

UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

Insegnamento di Igiene del lavoro – qualità del dato

Dott. Andrea Martinelli

*Dipartimento di Scienze Cardio-Toraco-Vascolari
e Sanità Pubblica*



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

GESTIONE DELLA QUALITÀ DEL DATO E BUONE PRATICHE OPERATIVE NELL'IGIENE DEL LAVORO



QUALITA' DEI DATI

Il laboratorio deve garantire la qualità dei dati.

I medici del lavoro e i tecnici della prevenzione, la cui attività si basa sui dati provenienti dal laboratorio, devono accertarsi che il laboratorio sia qualificato (metodiche validate, certificazione ISO 9001, accreditamento ISO 17025).



Quality Assurance

Si tratta di una procedura che attraversa tutta la pratica analitica: dalla raccolta del campione all'interpretazione del dato e non deve essere limitata ad una o più fasi o componenti.



I FINI DELLA QA

- valutare la capacità di un laboratorio ad effettuare determinate analisi
- verificare il rispetto di quanto previsto da specifiche norme
- miglioramento della qualità dei dati prodotti



OPERAZIONI COSTITUENTI IL DATO

I fase: selezione, raccolta, trasporto, identificazione e conservazione dei campioni;

II fase: preparazione, manipolazione ed analisi;

III fase: archiviazione e presentazione;

IV fase: interpretazione dei risultati.



L'ERRORE IN LABORATORIO

Classificazione dell'errore:

- errori nella manipolazione e preparazione del campione;
- errori analitici;
- errori nel trasferimento dei risultati;
- errori amministrativi.

Gli errori nelle fasi pre-analitica e post- analitica risultano prevalenti.



Sviluppo di metodiche validate

Basato sulla definizione di un progetto che comprende l'analisi delle specifiche fasi delle metodiche di monitoraggio ed analisi quali:

- fattori preanalitici- matrice, modalità di prelievo, trasporto e conservazione dei campioni, trattamento del campione
- fattori analitici- strumentazione più idonea, prestazioni del metodo analitico
- qualità del dato



Valutazione delle interferenze

- variabili che interferiscono con la efficienza di campionamento dell'analita
- sostanze che interferiscono con il recupero dell'analita dal campionatore o dalla matrice
- sostanze che interferiscono con la risoluzione dell'analita durante l'analisi



Fattori preanalitici - Campionamento

- sistema di campionamento più idoneo
- tempi di campionamento
- ambiente in cui si esegue il prelievo
- modalità di campionamento
- reagenti.



Fattori preanalitici-trasporto e conservazione dei campioni

Trasporto

- contenitore
- temperatura
- esposizione alla luce
- durata

Conservazione

- contenitore,
- aliquotazione
- temperatura
- durata



CLASSIFICAZIONE E STOCCAGGIO DEL CAMPIONE

Fattori preanalitici

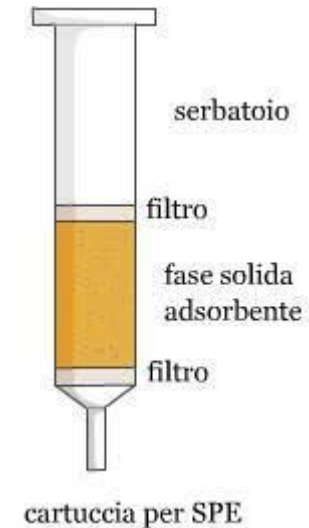
Il campione dalla sede di raccolta va trasportato in tempi brevi così da non permettere perdite o alterazioni dell' analita. Esso va perciò:

- sigillato opportunamente e refrigerato se termolabile o volatile o contaminabile;
- coperto o collezionato in contenitori scuri se fotosensibile;
- stabilizzato chimicamente se altamente reattivo.

Quanto prima esso va classificato (assegnazione di un numero o nome identificativo della sede o mansione o luogo da cui proviene), per poi essere conservato opportunamente (ad esempio surgelato a $-20/-80$ °C) sino all'analisi, che deve avvenire il più rapidamente possibile.

Fattori preanalitici- trattamento del campione

Più numerose e complesse sono le operazioni pre-analitiche effettuate e maggiore è il rischio di alterare l'informazione analitica del campione.





ARMONIZZAZIONE: VALIDAZIONE DI PROCEDURE ANALITICHE

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL
REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN
USE

ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE

VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES: TEXT AND METHODOLOGY Q2(R1)

Current *Step 4* version
Parent Guideline dated 27 October 1994
(Complementary Guideline on Methodology dated 6 November 1996
incorporated in November 2005)

This Guideline has been developed by the appropriate ICH Expert Working Group and has been subject to consultation by the regulatory parties, in accordance with the ICH Process. At Step 4 of the Process the final draft is recommended for adoption to the regulatory bodies of the European Union, Japan and USA.

The screenshot shows the ICH Official Website homepage. At the top, there is a navigation bar with the ICH logo and the tagline 'harmonisation for better health'. The main content area features a welcome message, a brief description of the ICH's mission, and a video titled 'Sharing of ICH Perspectives'. On the right side, there are several sidebar sections: 'ICH Guideline Database', 'Help to Shape the ICH Guidelines', and 'Recent News'. The website is designed with a clean, professional layout and a blue and white color scheme.



<https://www.ich.org/>



Fattori analitici- prestazioni della metodica

- Campo di misura e linearità
- Selettività e specificità
- Sensibilità
- Limite di rivelabilità e quantificazione
- Accuratezza
- Precisione
- Robustezza
- Incertezza di misura



Campo di misura (validità)

- Intervallo tra il più alto e il più basso livello dell'analita determinabili con precisione ed accuratezza applicando il metodo stesso
- Il campo di misura (validità) è espresso nella stessa unità di misura dell'analita



Selettività - specificità (specificity)

In presenza di miscele da analizzare a composizione ignota il metodo o lo strumento dovrebbero avere un'alta selettività.

Se la composizione della miscela da analizzare è nota la selettività può essere inferiore.



Linearità

La linearità di un metodo analitico è la sua abilità di dare risultati che sono direttamente proporzionali alla concentrazione degli analiti nei campioni all'interno di un determinato campo di validità.



Linearità

Deve essere verificata attraverso il calcolo del coefficiente di correlazione della curva di taratura eseguita, quando possibile, con aggiunte standard alla matrice da analizzare. Curve di taratura su matrici diverse o in soluzioni standard (contenenti soltanto il solvente e l'analita) possono essere utilizzate previa specificazione delle motivazioni nel metodo di prova. Sono generalmente accettati coefficienti di correlazione pari almeno a 0,99.



Linearità

Una non-linearità significativa dovrebbe essere corretta mediante l'utilizzo di funzioni di taratura non lineari o eliminata restringendo l'intervallo di concentrazioni in cui si opera.



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

Journal of Chromatography B, 877 (2009) 1388–1393



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Chromatography B

journal homepage: www.elsevier.com/locate/chromb



Quantitative determination of the 1,3-butadiene urinary metabolite 1,2-dihydroxybutyl mercapturic acid by high-performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry using polynomial calibration curves[☆]

Mariella Carrieri^a, Giovanni Battista Bartolucci^a, Monica Livieri^a, Enrico Paci^b, Daniela Pigni^b, Renata Sisto^b, Federica Corsetti^b, Giovanna Tranfo^{b,*}

^a Department of Environmental Medicine and Public Health, University of Padua, via Giustiniani 2, 35128 Padua, Italy

^b Institute for Occupational Prevention and Safety (ISPESL), Via di Fontana Candida 1, 00040 Monteporzio Catone, Rome, Italy



ESATTEZZA

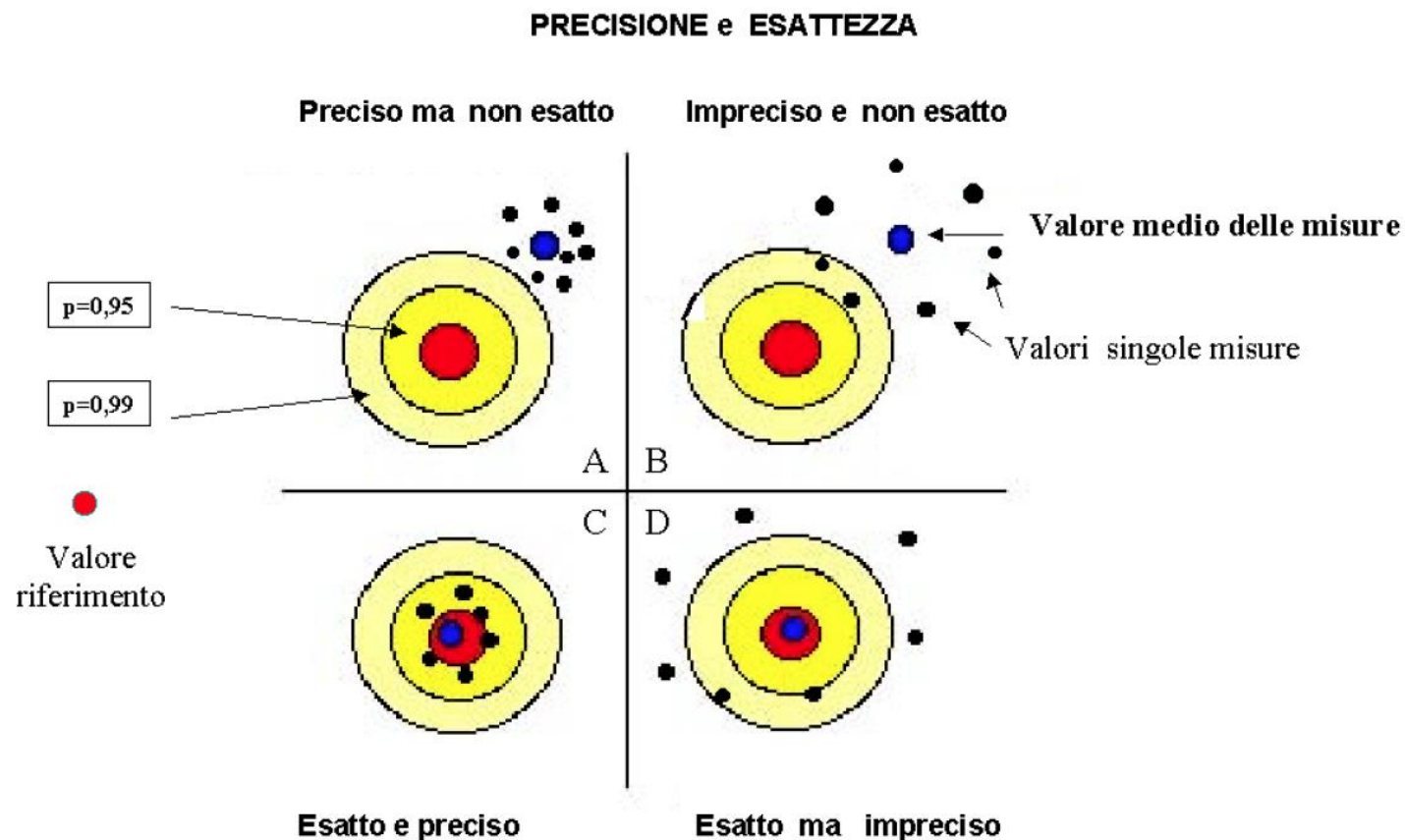
accordo tra il valore medio ottenuto da un sufficiente numero di misure e il valore “vero” o convenzionale.

PRECISIONE

Accordo tra due o più misure replicate:

ripetibilità: nelle stesse condizioni analitiche

riproducibilità: cambiando analista, strumento, laboratorio.



da Ballati L. - La validazione dei metodi microbiologici: aspetti applicativi, controllo del processo analitico e valutazione dell'operatore.



Per la valutazione dell'esattezza:

- Confronto con un metodo analitico di ordine metrologico superiore
- Analisi di idonei materiali di riferimento certificati a diversi livelli di concentrazione
- Confronto con i valori attesi in studi collaborativi (circuiti interlaboratorio)
- Analisi di idonei campioni costruiti aggiungendo alla matrice quantità certificate di analita (Spike) a diversi livelli di concentrazione



Materiali di riferimento certificati

- Mancanza di Materiali di Riferimento Certificati per molte sostanze.
- Materiali di Riferimento Certificati con concentrazioni elevate che non danno informazioni sulle basse dosi.



COEFFICIENTE DI VARIAZIONE

Definito come il rapporto tra la deviazione standard e la media. L'uso di questo indice permette di valutare la variabilità della misura.

$$CV\% = \frac{S}{X} \times 100$$



LIMITE DI RILEVABILITA'

Concentrazione più bassa dell'analita che può essere apprezzata

- Valutazione visiva
- Rapporto segnale-rumore
- Deviazione standard e pendenza

$$LR = \frac{3.3 \sigma}{S}$$



LIMITE DI QUANTIFICAZIONE

Concentrazione più bassa dell'analita che può essere misurata con sufficiente accuratezza e precisione

- Valutazione visiva
- Rapporto segnale-rumore
- Deviazione standard e pendenza

$$LQ = \frac{10 \sigma}{S}$$



Limite di rivelabilità per il Pb

LOD

	Titolazione volumetrica	AAS (Fiamma)	AAS (Fornetto)	ICP-Massa
100 mg/L				
10 mg/L				
1 mg/L				
100 µg/L				
10 µg/L				
1 µg/L				
100 ng/L				
10 ng/L				
1 ng/L				
100 pg/L				
	1960-1970	1970-1980	1980-1990	1990-oggi



Qualità del dato: Incertezza di misura

L'incertezza di misura, quale parametro associato al risultato di una misurazione che ne caratterizza la dispersione dei valori ragionevolmente attribuibili al misurando, rappresenta una componente essenziale delle informazioni di misura.

La conoscenza di questo parametro è la vera e unica forma di certezza attribuibile ai risultati. Senza tale indicazione non è possibile verificare il rispetto di determinati limiti o confrontare fra loro risultati ottenuti in sedi diverse o in tempi diversi.



Incertezza della misurazione

I laboratori di prova devono avere e devono applicare delle procedure per stimare l'incertezza di misura. Quando si stima l'incertezza di misura, devono essere prese in considerazione, utilizzando appropriati metodi di analisi, tutte le componenti dell'incertezza che sono di rilievo in una data situazione.



BUONE PRATICHE OPERATIVE NELL'IGIENE DEL LAVORO

L'attendibilità del dato fornito dal laboratorio è legato non solo all'affidabilità del metodo analitico ma anche ad una corretta organizzazione e gestione del laboratorio attraverso il rispetto delle «buone pratiche»



BUONE PRATICHE OPERATIVE NELL'IGIENE DEL LAVORO

Essendo una disciplina in cui le matrici dei campioni sono tra le più disparate (filtri di diversa natura, adsorbenti specifici, liquidi biologici, campioni d'aria tale quali, ecc..) è necessario cercare di ridurre le possibili fonti di errore durante l'intero processo di ottenimento ed analisi del campione .



Documentazione

- Generale
- Istruzioni operative generiche
- Istruzioni operative specifiche



Documentazione generale

- registrazione della qualifica e aggiornamento del personale
- procedure di validazione interna
- registrazione delle riunioni



ISTRUZIONI GENERICHE

- taratura delle bilance
- taratura e controllo di termostati incubatori, stufe, muffole, frigoriferi, congelatori, ecc
- registro delle manutenzioni
- registrazione reagenti (data di arrivo, scadenza, quantità presente in laboratorio, posizione di stoccaggio)



ISTRUZIONI SPECIFICHE

- Strategie di campionamento;
- Determinazione della portata e velocità nei flussi convogliati.
- Registrazione numero e durata dei prelievi;
- Modalità di trasporto
- Criteri di accettabilità del campione
- Registrazione dell'analisi
- Conservazione o smaltimento dei campioni.



Controllo di qualità interno (IQC)

Procedure adottate per il controllo delle attività e dei risultati sì da decidere se i risultati stessi possono essere refertati.

L'ICQ verifica l'accuratezza del laboratorio con la misura dei materiali di riferimento e la precisione con l'analisi replicata di appropriati materiali.

n.b: in ogni serie di misure si dovrebbe dedicare all'ICQ almeno una determinazione con materiale di matrice simile a quella dei campioni da analizzare.



Partecipazione a controlli di qualità esterni

Verificare la performance analitica di un laboratorio attraverso la determinazione di analiti specifici su campioni incogniti inviati a più laboratori da enti in possesso dei requisiti di competenza descritti nella norma UNI EN 17043 o di riconosciuta autorevolezza.

Per questa procedura è fondamentale che i campioni siano di matrice simile a quella di routine, ed inoltre dotati di omogeneità e stabilità elevate.



Considerazioni

- Il laboratorio deve scegliere i metodi più accessibili (in termini di tempi e costi) considerando i requisiti di qualità necessari o fissati da norme nello specifico in cui si opera.
- Il perseguimento della QA va posta e riconosciuta come esigenza culturale e tecnica fondamentale in tutti gli ambiti scientifici, in particolare quando il dato analitico condiziona la classificazione di una sostanza o una attività come pericolosa per la salute.



Il miglioramento riguarda la ricerca della qualità nei servizi del laboratorio in toto, quindi:

- revisione critica dei dati
- confronto con eventuali antecedenti
- controllo incrociato fra referti diversi ma correlati dal punto di vista della operazione in esame

Queste operazioni dovrebbero essere routinarie prima che il risultato sia reso disponibile