

RIFERIBILITÀ NEI LABORATORI MEDICI

Marco Pradella

Taratura nei laboratori medici secondo le nuove norme ISO 17511 e ISO 21151

Armonizzazione e standardizzazione per le misure dei dispositivi diagnostici in vitro

CALIBRATION IN MEDICAL LABS ACCORDING TO THE NEW ISO 17511 AND ISO 21151 STANDARDS

ISO 15189 accreditation requires the comparability of results between medical laboratories, preferably by means of metrological traceability to the International System (SI). The twin standards ISO 17511 and ISO 21151 draw a robust framework to provide laboratory methods with calibration, harmonization and standardization, define metrology words and the correct use of "higher" and "the highest". The standards serve both laboratories and manufacturers to set and meet specifications for purchases.

RIASSUNTO

L'accreditamento ISO 15189 richiede la comparabilità dei risultati tra laboratori medici, preferibilmente mediante riferibilità metrologica al Sistema Internazionale (SI). Gli standard gemelli ISO 17511 e ISO 21151 danno le regole per calibrazione, armonizzazione e standardizzazione dei metodi di laboratorio, definiscono termini metrologici e l'uso corretto di "superiore" e "massimo". Questi standard servono ai laboratori come ai produttori per individuare le specifiche per gli acquisti.

LA TARATURA NELLA NUOVA ISO 15189 PER I LABORATORI MEDICI

La nuova ISO 15189 per l'accreditamento dei laboratori medici, prevista per il 2022, contiene requisiti per la confrontabilità tra diversi laboratori e la riferibilità metrologica dei risultati al sistema internazionale delle misure (SI), con materiali di riferimento conformi a ISO 17034, taratura degli strumenti di misura quando serve per la validità dei risultati oppure quando lo richiedono le istruzioni del produttore. La riferibilità metrologica serve a vari scopi, per comparazione di metodi diversi, controllo di qualità, alternative ai confronti interlaboratorio e andrà documentata in relazione alla norma ISO 17511 e all'allegato A di ISO 17025, dove la taratura è fornita da un laboratorio competente o da valori certificati di materiali di riferimento, oppure dal confronto con standard nazionali o internazionali o di consenso.

LA NUOVA ISO 17511: TARATURA E RIFERIBILITÀ METROLOGICA NEI LABORATORI MEDICI

La medicina di laboratorio deve produrre risultati equivalenti indipendentemente dalla procedura di misura (MP), per consentire alle linee guida cliniche di valutare il rischio di malattia o diagnosticare o prendere decisioni terapeutiche con i risultati di laboratorio. La riferibilità metrologica si ottiene dalla taratura di una MP mediante una gerarchia con legame ininterrotto tra il risultato del campione umano e il più alto (highest) componente del sistema di riferimento. La nuova ISO 17511, approvata da ISO/TC 212 e pubblicata il 24 aprile 2020, contiene i requisiti per stabilire la riferibilità metrologica dei valori assegnati a calibratori, materiali di controllo per l'esattezza e campioni umani. Ereditata da ISO 18153:2003, oggi ritirata, il concetto di "gerarchie di taratura" ma aggiunge alla precedente l'estensione della riferibilità ai campioni umani, l'aggiornamento del Vocabolario di metrolo-

gia, i requisiti per fabbricanti di dispositivi medici per diagnostica in vitro (IVD MD), l'armonizzazione internazionale di ISO 21151. Sono soggetti ai requisiti della norma i produttori di dispositivi medici per diagnostica in vitro secondo ISO 13485 (MD IVD), gli sviluppatori di metodi di riferimento secondo ISO 15193 (RMP), i produttori di materiali di riferimento secondo ISO 15194 (RM) e i laboratori di riferimento/taratura secondo ISO 15195.

Il capitolo 3 di ISO 17511 contiene le definizioni dei termini, disposti in ordine alfabetico, ma che possiamo per maggiore chiarezza distinguere in tre gruppi: principi, procedure e materiali, come pure quelle aggiunte dalla norma gemella ISO 21151.

Tra i principi, è interessante la parola "Taratura", che stabilisce in una prima fase una relazione tra i valori quantitativi dei calibratori e i segnali prodotti e poi usa questa relazione per ottenere il risultato dal segnale per un campione sconosciuto. Va distinta dalla regolazione di un sistema di misurazione, talvolta chiamata erroneamente "autotaratura", e dalla verifica della taratura. Può essere un'istruzione, una funzione, uno schema, una curva o una tabella. Tra i termini per le procedure, la misura di riferimento di ordine superiore" (higher) (RMP) soddisfa i requisiti di qualità accettati a livello internazionale e fornisce un riferimento metrologico all'interno delle gerarchie di taratura, con i requisiti di ISO 15193. Si tratta di metodi di alta precisione e ben documentati, in genere costosi da sviluppare, troppo complicati per l'uso quotidiano e non adatti per alti volumi. La "procedura di misura selezionata dal produttore" è invece utilizzabile dai pro-

**Società Italiana di Patologia Clinica e Medicina di Laboratorio (SIPMeL),
Castelfranco Veneto - TV
labmedico@labmedico.it**

Tabella 1 – Termini definiti in ISO 17511 e ISO 21151

ISO 17511 Principi	ISO 17511 Procedure	ISO 17511 Materiali
3.2 selettività analitica 3.3 bias di misurazione 3.5 gerarchia di calibrazione 3.7 attività catalitica 3.8 concentrazione di attività catalitica 3.10 commutabilità di un materiale di riferimento 3.13 equivalenza dei valori misurati 3.16 quantità interferente 3.20 standard di misurazione internazionale 3.21 disp. med. diagnostico in vitro (IVD MD) 3.22 produttore 3.23 effetto matrice 3.25 massima incertezza di misura ammissibile 3.26 misurando 3.29 sistema di misurazione 3.31 tracciabilità metrologica 3.32 metrologia 3.33 incertezza di misura standard combinata u(y) 3.34 precisione di misurazione 3.38 quantità 3.41 sistema di misura di riferimento 3.45 valore vero di una quantità 3.47 esattezza della misura 3.48 incertezza della misura	3.4 calibrazione 3.15 procedura di misura di riferimento di ordine superiore 3.18 procedura di misura di riferimento convenzionale internazionale 3.19 protocollo di armonizzazione internazionale 3.27 procedura di misura 3.30 metodo di misura 3.36 procedura di misurazione di riferimento primario 3.40 procedura di misurazione di riferimento (RMP) 3.43 procedura di misura selezionata dal produttore 3.44 procedura di misura del produttore riconosciuta 3.49 validazione 3.50 verifica	3.1 analita 3.6 calibratore 3.9 materiale di riferimento certificato (CRM) 3.11 materiale di controllo 3.12 calibratore per il dispositivo diagnostico dell'utente finale 3.14 materiale di riferimento di ordine superiore 3.17 calibratore convenzionale internazionale 3.24 matrice di un materiale 3.28 standard di misura, calibratore 3.35 materiale di riferimento primario 3.37 standard di misura primario 3.39 materiale di riferimento 3.42 standard di misura secondario 3.46 materiale di controllo dell'esattezza 3.51 standard di misura di lavoro
ISO 21151 Principi	ISO 21151 Procedure	ISO 21151 Materiali
3.3 armonizzazione 3.6 standardizzazione	3.5 protocollo di armonizzazione internazionale	3.1 aliquota 3.2 controllo di verifica della calibrazione 3.4 materiale di riferimento per l'armonizzazione

duttori stessi come confronto interno per supportare la ricerca e lo sviluppo di nuove procedure di misura da commercializzare o per l'assegnazione di valori ai calibratori "di lavoro" o "master", ma anch'essa è poco adatta ad attività ad alto volume e rapidi tempi di risposta. Può essere basata sullo stesso principio e metodo di una procedura di misura di ordine superiore oppure sul principio e metodo del dispositivo diagnostico finale, ma in condizioni più controllate, come ad esempio con un numero maggiore di repliche.

Anche alcuni termini per i materiali sono particolarmente interessanti. "Materiale di riferimento" (RM) è materiale sufficientemente omogeneo e stabile, idoneo per la misurazione o l'esame delle proprietà nominali. Il "Materiale di riferimento primario" è materiale a elevata

purezza dell'analita, certificato per la frazione molare o di massa dell'analita. Ha un valore assegnato direttamente da una procedura di misura di riferimento primaria o indirettamente determinando le impurità del materiale mediante appropriati metodi analitici secondo ISO 15194. Il "Materiale di riferimento certificato" (CRM) è accompagnato da documentazione rilasciata da un ente autorevole con uno o più valori di proprietà con incertezze e riferibilità. "Materiale di riferimento di ordine superiore" (higher) è quello che soddisfa requisiti di qualità internazionali e fornisce un riferimento metrologico nelle gerarchie di taratura, come fissato nella norma ISO 15194. Il "Calibratore convenzionale internazionale" ha un valore di quantità non riferibile metrologicamente al Sistema Internazionale ma è assegna-

to da un accordo internazionale. Il "Materiale di controllo dell'esattezza" è utilizzato per valutare lo scarto del risultato dal vero in un sistema di misura specificato. Uno "Standard di lavoro" è utilizzato per tarare o verificare strumenti di misura o sistemi di misurazione.

La norma usa la parola "highest" (il più alto, il massimo) per l'origine della catena metrologica (CRM o RMP), mentre la parola "higher" (più alto, superiore) per il singolo passaggio di taratura. Parole purtroppo talora confuse anche in documenti ufficiali, come accadeva ad esempio nella versione italiana della Direttiva 98/79/CE.

Nel capitolo 4 troviamo i requisiti per stabilire, convalidare e documentare la riferibilità metrologica. Serve la stima d'incertezza di misura estesa massima consentita (U_{max}) e la descrizione della

gerarchia di taratura. La gerarchia dev'essere una sequenza di consecutive assegnazioni di valori, alternando procedure di misura e materiali di riferimento adatti, terminando con i valori nei campioni umani. Per comparazioni e commutabilità dei campioni umani da utilizzare si richiamano i documenti CLSI EP09-A3 (comparazione con campioni di pazienti), EP14-A3 (commutabilità dei campioni) ed EP30-A (commutabilità dei materiali di riferimento). Nel capitolo 5 sono descritte le gerarchie di taratura del modello per la riferibilità metrologica. In tre casi (punti 5,2, 5,3 e 5,4) si raggiunge la riferibilità al Sistema Internazionale, mentre in un caso (5.5) ci si deve affidare a un calibratore convenzionale internazionale conforme a ISO 15194, in un altro caso (punto 5.6) a un protocollo di armonizzazione internazionale, di cui parlerà ISO 21151. L'ultima possibilità (punto 5.7) è quella di materiali di riferimento arbitrariamente definiti dal fabbricante. Il capitolo 6 infine contiene informazioni sull'etichettatura da fornire agli utenti finali e l'Allegato ZA la relazione con la direttiva europea 98/79 (marchio CE).

LA NUOVA ISO 21151 PER I PROTOCOLLI INTERNAZIONALI DI ARMONIZZAZIONE NEI LABORATORI MEDICI

Anche ISO 21151 è stata approvata da ISO/TC 212 e pubblicata il 25 maggio 2020. Contiene i requisiti per i protocolli internazionali di armonizzazione che stabiliscono la riferibilità metrologica dei valori assegnati ai calibratori e ai campioni umani quando i riferimenti di ordine superiore sono tecnicamente difficili e richiedono quindi un protocollo amministrato da un organismo internazionale, ovvero il caso 5.6 di ISO 17511. Nuovi termini nel capitolo 3 di ISO 21151 sono "aliquota", ovvero quantità nota di materiale omogeneo, prelevata con errore di campionamento trascurabile, "controllo di verifica della taratura", "armonizzazione", cioè raggiungimento di valori di quantità misurate equivalenti per campioni umani tra due o più dispositivi diagnostici, applicando un protocollo di consenso internazionale

per la riferibilità quando non sono disponibili idonei materiali o metodi di riferimento di ordine superiore, "protocollo di armonizzazione internazionale", "standardizzazione", ossia raggiungimento di valori di quantità misurate equivalenti per campioni umani tra due o più dispositivi diagnostici, in cui ciascuno è tarato secondo una gerarchia definita di relazioni con riferimenti di ordine superiore. Il capitolo 5 contiene i requisiti per un protocollo di armonizzazione, ovvero descrizione del misurando, specifiche per accordare risultati di diversi dispositivi diagnostici, inclusione o esclusione di dispositivi diagnostici, materiali di riferimento per un protocollo di armonizzazione, commutabilità dei materiali con campioni umani, misura dei valori dei materiali da parte dei partecipanti in un protocollo di armonizzazione, assegnazione di un valore a ciascun materiale, modifica della gerarchia di taratura per ciascun dispositivo diagnostico, assegnazione dei valori ai controlli di verifica della taratura, efficacia del protocollo di armonizzazione, sostenibilità del protocollo di armonizzazione nel tempo, armonizzazione di dispositivi diagnostici non inclusi nel gruppo originale.

Particolarmente interessante e impegnativo il punto della sostenibilità (punto 5.10). La descrizione del processo di armonizzazione deve avere dettagli che consentano l'organizzazione da soggetti diversi. Va poi descritta la preparazione dei lotti sostitutivi, compresa la stima dell'incertezza. Il capitolo 6 di ISO 21151 definisce le informazioni nelle istruzioni per l'uso secondo ISO 18113. Utile infine nell'appendice A di ISO 21151 un esempio di protocollo di armonizzazione, applicato a un marcatore peptidico fitizio nel siero con unità arbitrarie.

LA TARATURA È TERRENO DI STRETTA COLLABORAZIONE TRA LABORATORI MEDICI ACCREDITATI E PRODUTTORI DI DISPOSITIVI DIAGNOSTICI

I laboratori hanno il compito di fissare le specifiche per gli acquisti mentre i produttori devono soddisfare queste

specifiche. L'accreditamento ISO 15189 dei laboratori medici richiede la confrontabilità dei risultati tra diversi laboratori, preferibilmente mediante riferibilità metrologica al Sistema Internazionale. Le norme gemelle ISO 17511 e ISO 21151 disegnano un quadro finalmente robusto per fornire ai metodi di laboratorio taratura, armonizzazione e standardizzazione, anche quando non si può arrivare al Sistema Internazionale. Nelle norme troviamo una lunga lista di definizioni per i termini metrologici e in particolare l'uso corretto di "il più alto" (highest, massimo) e "più alto" (higher, superiore), una distinzione di grande rilevanza pratica.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- [1] M. Pradella, Taratura, armonizzazione e standardizzazione nelle nuove ISO 17511 e ISO 21151. La Rivista Italiana della Medicina di Laboratorio, giugno 2020; 16(2): 129-31. DOI: 10.23736/S1825-859X.19.00034-3.
- [2] M. Pradella, Requisiti dei laboratori medici, forensi, antidoping e alimentari: nuove ISO 15189 e ISO 17025. La Rivista Italiana della Medicina di Laboratorio, dicembre 2019; 15(4): 252-62. DOI: 10.23736/S1825-859X.19.00033-1.
- [3] P. De Bièvre, Editorial – On "trueness control materials", better known under the multi-purpose term of "Certified Reference Materials" (CRMs). Accreditation and Quality Assurance. Journal for Quality, Comparability and Reliability in Chemical Measurement, (2009). **Disponibile on-line.**
- [4] Miller W.G., Schimmel H., Rej R., IFCC Working Group Recommendations for Assessing Commutability Part 1: General Experimental Design. Clin Chem. 2018; 64: 447-54.



Marco Pradella è Coordinatore della Commissione Nazionale SIPMeL Qualità e Accreditamento. Componente delle Commissioni tecniche UNI/CT 527 "UNINFO Informatica medica" e UNI/CT 044 "Tecnologie biomediche e diagnostiche". Esperto componente del Comitato Settoriale Accredia Laboratori di Prova. Già Direttore del Servizio Qualità e prima del Laboratorio ospedaliero nell'Azienda sanitaria locale di Treviso e Docente di Automazione e Informatica per la Biochimica Clinica nell'Università di Padova.