9\%$

Qualità dei dati di Laboratorio

Differenza critica

Lo scarto minimo tra due misure consecutive nel medesimo paziente che abbia un sicuro significato clinico

Permette di stabilire, con una probabilità definita, se la differenza tra due risultati consecutivi ottenuti in uno stesso paziente debba essere considerata significativa

Qualità dei dati di Laboratorio

Differenza critica

Lo scarto minimo tra due misure consecutive nel medesimo paziente che abbia un sicuro significato clinico

$$D_{ct} = 2.77 \sqrt{(CV_a)^2 + CV_{b(\text{intra})}^2}$$

Per glucosio = 17.6 %

Consente di ritenere significative con una probabilità del 95% le differenze riscontrate a carico di un analita

Emoglobina glicata

- La misura dell'emoglobina glicata è eseguita su sangue in cui è inibita la coagulazione per aggiunta di EDTA o di eparina.
- Il sangue così raccolto può essere conservato a 4°C per 5 -7 giorni senza perdita di sostanza

Emoglobina glicata

Le principali fonti di interferenza sono:

- Leucocitosi
- Emoglobinopatie
- Frazione labile
- Insufficienza renale
- Invecchiamento del campione
- Ipertrigliceridemia
- Diminuzione/aumento della vita media eritrocitaria
- Variabilità stagionale
- farmaci

Interferenze nella misura dell'HbA_{1c} nel sangue

<i>Fattore</i>	<i>metodica</i>	<i>interferenza</i>	<i>soluzioni</i>
Aumento dei globuli bianchi	immunochimiche	↑	Lisante per GB
Carenza di ferro	tutte	↑	Ripetere esame dopo terapia
Emoglobinopatie	tutte	variabile (pre-analitica analitica)	Usare metodiche alternative (non-RBC) Usare intervalli di riferimento appropriati
Età del soggetto	tutte	↑	nd
Frazione labile	(variabile)	↑	Eliminazione o separazione
HIV, abacavir	tutte	↓	Usare metodiche alternative (non-RBC)
Insufficienza renale	tutte	variabile	Separazione emoglobina carbamidata (correzione per vita RBC)
Invecchiamento del campione	HPLC	variabile	Separazione glutationil-emoglobina
Ipertrigliceridemia	immunochimiche	↑	nd
Processi emolitici	tutte	↓	Usare metodiche alternative (non-RBC)
Razza del soggetto	tutte	variabile	Le differenze sono generalmente piccole ($\leq 0,4\%$) per richiedere un cambiamento dei target per soggetti di differenti etnie.
Variabilità stagionale	tutte	variabile	Discreto effetto (fino a circa il 7%) di tipo ciclico, con periodo semestrale. Pochi dati in letteratura.

EMOGLOBINA GLICATA (HbA1c)

traguardi analitici

$$CV_{b\ intra} = 3.4\%$$

$$CV_{b\ inter} = 5.1\%$$

$$\text{Inprecisione} = 0.5 \times CV_{b\ intra} = 1.7\%$$

$$\text{Bias} = \sqrt{0,25 (CV_{bintra}^2 + CV_{binter}^2)} = 2.2\%$$

$$\text{ETa} = \text{bias} + 1.65 \times I = 4.3\%$$

EMOGLOBINA GLICATA (HbA_{1c})

traguardi raccomandati

***Sulla base di criteri di utilità clinica per discriminare
pazienti con valori di
HbA_{1c} > 8% da quelli con valori < 7%
si raccomanda che:***

- ***Inprecisione < 2.0%***
- ***Errore tot. < 6.7%***
- ***Inaccuratezza < 3.4% (VEQ)***

QUALITA' DEI DATI

Differenza critica

Lo scarto minimo tra due misure consecutive nel medesimo paziente che abbia un sicuro significato clinico

$$D_{ct} = 2.77 \sqrt{(CV_a)^2 + CV_{b(intra)}^2}$$

Per HbA1c = 10.2 %

Standardizzazione

Affinchè il dato sia universalmente utilizzabile occorre che le misure siano standardizzate ed in quest'ottica nel 1995 l'IFCC ha promosso un gruppo di studio ad hoc che ha permesso di avere a disposizione:

- Un metodo di riferimento
- Due materiali primari di riferimento
- Materiali secondari di riferimento utilizzabili per il commercio

EMOGLOBINA GLICATA (HbA_{1c})

standardizzazione-raccomandazioni

- **Ieri**

Utilizzare solo metodi di dosaggio certificati dalla National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) calibrati secondo il riferimento Diabetes Control and Complication Trial (DCCT)

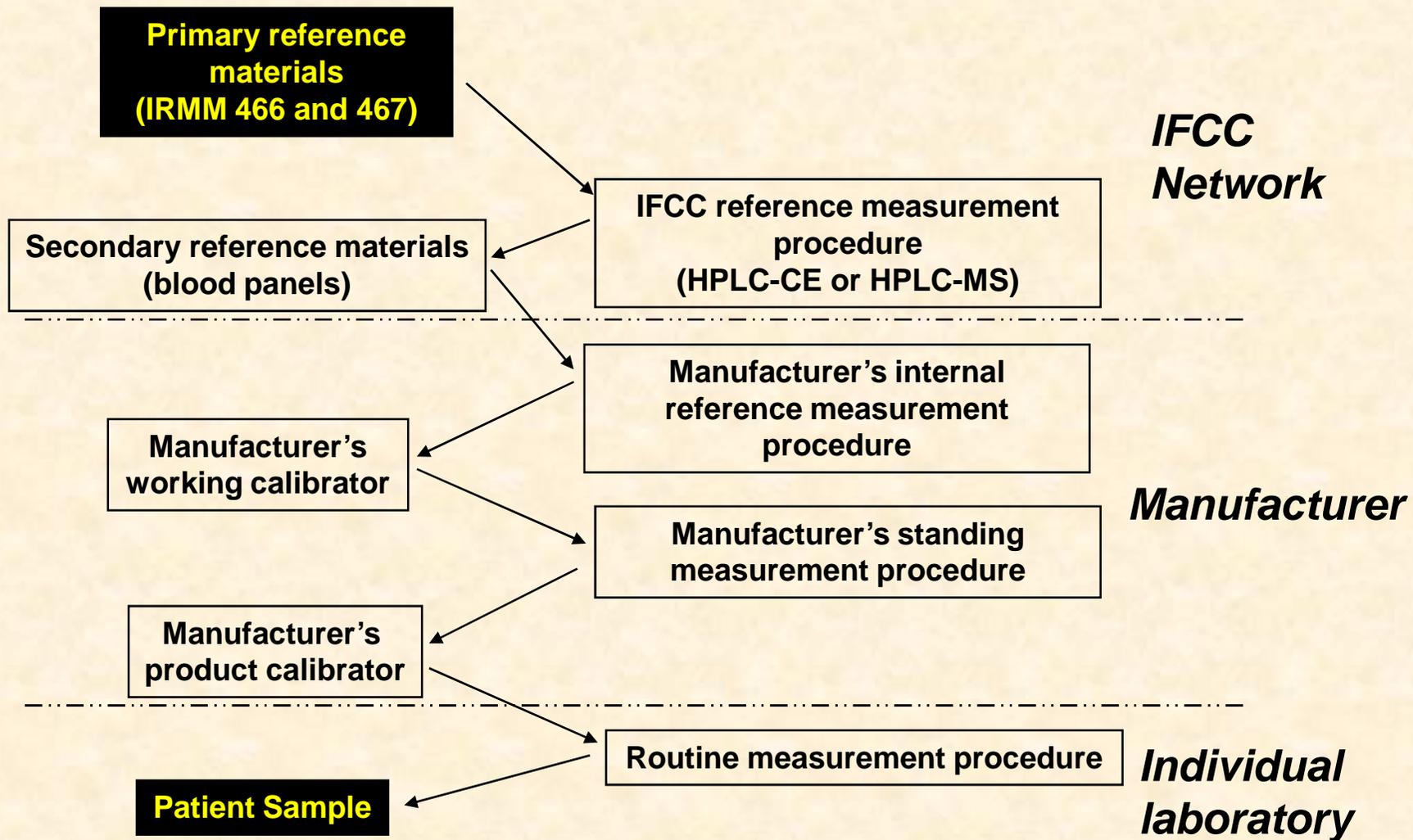
- **Oggi**

Nuovo standard specifico preparato da IFCC. Tutti i produttori daranno ai calibratori in uso i valori standardizzati IFCC con cambio delle unità di misura (mmol/mol).

Obiettivo : massimo confronto dei dati Italia/ mondo

Standardizzazione

- Il metodo di riferimento IFCC permette di misurare direttamente e specificatamente la porzione dell'emoglobina che è glicata, in particolare gli esapeptidi terminali delle catene β dell'emoglobina



Mosca et al, Clin Chem lab Med 2007;45:1077

**CERTIFIED REFERENCE MATERIAL
IRMM/IFCC– 466**

CERTIFICATE OF ANALYSIS

HAEMOGLOBIN ISOLATED FROM WHOLE BLOOD		
	Amount-of-substance fraction	
	Certified value ¹⁾ [mmol/mol]	Uncertainty ²⁾ [mmol/mol]
HbA1c/(HbA0 + HbA1c) ³⁾	934	22
<p>1) The certified value was calculated from the average of the results for the amount-of-substance fraction of HbA0 versus HbA0 plus HbA1c for three accepted datasets and converted into amount-of-substance fraction HbA1c (1000 mmol/mol – HbA0 mmol/mol). Measurements were carried out using the IFCC reference measurement procedure and were further confirmed by other methods. The certified value, expressed as mmol HbA1c per mol HbA1c plus HbA0, is traceable to the SI.</p> <p>2) The certified uncertainty is the expanded uncertainty estimated in accordance with the Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement (GUM) with a coverage factor $k = 2$, corresponding to a level of confidence of about 95 %.</p> <p>3) HbA1c is defined as the beta-N-(1-deoxyfructos-1-yl) haemoglobin. HbA0 haemoglobin.</p>		

**CERTIFIED REFERENCE MATERIAL
IRMM/IFCC– 467**

CERTIFICATE OF ANALYSIS

HAEMOGLOBIN ISOLATED FROM WHOLE BLOOD	
	Amount-of-substance fraction
	Certified value ¹⁾ [mmol/mol]
HbA0/(HbA1c + HbA0) ²⁾	> 976
<p>1) The certified value was calculated from the average of the results for the amount-of-substance fraction of HbA1c for two accepted datasets and converted into amount-of-substance fraction HbA0 (1000 – HbA1c mmol/mol). Measurements were carried out using the IFCC reference measurement procedure and were further confirmed by other methods. The certified value, expressed as mmol HbA0 per mol HbA1c plus HbA0, is traceable to the SI. With a 95 % probability, the true value of the material is above this level.</p> <p>2) HbA1c is defined as the beta-N-(1-deoxyfructos-1-yl) haemoglobin. HbA0 is defined as the non-glycated haemoglobin.</p>	



Working Group on HbA1c Standardization
Network of Reference Laboratories for HbA1c

Certificate

Traceability of Manufacturers to the IFCC Reference Measurement Procedure for HbA1c

This certifies that [redacted] using [redacted] uses calibrators supplied by the IFCC Network to get traceable to the IFCC Reference Measurement Procedure and participates in the Monitoring Programme to demonstrate traceability. In the Monitoring Programme of 2009 the following performance was seen:

Deviation from IFCC-target	at 30 mmol HbA1c/mol Hb :	1.7
	at 60 mmol HbA1c/mol Hb :	0.0
	at 90 mmol HbA1c/mol Hb :	-1.8
Reproducibility, coefficient of variation		2.40
Linearity, correlation coefficient		0.9970

Date of issue: 18 December 2009

Certification expires: 31 December 2010

IFCC Network Coordinator

Nuova unità di misura

- Come conseguenza della precisa definizione dell'analita, è stata proposta l'introduzione di una nuova unità di misura (mmol/mol) essendo la precedente (%) non allineata con il sistema internazionale di misura (SI) e di conseguenza sono stati definiti nuovi intervalli di riferimento

Nuovi intervalli di riferimento

- Soggetti non diabetici (DCCT) 4,0-6,0 %
- Soggetti non diabetici (IFCC) 20-42 mmol/mol

La relazione tra i due metodi di espressione del risultato è la seguente:

$$HbA_{1c} \text{ "allineata DCCT" } (\%) = 0,0915 \times HbA_{1c} \text{ "allineata IFCC" } (\text{mmol/mol}) + 2,15$$

Nuovi intervalli di riferimento

Valori pregressi (allineati DCCT)	Valori nuovi (allineati IFCC)
4	20
5	31
6	42
7	53
8	64
9	75
10	86

Vantaggi

- La standardizzazione IFCC riduce l'incertezza del risultato finale
- Con le nuove unità di misura si ottiene un'amplificazione numerica di circa 10 volte e che quindi piccoli cambiamenti sono maggiormente evidenti

I laboratori sono standardizzati?

1. Se usano un “buon metodo”
2. Se lo implementano e lo usano correttamente
3. Se sono in grado di provare il loro allineamento al sistema di riferimento
4. Se refertano in maniera corretta
5. Se eseguono e diffondono CQI e VEQ

E ALLORA...?

Il PDTA dibete: un percorso gestito sì dal diabetologo quale direttore di orchestra ma con la collaborazione indispensabile di molti professori d'orchestra tra i quali: il laboratorista



Il paziente un ascoltatore attivo, partecipe, a cui spetta la scelta finale

Gli strumenti...



- standard di cura
- linee guida
- EBM EBN EBL
- percorsi
- Attrezzature HTA
- metodi

CONOSCENZE
COMPETENZE
COMUNICAZIONE
COLLABORAZIONE



Le conoscenze e le competenze



F
O
R
M
A
Z
I
O
N
E

La comunicazione...



La collaborazione...



non solisti ma orchestra...



OBIETTIVO IL TEAM ALLARGATO

