

RACCOMANDAZIONE SULLE VALUTAZIONI STATISTICHE DI CONTROLLI SIEROLOGICI POSITIVI NELLA DETERMINAZIONE QUALITATIVA DEI MARCATORI DI INFEZIONE

Introduzione

Su iniziativa di Swissmedic si è deciso di revisionare le regole vigenti per la valutazione dei controlli di qualità positivi, contenute nel [articolo 8](#) delle prescrizioni T-CH. Questo compito è stato affidato al GL TTD, che ha elaborato le presenti raccomandazioni su incarico della Conferenza delle direttrici e dei direttori.

Basi legali

L'[allegato 1 «Buona prassi nei laboratori di microbiologia» all'ordinanza concernente i laboratori di microbiologia \(818.101.32\)](#), stabilisce al numero 5.14.3 che in ogni serie di analisi di campioni dei pazienti devono essere inclusi campioni per il controllo interno della qualità. Questi controlli interni devono soddisfare determinati limiti di tolleranza. In caso contrario i risultati della serie di analisi non sono validi e non possono essere resi noti.

Periodicamente si devono condurre invece dei controlli per garantire che l'intero sistema rispetti a lungo termine determinati valori limite. Questi controlli non devono essere svolti necessariamente ad ogni serie di analisi e non sono quindi necessariamente rilevanti per il rilascio dei prodotti.

Nel presente documento i controlli interni sono definiti come controlli di qualità interni (CQI) e i controlli periodici di qualità come controlli indipendenti dal kit.

Inoltre, il succitato [allegato 1 prevede al numero 5.14.4](#) che sia effettuata una valutazione di tendenza mensile dei campioni di controllo per verificare la precisione e la correttezza dei sistemi di analisi. Poiché la valutazione di tendenza richiede l'impiego di regole statistiche, il presente documento formula alcune raccomandazioni sul loro uso.

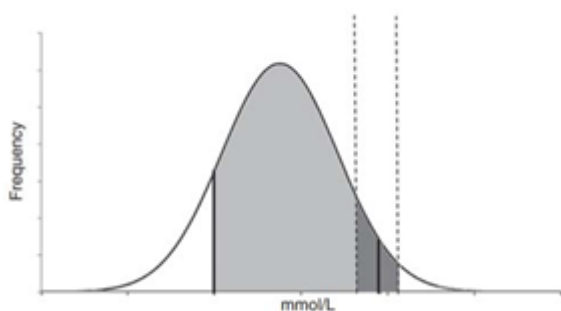
Valutazione di tendenza dei controlli sierologici positivi

L'ordinanza succitata non fornisce indicazioni più precise sulla valutazione statistica di tendenza. In osservanza della legge sull'[assicurazione malattie \(LAMal\)](#), [articoli 58 e 77](#), la Commissione QUALAB elabora piani e programmi per la garanzia della qualità. La valutazione di tendenza dei controlli sierologici positivi è trattata nelle linee [guida di QUALAB sul controllo interno di qualità – versione 7.0](#). I test quantitativi e qualitativi complessi vengono valutati alla stessa stregua in base al calcolo della deviazione standard tramite le regole di Westgard [1, 2]. Questa valutazione non tiene conto del fatto che di solito la distribuzione normale dei valori è fondamentalmente diversa tra test quantitativi e qualitativi.

I risultati dei test quantitativi, p. es. di chimica clinica, presentano di regola una distribuzione normale. Nella seguente figura 1 è riportato l'esempio di una distribuzione di frequenza dei valori di glucosio (mmol/l) nell'adulto sano a digiuno [3]. Ne risulta una distribuzione gaussiana normale. Il valore limite superiore è il valore rilevante dal punto di vista clinico, che deve essere evidenziato nel controllo di qualità. Già piccole deviazioni nella precisione della misurazione possono condurre a un'interpretazione clinica errata, poiché nell'intervallo limite i valori fisiologici e patologici si confondono.

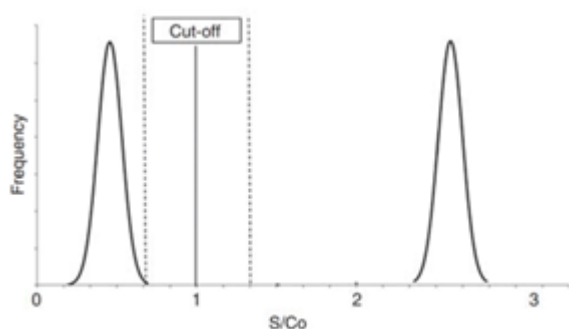
Su questa base sono state sviluppate le regole di Westgard che si riferiscono ai test quantitativi.

Figura 1: distribuzione di frequenza dei valori di glucosio (mmol/l) nell'adulto sano a digiuno



La distribuzione di frequenza dei risultati è invece diversa nei test qualitativi, ad esempio in quello degli anticorpi HIV-1 (figura 2). La distribuzione dei valori non presenta un'esplicita distribuzione normale [3]. I moderni test sierologici evidenziano fondamentalmente una distribuzione bimodale, che nel rapporto *Signal to Cut off* (S/CO) mostra due gruppi di valori chiaramente distinti. Ovviamente esistono anche singoli valori tra questi due gruppi. Questi valori non sono visibili nell'illustrazione. In ogni caso, lievi spostamenti nella precisione della misurazione portano a un errore molto più piccolo di quello derivante dalla distribuzione gaussiana. Questa differenza emerge chiaramente dal paragone delle due figure.

Figura 2: distribuzione di frequenza dei valori S/CO in un test anti-HIV



Già per i suddetti motivi non è opportuno applicare alla lettera le regole di Westgard nei test sierologici qualitativi. Un altro motivo è la natura fondamentalmente diversa della reazione antigene-anticorpo rispetto alle reazioni biochimiche. Non è tecnicamente possibile calibrare i test per gli anticorpi in modo tale che, indipendentemente dal lotto di produzione, un campione identico produca la stessa forza di reazione. Una calibrazione veramente efficace non è realizzabile. Ciò significa che nell'intervallo dei valori si devono considerare le variazioni tra i lotti. Secondo le regole di Westgard i primi venti valori consecutivi servono da base per il calcolo della deviazione standard e l'intervallo 3s. È evidente che in queste condizioni la variazione tra i lotti non è presa in considerazione. Di norma i produttori dei test calcolano per ogni test un intervallo di valori che include la variazione tra i lotti. Per questo motivo, nei controlli interni positivi dei kit è certamente opportuno riprendere l'intervallo dei valori dei produttori dei test per la sierologia dei marcatori di infezione. Per i controlli indipendenti dal kit non esiste un intervallo di misurazione indicato dal produttore. In questo caso è necessario ricorrere a un metodo alternativo.

Valutazione di tendenza dei controlli positivi dei kit dei produttori (CQI)

Per il calcolo della deviazione standard dei valori CQI positivi si prende come base l'intervallo di misurazione del produttore (vedi sopra). Dall'intervallo di misurazione si calcola la deviazione standard (intervallo di misurazione/6). Questo dato serve da base per la valutazione statistica. Nella valutazione di risultati del controllo si impiegano le regole di Westgard stabilite da QUALAB (1-2s, 2-2s, R4-s, 1-3s). La valutazione tiene però conto dei recenti risultati della ricerca, secondo i quali una verifica del sistema di analisi è prevista solo quando i risultati non conformi alle regole superano il 20%, se si tratta di risultati qualitativi sui marcatori di infezione [4].

Valutazione di tendenza di controlli positivi indipendenti dal kit

Per il calcolo della deviazione standard dei valori Accurun non esiste un intervallo di misurazione del produttore. Secondo i recenti risultati della ricerca [3-5], al posto dell'intervallo di misurazione si può calcolare un intervallo dei valori ottenuto da tutti i valori misurati l'anno precedente. Questo metodo è conforme anche alle direttive della CLSI [5], che non specifica il numero dei valori da prendere come base per l'intervallo dei valori. Per la valutazione vale anche qui il principio, come per il CQI, che una verifica del sistema di analisi è prevista solo quando i risultati non conformi alle regole superano il 20%. Inoltre si applicano le stesse regole di Westgard come per il CQI. Poiché i controlli indipendenti dal kit non sono rilevanti per la liberazione, è sufficiente impiegare i controlli Accurun una volta su ogni sistema di analisi all'inizio della giornata. Non è necessario un controllo finale al termine della serie di analisi.

Riferimenti

-
1. Westgard, J.O., *Selecting appropriate quality-control rules*. Clin Chem, 1994. **40**(3): p. 499-501.
 2. Westgard, J.O., et al., *A multi-rule Shewhart chart for quality control in clinical chemistry*. Clin Chem, 1981. **27**(3): p. 493-501.
 3. Dimech, W., G. Vincini, and M. Karakaltsas, *Determination of quality control limits for serological infectious disease testing using historical data*. Clin Chem Lab Med, 2015. **53**(2): p. 329-36.
 4. Dimech, W., M. Karakaltsas, and G.A. Vincini, *Comparison of four methods of establishing control limits for monitoring quality controls in infectious disease serology testing*. Clin Chem Lab Med, 2018. **56**(11): p. 1970-1978.
 5. CLSI, *Statistical quality control for quantitative measurement procedures: principles and definitions*. Vol. CLSI Guideline C24, 2016. **4th ed.** Wayne, PA