

ALMA MATER STUDIORUM – UNIVERSITÀ DI BOLOGNA  
CAMPUS DI CESENA  
SCUOLA DI INGEGNERIA E ARCHITETTURA

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

**Integrazione dei flussi informativi  
nell'automazione del Laboratorio Analisi**

Elaborato in

INFORMATICA MEDICA E RETI DI TELEMEDICINA

Relatore

**Prof. Ing. Giovanni Arcuri**

Presentata da

**Antonella Berardi**

Sessione III

Anno Accademico 2013-2014



# Indice

<b>Introduzione .....</b>	<b>3</b>
<b>Capitolo 1: I dispositivi medici nel Laboratorio Analisi.....</b>	<b>7</b>
1. Introduzione.....	7
2. Le direttive europee nella certificazione del dispositivo medico .....	9
3. Il Software come Medico Dispositivo.....	16
Criteri di qualificazione del software come dispositivo medico.....	17
4. I dispositivi medici in vitro .....	24
5. Criteri di qualificazione del software per la diagnostica in vitro .....	29
Laboratory Information System (LIS) .....	29
Sistema esperto.....	31
<b>Capitolo 2: La necessità di integrare il LIS per assicurare l'interoperabilità in Sanità .....</b>	<b>35</b>
1. Introduzione.....	35
2. Sistemi di nomenclatura .....	36
3. Standard in uso in Laboratorio Analisi.....	41
4. Il ruolo di IHE .....	48
<b>Capitolo 3: Analisi di IHE Laboratory Technical Framework .....</b>	<b>55</b>
1. Introduzione.....	55
2. Laboratory Testing Workflow (LTW).....	57
3. Laboratory Device Automation (LDA).....	59
4. Laboratory Point of Care Testing (LPOCT).....	61
5. Laboratory Specimen Barcode Labeling (LBL).....	63
6. Laboratory Code Set Distribution (LCSD) .....	65
7. Sharing Laboratory Reports (XD-LAB).....	67

<b>Capitolo 4: Il ruolo dell'Information Technology nella gestione del flusso di lavoro del Laboratorio Analisi .....</b>	<b>69</b>
1. Introduzione.....	69
2. Le fasi del processo di analisi di Laboratorio.....	71
3. Appropriatazza in medicina di Laboratorio.....	77
4. Il progetto BLU .....	82
<b>Conclusioni .....</b>	<b>89</b>
<b>Bibliografia e Sitografia.....</b>	<b>91</b>
<b>Ringraziamenti .....</b>	<b>93</b>

## Introduzione

La presente tesi si pone l'obiettivo di evidenziare come l'integrazione tra il Sistema Informativo del Laboratorio Analisi e la comunità sanitaria sia necessaria per garantire elevati standard di sicurezza e per ottimizzare la gestione del flusso operativo.

In virtù della crescente importanza dell'impiego del software nel settore dei dispositivi medici, come software indipendente (stand-alone) oppure come software incorporato in un altro dispositivo medico, un requisito essenziale per il suo utilizzo è la validazione secondo lo stato dell'arte. La certificazione come dispositivo medico diviene in tal modo fonte di garanzia e di sicurezza per il suo impiego. Nella regolamentazione di tali dispositivi intervengono le direttive europee comunitarie, recepite dagli Stati Membri con la formulazione di testi di legge nazionali; al fine di facilitarne l'interpretazione e l'applicazione, nonché di guidare con metodologie comuni la qualificazione dei software sanitari come dispositivi medici, sono state sviluppate norme tecniche e linee guida. Il Sistema Informativo di Laboratorio (LIS), supportando il processo operativo dei dispositivi medico-diagnostici in vitro, necessita di una regolamentazione in tale direzione. Ad oggi, tuttavia, manca un'interpretazione univoca della normativa vigente.

Il workflow del Laboratorio Analisi, suddiviso in fasi preanalitica, analitica e postanalitica, ha beneficiato dell'introduzione di un sistema informatico in grado di gestire le richieste di esami dei pazienti e di processare e memorizzare le informazioni generate dalle apparecchiature presenti nel laboratorio. In base al livello di integrazione con i sistemi informatici ospedalieri, il Sistema Informativo di Laboratorio è in grado di gestire lo scambio di informazioni con il Centro Unico di Prenotazione (CUP), con l'*Hospital Information System* (HIS), con i sistemi dei singoli reparti ospedalieri, con la cartella clinica informatizzata del paziente (*Electronic Patient Record*, EPR) e con il fascicolo sanitario elettronico (*Personal Health Record*, EHR). La potenzialità di integrazione tra tali sistemi è stata agevolata dall'iniziativa internazionale IHE

(*Integrating the Healthcare Enterprise*), capace di promuovere l'uso di standard già definiti in ambito medico e di coordinarli in maniera performante e vantaggiosa allo scopo di adattarli allo scenario sanitario di interesse. L'adozione di tali linee guida, coniugate all'impiego di protocolli standard e all'utilizzo di semantiche univoche, diviene, dunque, garanzia di una completa integrazione in grado di uniformare lo scambio di dati e di informazioni. Il processo di standardizzazione rende inoltre complessivamente più economica la gestione di tali sistemi informativi, con notevoli vantaggi e benefici sull'attività clinica. Tali tecnologie, infatti, sono non solo irrinunciabili, ma anche un'opportunità per avviare processi di riorganizzazione e miglioramento delle prestazioni sanitarie.

Più di ogni altro scenario clinico, il Laboratorio Analisi si presta ad essere organizzato sfruttando un modello di gestione fortemente integrato. Le potenzialità ad esso connesse garantiscono un aumento di produttività, una riduzione degli errori di laboratorio e una maggior sicurezza sia per i professionisti sanitari che per l'intero processo analitico. Per l'importanza clinica affidata al dato di laboratorio, la sua diffusione deve avvenire in maniera veloce e sicura; ciò è possibile se il ritorno elettronico dei risultati al medico richiedente si avvale dello standard HL7, il cui utilizzo è promosso dal modello IHE. La presenza di un unico database sanitario contenente anagrafiche univoche, facilmente aggiornabili, riduce il rischio di errata identificazione del paziente e, in particolare, offre la possibilità di disporre dei risultati di esami precedenti, opportunità particolarmente utile nel delineare il quadro clinico di pazienti cronici. Tale vantaggio e molte altre strategie, in grado di migliorare la qualità dell'assistenza e dell'*outcome* clinico, permettono di definire il laboratorio clinico come "motore di appropriatezza".

Ad oggi la prospettiva internazionale maggiormente diffusa per gestire la realtà di laboratorio comporta la centralizzazione di un Laboratorio Analisi a cui afferiscono una serie di punti prelievo e centri di raccolta locali. Il modello *hub and spoke*, possibile solo se sostenuto da una rete altamente integrata, permette di concentrare la fase analitica e postanalitica nel laboratorio centrale, con vantaggi incomparabili in termini di produttività.

Nel *Capitolo 1* della tesi vengono esaminate le direttive europee riguardanti il processo di certificazione dei dispositivi medici e dei dispositivi medico-diagnostici in vitro. Viene posta l'attenzione sulla qualificazione del software come dispositivo medico, ricorrendo ai diagrammi decisionali proposti dalle due maggiori linee guida operanti in tale ambito. In riferimento al software per la diagnostica in vitro, vengono approfonditi il software stand-alone e il Sistema Informativo di Laboratorio (LIS), analizzandone le problematiche legate ad una loro univoca certificazione.

Nel *Capitolo 2* si affronta la questione dell'integrazione del LIS, analizzando l'impatto sull'ambiente sanitario e i vantaggi introdotti. In particolare vengono presentati i principali strumenti attraverso i quali è possibile realizzare tale progetto: i sistemi di nomenclatura per una standardizzazione terminologica, gli standard in uso in Laboratorio Analisi e il metodo di lavoro promosso da IHE per gestire la comunicazione tra dispositivi differenti.

Nel *Capitolo 3* sono esaminati i profili di integrazione contenuti nell'IHE Laboratory Technical Framework. Per ciascuno di essi vengono descritti il contesto di applicazione, gli attori coinvolti e le transazioni previste per realizzare la singola operazione, parte del flusso di lavoro complessivo.

Nel *Capitolo 4* viene affrontata la gestione del flusso di lavoro del Laboratorio Analisi analizzando i benefici apportati dall'introduzione dell'Information Technology. In particolar modo viene descritto il suo ruolo nel miglioramento dell'appropriatezza dell'esame di laboratorio e nella gestione e ottimizzazione delle fasi analitiche. Nella parte conclusiva del capitolo viene presentato il progetto BLU (Baggiovara Laboratorio Unificato), quale esempio di una realtà a regime per quanto riguarda l'alto grado di informatizzazione ed automazione.



# Capitolo 1: I dispositivi medici nel Laboratorio Analisi

## 1. Introduzione

Negli ultimi decenni il progresso scientifico e tecnologico ha rivalutato il significato del termine Dispositivo Medico (DM), il cui utilizzo è sempre più frequente nel panorama sanitario. Le leggi di riferimento sui DM sono comunitarie, ovvero il parlamento europeo detta le direttive e i comunicati che gli Stati Membri devono obbligatoriamente recepire, formulando dei testi di legge nel proprio statuto. Il Decreto Legislativo del 24 febbraio 1997, attuazione della Direttiva 93/42/CEE, ha introdotto per primo la definizione di dispositivo medico. Tale normativa è stata modificata negli anni con l'obiettivo di incrementare la sicurezza dei pazienti e degli utilizzatori, così da ridurre, quindi, il rischio che molte di queste apparecchiature comportano. Autorità responsabile della vigilanza sull'applicazione della specifica normativa è il Ministero della Salute, il quale classifica e valuta i dati riguardanti gli incidenti segnalati, comunicandoli al fabbricante del dispositivo; gli Stati Membri dell'Unione Europea hanno pertanto l'obbligo di registrare tutte le segnalazioni che coinvolgono i dispositivi medici. L'applicazione uniforme delle direttive comunitarie, inoltre, è assicurata dal rispetto della Linea Guida europea MEDDEV 2.12/1 rev.8, emanata nel gennaio 2013, in vigore da luglio 2013 ed elaborata con la partecipazione di tutti i soggetti interessati (Commissione Europea, Stati Membri, fabbricanti).

Al fine di regolamentare il settore dei dispositivi medici non sono presenti soltanto direttive e leggi nazionali, che in quanto tali devono essere rispettate obbligatoriamente, ma anche un insieme di norme tecniche (ISO, EN, CEI), documenti ufficiali, come ad esempio le linee guida, e procedure interne, stabilite dal costruttore, la cui attinenza, seppur non obbligatoria, è consigliata. Su ogni dispositivo medico commercializzato all'interno dello Spazio Economico Europeo, deve essere presente il marchio CE. Tale simbolo specifica la "Conformità Europea", e indica dunque che il dispositivo è

conforme alla regolamentazione prevista per il suo utilizzo. Nel caso specifico di software come dispositivo medico, la marcatura CE, oltre ad essere riportata nella manualistica, deve essere visualizzata accanto all'identificativo o insieme al nome commerciale.

Il software è stato considerato come classe indipendente di dispositivo medico attivo nella Direttiva 2007/47/CE del 5 settembre 2007, aggiornamento della Direttiva 93/42/CEE, a cui si applicano le stesse prescrizioni progettuali, di sicurezza e di valutazione del rischio proprie di un DM. La classificazione del software si basa sulla destinazione d'uso esplicitamente dichiarata dal costruttore. Vi sono software di supporto alle decisioni di professionisti sanitari che vengono riconosciuti dispositivi medici, al contrario di sistemi informativi che ricoprono un ruolo di supporto al processo di gestione del paziente, di memorizzazione e archiviazione dei dati, per i quali non vi è un' unica interpretazione sulla qualificazione come dispositivo medico.

Nell'ambito dei dispositivi medici in uso in Laboratorio Analisi, si inserisce la categoria dei dispositivi medici diagnostici in vitro (IVDMD), per i quali il flusso di lavoro è supportato dal Sistema Informativo di Laboratorio (LIS). La classe di dispositivi medici diagnostici in vitro risponde alla Direttiva 98/79/CEE, inserita nello statuto italiano con il Decreto Legislativo n.332 dell'8 settembre 2000, che ne definisce il campo di applicazione, i requisiti essenziali per l'immissione in commercio e messa in servizio, la dichiarazione CE di conformità e altre regolamentazioni specifiche per tali dispositivi. La certificazione del sistema informativo dipartimentale del Laboratorio Analisi è a tutt'oggi argomento di dibattito. Nonostante il funzionamento automatizzato del LIS corrisponda già alle caratteristiche tipiche di un dispositivo medico, la Direttiva 98/79/CEE non ha subito un aggiornamento che lo riguarda nello specifico; manca dunque una normativa univoca che sostenga tale certificazione.

## 2. Le direttive europee nella certificazione del dispositivo medico

La normativa di base con la quale si iniziò a regolamentare i dispositivi medici è la Direttiva 93/42/CEE, attuata in Italia con il Decreto Legislativo n.46 del 24 febbraio 1997, aggiornata dalla Direttiva del parlamento europeo e del consiglio 2007/47/CE del 5 settembre 2007 e recepita nello statuto italiano col Decreto Legislativo n.37 del 25 gennaio 2010. Quest'ultima direttiva va a modificare anche altre Direttive preesistenti come la 90/385/CEE relativa ai dispositivi medici impiantabili attivi e la 98/8/CE relativa all'immissione in commercio dei Biocidi. Prima di queste normative, il panorama europeo presentava standard disomogenei e spesso i dispositivi circolavano privi di regolamentazione. L'introduzione di tali documenti ha posto l'attenzione sui criteri da utilizzare nella progettazione e realizzazione dei dispositivi medici imponendo l'obbligo della marcatura CE per la commercializzazione all'interno dello Spazio Economico Europeo in base ad accordi commerciali tra i diversi paesi dell'Unione Europea.

Ai fini del D.Lgs. n.46 del 24 febbraio 1997 si definisce dispositivo medico «qualsiasi strumento, apparecchio, impianto, sostanza o altro prodotto, utilizzato da solo o in combinazione, compreso il software informatico impiegato per il corretto funzionamento e destinato dal fabbricante ad essere impiegato nell'uomo a scopo di:

- diagnosi, prevenzione, controllo, terapia o attenuazione di una malattia;
- diagnosi, controllo, terapia, attenuazione o compensazione di una ferita o di un handicap;
- studio, sostituzione o modifica dell'anatomia o di un processo fisiologico;
- intervento sul concepimento,

la cui azione principale voluta nel o sul corpo umano non sia conseguita con mezzi farmacologici né immunologici né mediante metabolismo, ma la cui funzione possa essere assistita da tali mezzi». [1]

Stabilito che un prodotto è definibile come dispositivo medico, è necessario assegnare allo stesso una classe di rischio secondo le regole riportate nell'allegato IX della direttiva sopra citata, tenendo conto dei potenziali rischi associati alla fabbricazione e utilizzo dei diversi dispositivi. In ordine di rischio crescente definiamo:

- classe I: include i dispositivi meno critici, quindi la maggior parte dei dispositivi non invasivi e non attivi. All'interno di questa classe si distinguono i dispositivi forniti allo stato sterile (classe Is) e dispositivi che svolgono una funzione di misura (classe Im);
- classe IIa: comprende i dispositivi a rischio medio, quali alcuni dispositivi non attivi, non invasivi o invasivi per uso a breve termine, e dispositivi attivi destinati a rilasciare energia al corpo umano interagendo però in maniera non pericolosa;
- classe IIb: racchiude i dispositivi a rischio medio/alto, tra cui dispositivi non attivi, specie invasivi destinati per uso a lungo termine, e dispositivi attivi che scambiano energia con il corpo umano in forma potenzialmente pericolosa se si tiene conto della natura, densità e parte del corpo in cui è applicata tale energia.
- classe III: include i dispositivi medici ad alto rischio, quali gran parte dei dispositivi impiantabili ed alcuni dispositivi invasivi di tipo chirurgico destinati specificamente al cuore, al sistema circolatorio centrale, o a venire in contatto diretto con il sistema nervoso centrale.

In tal modo, la direttiva fornisce, quindi, i criteri e le regole per classificare i dispositivi medici, mentre la Linea Guida MEDDEV 2.4/1 rev. 8 offre l'interpretazione di tali regole, riportando per ognuno degli esempi specifici.

I criteri e le regole di classificazione sono legati:

- dalla durata del contatto del dispositivo con il paziente (temporanea, breve termine, lungo termine);

- dall' invasività (dispositivi non invasivi, invasivi negli orifizi del corpo, invasivi chirurgici, impiantabili);
- dal tipo di funzionamento (dispositivo non attivo, dispositivo attivo terapeutico, dispositivo attivo diagnostico);
- dalla sede anatomica su cui incide il dispositivo (in particolare se interagisce con il sistema circolatorio e il sistema nervoso centrale).

La distinzione in classi di rischio permette di distinguere le procedure di valutazione della conformità da attuare per ciascuna categoria. Per i dispositivi di classe I, ad esclusione dei dispositivi con funzione di misura e di quelli destinati ad indagini cliniche, il fabbricante stesso, prima dell'immissione in commercio, redige in forma di autocertificazione la dichiarazione di conformità CE per ciascun dispositivo. Al contrario, per certificare dispositivi di classe di rischio superiore occorrono rigorosi controlli nelle fasi di progettazione e fabbricazione da parte di enti specifici denominati Organismi Notificati. L'iter di certificazione di tali dispositivi medici inizia con la presentazione, da parte del produttore, del fascicolo di progetto, del prototipo del dispositivo e dell'analisi di rischio (con un'assegnazione ipotetica di classe di appartenenza), all'ente certificatore,. Questo dossier tecnico include la documentazione relativa alla progettazione ed alla fabbricazione dei prodotti, alla gestione dei rischi estesa all'intero ciclo di vita, indicazioni sulle procedure relative alla sorveglianza nella fase successiva all'immissione in commercio (rintracciabilità, segnalazioni di incidenti e ritiro dal commercio), ed etichette e istruzioni per l'uso redatte nella lingua del Paese in cui è commercializzato il dispositivo. L'ente certificatore a sua volta verifica l'analisi di rischio e certifica il prodotto come DM, rilasciando la certificazione al fabbricante.

Nel caso di dispositivi impiantabili e per i dispositivi appartenenti alla classe di rischio III, la conferma del rispetto dei requisiti deve basarsi sui dati clinici. Le indagini cliniche hanno l'obiettivo di verificare le prestazioni del dispositivo in condizioni normali di utilizzazione e di stabilire eventuali effetti collaterali indesiderati valutando se rappresentano un effettivo rischio nel rispetto della sicurezza del paziente. In tal caso, per vendere i dispositivi nei paesi dell'Unione Europea, la marcatura CE deve essere corredata dal numero di

codice dell'Organismo Notificato responsabile dell' applicazione delle procedure di valutazione della conformità. La marcatura CE deve essere presente sulle istruzioni per l'uso e deve essere apposta sul dispositivo in maniera visibile, leggibile ed indelebile, secondo le proporzioni indicate nella Direttiva.

La normativa descritta finora indica dunque una serie di requisiti essenziali di sicurezza ed efficacia che i prodotti devono rispettare, ma non prescrive dettagli tecnici per il loro raggiungimento. Qualora disponibili, si tiene conto di norme tecniche specifiche (UNI, ISO, CEI). Se, invece, non è stata ancora formulata una norma tecnica a riguardo, il dispositivo può comunque essere certificato dispositivo medico, previa dimostrazione della sua sicurezza.

Il decreto di recepimento della Direttiva 2007/47/CE estende la valutazione clinica basata su dati clinici a tutte le classi di dispositivi medici. Tali dati clinici vengono forniti a supporto della dimostrazione di conformità del prodotto ai requisiti di sicurezza e performance, comprensivi di una valutazione clinica degli effetti collaterali e del rapporto rischi/benefici connessi all'utilizzo del dispositivo, ottenuta seguendo una procedura definita e metodologicamente valida. Qualora non si ritenga verificata tale conformità ai requisiti essenziali, occorre fornire un' idonea giustificazione di tale esclusione. La valutazione clinica e la relativa documentazione sono attivamente aggiornate dalla sorveglianza post-vendita. Dal punto di vista tecnico-scientifico gli strumenti di supporto sono sia le norme tecniche, sia le linee guida, che nascono dalla condivisione e discussione a livello comunitario di varie problematiche specifiche del settore biomedicale.

La norma tecnica UNI-EN-ISO 14155-1 del Novembre 2005 definisce le procedure utilizzabili per la conduzione e l'esecuzione delle indagini cliniche che riguardano i dispositivi medici. In particolare specifica i requisiti per proteggere i pazienti, assicurare la conduzione scientifica dell'indagine clinica e assistere sponsor, monitor, sperimentatori, comitati etici, autorità regolatorie ed organismi coinvolti nella valutazione della conformità dei dispositivi medici. La norma tecnica UNI-EN-ISO 14155-2 del dicembre 2004 specifica invece i requisiti per la preparazione del piano di valutazione clinica

(protocollo clinico), ed è destinata a fabbricanti e ricercatori impegnati nella progettazione e nella conduzione delle valutazioni cliniche.

Per quanto riguarda le linee guida, nel Dicembre 2009 è stata pubblicata la guida MEDDEV 2.7/1 rev.3 “*Clinical evaluation: a guide for manufacturers and notified bodies*”. Tale guida è il risultato di un lungo processo di consultazione delle varie parti interessate tra cui Autorità Competenti, Commissione Europea, Organismi Notificati, fabbricanti ed altri attori coinvolti ed è stata modificata tenendo conto degli aggiornamenti apportati alla Direttiva 2007/47/CE.

Tutti gli eventi avversi devono essere registrati ed immediatamente comunicati a tutte le Autorità competenti degli Stati dove è condotta l’indagine, mediante un modulo denominato “*SAE reporting form*”. La linea guida europea di riferimento è la MEDDEV 2.7/3 (dicembre 2010) “*Clinical investigations: serious adverse event reporting*”.

Oltre a riorganizzare la vigilanza post marketing e fissare quindi nuovi requisiti per i dati clinici e per la valutazione clinica, le altre novità introdotte dalla Direttiva 2007/47/CE riguardano per lo più l’aggiornamento della definizione stessa di dispositivo medico, includendo il software come classe indipendente di dispositivo. Inoltre la nuova direttiva pone maggiore attenzione al fascicolo tecnico ed alla fase di progettazione, introduce alcune modifiche alle regole di classificazione e puntualizza come applicare la normativa nel caso di specifici prodotti borderline medicinali/dispositivi medici.

### 3. Il Software come Medico Dispositivo

Lo sviluppo delle tecnologie nell'ambito medicale richiede un sempre maggiore impiego di interfacce evolute e fruibili tra medico e paziente; da qui la progettazione e lo sviluppo di software, integrati o meno in dispositivi medici, con finalità diagnostiche o terapeutiche, che diventano così una fondamentale componente di innovazione. La Direttiva 2007/47/CE, recepita dagli Stati Membri entro dicembre 2008 con effetto dal 2010, ha apportato modifiche alla precedente normativa riguardante i dispositivi medici. La principale novità introdotta è contenuta nella definizione stessa di dispositivo medico con l'inclusione del software medicale stand-alone o indipendente (in precedenza era previsto solamente quello utilizzato all'interno di dispositivi, per consentirne il funzionamento o il controllo).

Si definisce «dispositivo medico qualsiasi strumento, apparecchio, impianto, **software**, sostanza o altro prodotto, utilizzato da solo o in combinazione, compreso il software destinato dal fabbricante ad essere impiegato specificamente con finalità diagnostiche e/o terapeutiche e necessario al corretto funzionamento del dispositivo, destinato dal fabbricante ad essere impiegato sull'uomo a fini di:

- diagnosi, prevenzione, controllo, terapia o attenuazione di una malattia;
- diagnosi, controllo, terapia, attenuazione o compensazione di una ferita o di un handicap;
- studio, sostituzione o modifica dell'anatomia o di un processo fisiologico;
- intervento sul concepimento,

la cui azione principale voluta nel o sul corpo umano non sia conseguita con mezzi farmacologici né immunologici né mediante metabolismo, ma la cui funzione possa essere assistita da tali mezzi». [2]

Occorre chiarire che «un software è di per sé un dispositivo medico quando è specificamente destinato dal fabbricante ad essere impiegato per una o più delle finalità mediche stabilite nella definizione di dispositivo medico. Anche

se utilizzato in un contesto sanitario, il software generico non è un dispositivo medico».[2]

Per quanto riguarda la sua classificazione, la direttiva riporta nell'allegato IX la nuova definizione di dispositivo medico attivo: «dispositivo medico dipendente, per il suo funzionamento, da una fonte di energia elettrica o di altro tipo di energia, diversa da quella generata direttamente dal corpo umano o dalla gravità e che agisce convertendo tale energia. **Il software indipendente (stand-alone) è considerato un dispositivo medico attivo**».[2]

I software in ambito medico vengono suddivisi in tre categorie, distinte in virtù di regole di classificazione basate, si ricorda, sulla destinazione d'uso dei dispositivi:

- software medicale stand-alone, per il quale valgono le regole applicabili ai dispositivi medici attivi, riportati nell'allegato XI;
- software medicale da utilizzare in combinazione con altro dispositivo medico, per il quale le regole di classificazione devono applicarsi separatamente a ciascun dispositivo;
- software non medicale che rientra nella definizione di accessorio, il quale è classificato separatamente dal dispositivo con cui è impiegato. La direttiva definisce accessorio quel «prodotto che, pur non essendo un dispositivo, sia destinato in modo specifico dal fabbricante ad essere utilizzato con un dispositivo per consentirne l'utilizzazione prevista dal fabbricante stesso».[2]

Secondo la regola di applicazione 2.3 della Direttiva 2007/47/CE, «**il software destinato a far funzionare un dispositivo o ad influenzarne l'uso rientra automaticamente nella stessa classe del dispositivo**».[2]

Nel nuovo ruolo affidato al software, la direttiva propone un approccio di gestione, rivolto maggiormente ai produttori.

Nell'allegato I la direttiva aggiunge la seguente frase: «I dispositivi che contengono sistemi elettronici programmabili devono essere progettati in modo tale da garantire la riproducibilità, l'affidabilità e le prestazioni di questi sistemi conformemente all'uso cui sono destinati. **Per i dispositivi che incorporano un software medico o costituiscono in sé un software medico,**

**il software è convalidato secondo lo stato dell'arte, tenendo conto dei principi del ciclo di vita dello sviluppo, della gestione dei rischi, della validazione e della verifica».** [2]

L'utilizzo del software come dispositivo medico o come parte di esso introduce un livello di complessità maggiore. Il software può costituire fattore di rischio se inserito in un sistema di dispositivi interconnessi, sebbene sia innocuo quando isolato. La progettazione del software deve basarsi dunque su un processo che preveda la gestione del rischio e lo sviluppo di metodologie valide per tutto il ciclo di vita. Le informazioni inerenti le attività svolte sul software devono essere tenute per comprovare la sicurezza del dispositivo medico. Il produttore deve dimostrare che sono state utilizzate le procedure per il controllo documentale e la gestione delle configurazioni, controllando la combinazione tra le versioni di software e la piattaforma hardware, e che la metodologia di sviluppo utilizzata sia basata sul concetto di ciclo di vita. È bene infatti distinguere tra ciclo di vita di sviluppo del software e ciclo di vita di un software. Il primo è definito come il periodo di tempo che intercorre tra il concepimento di un prodotto e il momento in cui è pronto per la produzione. Sono presenti le fasi di requisiti, progettazione, programmazione, verifica e installazione. Per ciclo di vita del software, invece, si intende il periodo di tempo che intercorre tra il concepimento di un prodotto software e il momento in cui non è più disponibile per l'uso. Rispetto al caso descritto in precedenza, il ciclo di vita include le attività di utilizzo e manutenzione. In genere la gestione delle prime fasi è affidata al produttore, il quale ha il compito di rendere il suo prodotto compatibile con i principi alla base delle normative. Le fasi di utilizzo e manutenzione, invece, sono di competenza dell'organizzazione responsabile, la quale seguirà le indicazioni fornite dal produttore.

Quando il software cambia in relazione ad una precedente versione, o cambia la sua destinazione d'uso, o cambia la piattaforma sulla quale il software è stato installato, il produttore deve assicurarsi che:

- il prodotto sia ancora conforme ai requisiti essenziali;
- i cambiamenti siano stati documentati;

- i cambiamenti siano stati validati e approvati;
- sia compatibile con altri software e/o hardware;
- abbia verificato il mantenimento della medesima classe di rischio del prodotto;
- sia in grado di gestire correttamente ed avere evidenza di tutti i record legati alle versioni software prodotte.

Dunque sebbene il produttore abbia degli obblighi relativi allo sviluppo del software e alla gestione del rischio, la normativa si rivolge anche a coloro che si occuperanno dell'installazione, del collaudo e del mantenimento del software.

### Criteri di qualificazione del software come dispositivo medico

La normativa descritta introduce un approccio innovativo che necessita dunque di nuove indicazioni per chiarire i quesiti tecnici che l'applicazione di questi principi richiede. Su sollecitazione dell'Autorità competente italiana è stato dunque attivato un gruppo di lavoro comunitario che si occupa di sviluppare linee guida in proposito. L'obiettivo è quello di trasformare il bisogno di informazioni dell'operatore sanitario in quesiti a cui far seguito con risposte chiare, ottenute rispettando lo specifico caso clinico, tecnico e sanitario. Le linee guida servono dunque da ausilio, diventando dei sistemi di riferimento in sanità per definire e validare i processi e le procedure che diano garanzie agli utenti. Alcune di esse presentano le metodologie da utilizzare per affermare se un software, usato in un contesto sanitario, sia dispositivo medico o meno, in vista di un'integrazione di quest'ultimo nel flusso di lavoro. Vale la pena citare, a tal proposito, il documento MEDDEV 2.1/6 e la Linea Guida Svedese: nonostante la prima guida sia maggiormente utilizzata, dall'analisi delle due risulterà un diagramma decisionale molto simile per guidare alla qualificazione del software come dispositivo medico.

La Linea Guida MEDDEV 2.1/6 (gennaio 2012) "*Qualification and classification of stand-alone software*" definisce i criteri esclusivamente per il software stand-alone, non includendo il software incorporato nei dispositivi medici. Lo scopo del prodotto, stabilito da parte del fabbricante, è il fattore

discriminante per la qualificazione e classificazione dei dispositivi. Il software stand-alone viene impiegato in una gran varietà di usi medici: è in grado di controllare direttamente un apparecchio, ad esempio per il trattamento di radioterapia, può fornire informazioni decisionali con attivazione immediata, ad esempio per la misurazione della glicemia, o supporto ai professionisti del settore sanitario, ad esempio con l'ECG interpretativo. Non tutti i software utilizzati in ambito medico possono tuttavia essere qualificati come dispositivi medici. È pertanto necessario chiarire i criteri da applicare in questi casi. In Figura 1 è riportato il diagramma decisionale promosso dalla guida MEDDEV.

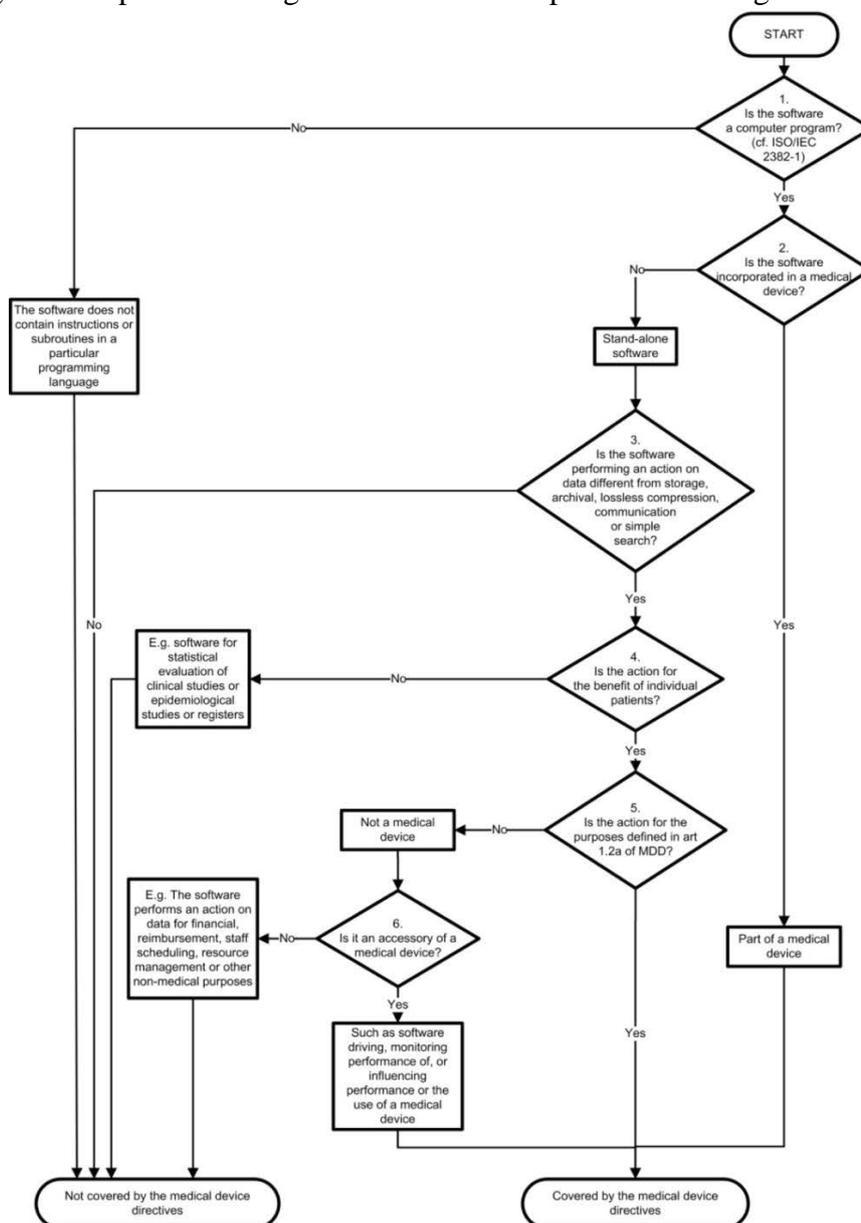


Figura 1 - Diagramma decisionale per assistere alla qualificazione dei software come dispositivi medici, secondo la Linea Guida MEDDEV. [3]

- Step 1: Se il software è un programma per computer, allora può essere un dispositivo medico e prosegue al Passo 2. Se il software non è un programma per computer, allora è un documento digitale e quindi non è un dispositivo medico.
- Step 2: Se il software è incorporato in un dispositivo medico, viene considerato parte di un dispositivo medico e dunque segue il processo di regolamentazione di tale dispositivo. Altrimenti se è definibile software stand-alone prosegue nel passo successivo.
- Step 3: Se il software non esegue un'azione sui dati diversa dalla memorizzazione, dall'archiviazione, dalla compressione *lossless*, allora non è un dispositivo medico. In caso contrario bisogna valutare le singole azioni eseguite dal software passando alla fase 4.
- Step 4: Se l'azione del software non è a beneficio del singolo paziente, allora non è dispositivo medico. È il caso di software per la valutazione statistica degli studi clinici. Se invece l'azione del software viene utilizzato per la valutazione dei dati clinici, per sostenere o influenzare le cure mediche fornite, può essere dispositivo medico.
- Step 5: Se il costruttore intende specificamente utilizzare il software con le finalità definite nell'articolo 1.2 della Direttiva 93/42/CEE allora il software è qualificato dispositivo medico, tuttavia se solo uno scopo destinato dal produttore risulta di natura non medica, come ad esempio la fatturazione o la gestione del personale, il software non è dispositivo medico.
- Step 6: Se il software è visto come accessorio di un dispositivo medico, ed è d'ausilio per l'uso di altri dispositivi medici, rientra nella Direttiva 93/42/CEE; altrimenti se esegue un'azione sui dati finanziari per il rimborso, o pianifica i turni del personale e gestisce le risorse non per scopi medici, non è qualificabile come dispositivo medico.

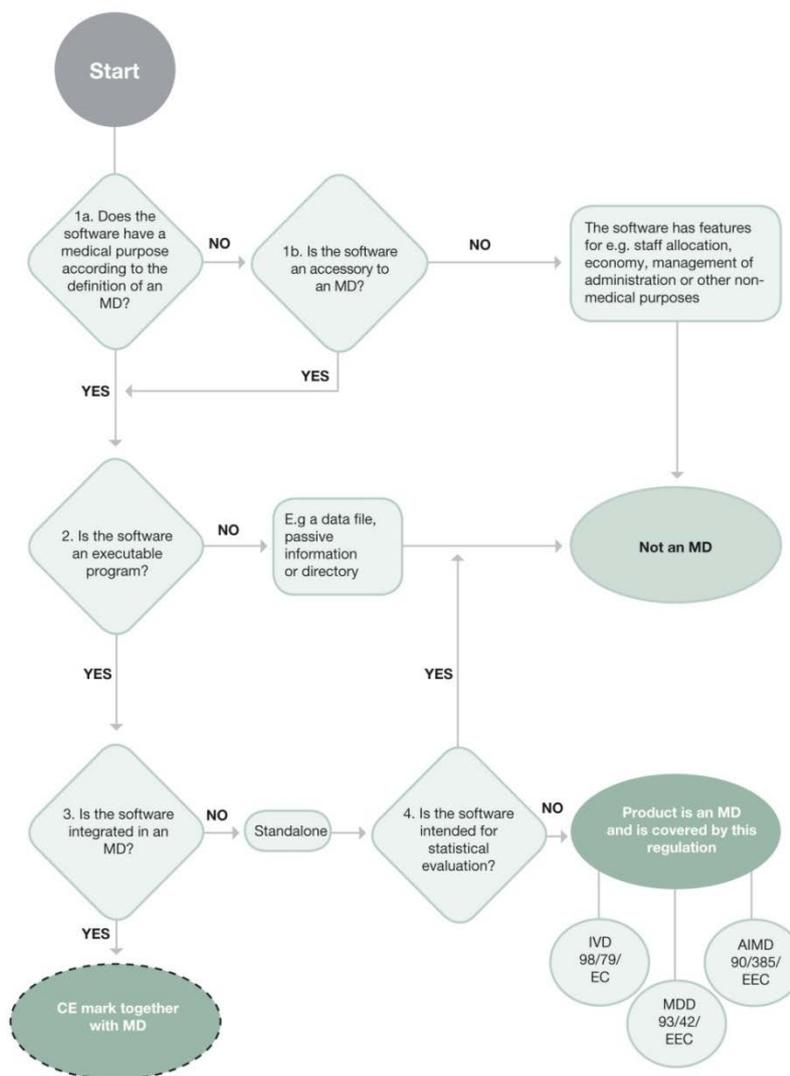
Il software, al fine di realizzare diverse funzionalità, è correlato da una serie di moduli, che possono essere a loro volta dispositivi medici o meno. Alcuni di

questi si occupano di raccogliere i dati amministrativi, archiviare la storia clinica dei pazienti, gestire il processo di fatturazione; ci sono poi moduli che interagiscono con il sistema di prescrizione dei farmaci e aiutano il personale sanitario nella congruenza di alcune decisioni. Bisogna dunque valutare se l'intero prodotto possa essere marcato CE anche se non tutte le applicazioni rispondono a scopi puramente medici. I moduli con scopi non medici non sono soggetti ad alcun requisito, mentre gli altri devono essere conformi alle direttive valide per i dispositivi medici, inclusa la marcatura CE. Il confine tra tali moduli deve essere chiaramente individuato dal produttore che deve gestire opportunamente le interfacce tra i diversi sistemi.

Un esempio di software utilizzato nel settore sanitario è il Sistema Informativo Ospedaliero, responsabile del processo di gestione del paziente; tipicamente si occupa dell'accettazione, della programmazione delle visite, della gestione del processo di fatturazione e altre attività che non lo qualificano strettamente come dispositivo medico. Tuttavia può essere dotato di moduli aggiuntivi, quali software di supporto alle decisioni che sono qualificati dispositivi medici. Il software ha lo scopo dunque di fornire aiuto ai professionisti sanitari per ciò che riguarda la diagnosi, il monitoraggio e il trattamento dei singoli pazienti. Sono strumenti informatici che includono database di conoscenze mediche con algoritmi contenenti i dati specifici del paziente. Ad esempio nella pianificazione del trattamento di radioterapia, calcolano la dose di radiazione ionizzante da applicare ad un determinato paziente; calcolano, stimano e modellano i posizionamenti chirurgici misurando i siti anatomici su cui si andrà ad operare; analizzano tracciati Holter ECG, immagini diagnostiche e permettono un monitoraggio comparativo di lungo termine di immagini memorizzate per diagnosi oncologiche.

La Linea Guida Svedese "*Medical Information Systems-guidance for qualification and classification of stand-alone software with a medical purpose*", invece, pur non essendo un documento ufficiale della Comunità Europea, è di particolare interesse poiché contiene un'ampia serie di esempi con dettagliate e strutturate argomentazioni. Lo scopo della guida è chiarire ai produttori e agli operatori sanitari i criteri per la qualificazione di un software

stand-alone come dispositivo medico, sulla base di definizioni e procedure descritte nelle direttive, senza l'aggiunta di nuovi requisiti. La chiave per qualificare il software è anche qui la destinazione d'uso assegnata dal fabbricante, che deve soddisfare la definizione di dispositivo medico stabilita dalle normative. Il prodotto inoltre deve avere le caratteristiche adeguate alla destinazione d'uso fissata, deve garantire la sicurezza del paziente, deve essere marcato CE e le sue prestazioni devono dimostrare lo scopo medico prefissato dal produttore. Il costruttore nella descrizione del prodotto deve menzionare il beneficio che il software può apportare al paziente, altrimenti la semplice destinazione d'uso non è sufficiente per concludere che il sistema è un dispositivo medico. In Figura 2 è riportato il diagramma di flusso per la qualificazione del software.



**Figura 2** - Diagramma decisionale per assistere alla qualificazione dei software come dispositivi medici, secondo la Linea Guida Svedese. [4]

- Step 1a: Il diagramma inizia con la distinzione del software in base allo scopo medico. Per verificare che la destinazione d'uso sia conforme alla definizione di dispositivo medico va analizzato l'articolo 1 della direttiva. All'interno di un'azienda sanitaria ci sono molteplici applicazioni software, ognuna con più scopi differenti. Alcuni software sono progettati per visualizzare informazioni mediche e apportare modifiche per scopi diagnostici; altri invece si occupano di pratiche amministrative, gestione del personale e delle risorse in magazzino, e di altre funzioni il cui scopo non è conforme alla normativa sui dispositivi medici.
- Step 1b: Qualora il primo step dia una risposta negativa e quindi il software non ha un proprio scopo medico che lo classifichi dispositivo medico, bisogna valutare se è considerabile come accessorio di un altro dispositivo medico, e quindi essere essenziale per il suo funzionamento. In caso affermativo, il software deve comunque soddisfare i requisiti per essere classificato dispositivo medico.
- Step 2: Se il software è un programma per computer, allora può essere un dispositivo medico, altrimenti viene considerato come un documento digitale e non rispecchia la definizione di dispositivo medico. Esempi tipici di documento digitale generati dai dispositivi medici sono le immagini biomedicali, le registrazioni digitali degli ECG e i risultati numerici di dati clinici. In tal caso bisogna valutare lo scopo espresso dal costruttore: se il software è utilizzato per la diagnosi o per il trattamento di cura dei pazienti, potrebbe soddisfare i requisiti necessari per considerarsi dispositivo medico.
- Step 3: Se il software è integrato in un dispositivo medico, allora non è definibile software stand-alone, ma deve essere considerato come parte della dotazione del dispositivo e deve quindi essere incluso nella procedura di verifica di quel prodotto.
- Step 4: Se il software ha utilizzi di tipo statistico riguardante studi clinici e epidemici, non può essere considerato dispositivo medico.

Infatti, nonostante tali database siano utilizzati come fonte di riferimento per scopi diagnostici, non sono destinati al trattamento di cura del singolo paziente.

Come già precisato nella Linea Guida MEDDEV, il software può essere composto da più moduli con funzionalità differenti. Il produttore, per stabilire la marcatura CE, può scegliere di definire il prodotto come l'insieme di componenti software diversi o suddividere i singoli moduli in base alla loro funzionalità. La Linea Guida Svedese offre dunque due possibilità.

- Soluzione di modulo

Una possibilità per il fabbricante è quella di escludere i componenti software con scopo generale o puramente amministrativi dal progetto, non includendoli dunque per la marcatura CE. I moduli con scopo medico devono essere sottoposti alle direttive in vigore per i dispositivi medici e devono essere marcati CE. Un modulo senza tale scopo ma necessario per il funzionamento di un altro prodotto definito dispositivo medico, viene considerato come accessorio e segue le normative specifiche per tale categoria. Il fabbricante deve definire delle delimitazioni e interfacce specifiche per i diversi moduli, considerandoli sufficientemente indipendenti rispetto al resto del sistema. Il rischio della divisione in moduli è la possibilità che non si consideri la valutazione del rischio del sistema complessivo, escludendo quella relativa ai moduli non medici che possono comunque avere un impatto rilevante sulla sicurezza e funzionalità del sistema combinato.

- Soluzione di sistema

Il fabbricante decide di marcare CE il software nel suo complesso, includendo dunque anche parti con funzioni puramente amministrative. Qualora esse costituiscano una parte minore del sistema, sarà più facile gestire il processo di valutazione del rischio.

La Linea Guida Svedese non raccomanda dunque una soluzione piuttosto che l'altra, bensì consiglia al progettista del sistema, produttore o professionista sanitario, di valutare la funzionalità clinica del singolo caso.

## 4. I dispositivi medici in vitro

Con la Direttiva 98/79/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 27 ottobre 1998, relativa ai dispositivi medico-diagnostici in vitro, sono stati introdotti a livello europeo i requisiti di norma comuni per uniformare il grado di sicurezza, la qualità e le prestazioni dei dispositivi medico-diagnostici in vitro. Tale direttiva è stata trasposta nell'ordinamento italiano con il D.Lgs. n.332 dell'8 settembre 2000, introducendo una profonda innovazione nel panorama nazionale: si è passati da un sistema autorizzativo-registrativo che prevedeva una regolamentazione solo per i kit per la diagnosi dell'epatite e dell'HIV, ad un sistema di certificazione e garanzia di qualità esteso a tutti i diagnostici in vitro. Per produrre un dispositivo conforme a tale normativa il fabbricante deve dimostrare che non solo il suo prodotto ma anche i processi di progettazione e fabbricazione rispettino i requisiti essenziali di sicurezza e salute dei pazienti e degli utilizzatori. È necessario inoltre minimizzare i rischi connessi con l'utilizzo del dispositivo, e assicurare l'inalterabilità delle caratteristiche e delle prestazioni in relazione all'utilizzo e in fase di trasporto e immagazzinamento.

Nell'articolo 1 della Direttiva 98/79/CE vengono riportate le definizioni di interesse nel settore dei diagnostici in vitro.

- Per dispositivo medico-diagnostico in vitro si intende «qualsiasi dispositivo medico composto da un reagente, da un prodotto reattivo, da un calibratore, da un materiale di controllo, da un kit, da uno strumento, da un apparecchio, un'attrezzatura o un sistema, utilizzato da solo o in combinazione, destinato dal fabbricante ad essere impiegato in vitro per l'esame di campioni provenienti dal corpo umano, inclusi sangue e tessuti donati, unicamente o principalmente allo scopo di fornire informazioni su uno stato fisiologico o patologico, o su una anomalia congenita, o informazioni che consentono la determinazione della sicurezza e della compatibilità con potenziali soggetti riceventi, o che consentono il controllo delle misure terapeutiche» [5].

- Si intendono per contenitori di campioni, «i dispositivi, del tipo sottovuoto o no, specificamente destinati dai fabbricanti a ricevere direttamente il campione proveniente dal corpo umano e a conservarlo ai fini di un esame diagnostico in vitro. I prodotti destinati ad usi generici di laboratorio non sono dispositivi medico-diagnostici in vitro a meno che, date le loro caratteristiche, siano specificamente destinati dal fabbricante ad esami diagnostici in vitro» [5];
- Si definisce dispositivo destinato alla valutazione delle prestazioni «qualsiasi dispositivo destinato dal fabbricante ad essere sottoposto ad uno o più studi di valutazione delle prestazioni in laboratori d'analisi chimico-cliniche e microbiologia o in altri ambienti appropriati al di fuori del sito di fabbricazione» [5].

I prodotti, quali bilance, centrifughe, provette, pipette, soluzioni e vetrini per microscopio, utilizzati all'interno dei laboratori per procedure generiche, non devono essere marcati CE in quanto il loro utilizzo non rientra nello scopo della direttiva. Nel caso in cui i suddetti prodotti, per le loro particolari caratteristiche, sono specificamente destinati dal fabbricante all'uso in esami diagnostici in vitro, sono considerati dispositivi medico-diagnostici in vitro a tutti gli effetti e devono quindi recare la marcatura CE.

Uno dei requisiti essenziali che deve soddisfare un dispositivo medico diagnostico in vitro, ai fini della sua immissione in commercio, riguarda la fase di etichettatura, processo di abbinamento delle etichette con il dispositivo. Le informazioni fornite dal fabbricante si traducono in indicazioni riportate in lingua italiana sulle etichette apposte sul dispositivo, sul flacone del componente (contenitore primario), e sulla scatola di una singola entità o di un insieme di componenti (contenitore esterno) e inserite nel manuale d'uso con le istruzioni per il corretto utilizzo dei dispositivi. Sull'etichetta devono essere presenti indicazioni che consentano il riconoscimento del dispositivo, termini che indichino lo stato microbiologico o il grado di pulizia prevista, l'uso del dispositivo, la data, se necessaria, entro cui il dispositivo deve essere utilizzato in sicurezza, ed eventuali altre avvertenze e/o precauzioni adeguate.

Nelle istruzioni per l'uso sono riportate in modo dettagliato tutte le informazioni necessarie all'utilizzatore (composizione del reagente e le condizioni di conservazione, il tipo di campione da utilizzare ed eventuali condizioni speciali di raccolta di pretrattamento e di conservazione con indicazioni relative alla preparazione del paziente). Sono descritti, inoltre, i metodi analitici, le prestazioni relative, le precauzioni da adottare nell'utilizzo del dispositivo e i provvedimenti da prendere nel caso di danneggiamento dell'imballaggio protettivo o di esposizione a condizioni ambientali non idonee.

I dispositivi medico-diagnostici in vitro possono essere divisi in quattro categorie:

- dispositivi medico-diagnostici in vitro appartenenti all'allegato II - elenco A che comprende i reagenti e i prodotti reattivi per la determinazione di alcuni gruppi sanguigni (sistema ABO, Rhesus-C, c, D, E, e, anti-Kell) e per la rilevazione di infezioni da HIV 1 e 2, HTLV I e II e da epatite B, C e D;
- dispositivi medico-diagnostici in vitro appartenenti all'allegato II - elenco B che comprende una grande varietà di reagenti e prodotti reattivi, compresi i materiali per la determinazione di certi gruppi sanguigni (anti-Duffy, anti-Kidd), degli anticorpi irregolari antieritrocitari, del marcatore tumorale PSA, dei gruppi tissutali DR, A, B, per la diagnosi della fenilchetonuria, per la diagnosi di infezioni da rosolia, toxoplasma, citomegalovirus, clamidia, e per la valutazione del rischio della trisomia 21. Sono inclusi in questo gruppo anche i test di autodiagnosi per la misurazione del glucosio nel sangue;
- dispositivi medico-diagnostici in vitro per test autodiagnostici, ovvero qualsiasi dispositivo predisposto dal fabbricante per essere usato da persone non esperte;
- tutti i dispositivi medico-diagnostici in vitro non compresi nell'allegato II e non destinati a test autodiagnostici. Questa classe include un grande numero di prodotti che non presentano un danno

diretto al paziente sia perché utilizzati da operatori professionali sia perché il risultato della analisi deve essere confermato da altri mezzi.

A seconda del livello di pericolosità del dispositivo il fabbricante può seguire vari iter procedurali per la valutazione di conformità ai fini dell'apposizione della marcatura CE. L'articolo 9 del D.Lgs. 332/2000 riporta per ciascuna tipologia di dispositivo medico-diagnostico in vitro gli allegati con le procedure da seguire.

L'attività di certificazione nell'ambito di una direttiva è svolta da Organismi Notificanti con competenze tecniche basate sui criteri stabiliti nelle direttive in vigore che valutano i requisiti essenziali e le procedure di conformità per ciascun prodotto da certificare. In Italia, attualmente, l'Istituto Superiore di Sanità è l'Organismo Notificato autorizzato ad espletare procedure di certificazione di dispositivi medico-diagnostici in vitro. La valutazione di conformità viene eseguita attraverso moduli di certificazione. I moduli base sono otto e riguardano la fase di progettazione, la fase di fabbricazione dei prodotti o entrambe, e rappresentano una precisa procedura nella quale vengono identificati gli obblighi per il fabbricante e per l'Organismo Notificato. Il fabbricante garantisce e dichiara che i prodotti soddisfano le disposizioni fissate dalla direttiva e predispone la documentazione tecnica (fascicolo tecnico) relativa ai dispositivi, in cui vi è la descrizione del prodotto, la documentazione del sistema di qualità, le informazioni di progetto del dispositivo, le informazioni sul metodo di fabbricazione, la corrispondenza tra i requisiti essenziali e i documenti nel dossier, i risultati dell'analisi dei rischi, i dati adeguati di valutazione delle prestazioni, le etichette e i manuali di istruzione, la descrizione del processo di sterilizzazione e i risultati degli studi di stabilità.

L'articolo 1 del decreto legislativo in esame fornisce una definizione per i dispositivi destinati alla valutazione delle prestazioni. Si tratta di dispositivi progettati e fabbricati per uso diagnostico che necessitano tuttavia di una fase ulteriore di controllo presso laboratori terzi diversi da quelli del fabbricante, prima di essere marcati CE e quindi immessi sul mercato. I dispositivi destinati alla valutazione delle prestazioni non recano, ai sensi dell'art. 15 del D.Lgs.

332/2000, la marcatura CE. L'etichetta di tali dispositivi non può presentare il simbolo "IVD" ma deve recare la seguente indicazione "destinato esclusivamente alla valutazione delle prestazioni".

Per valutazione delle prestazioni si intende lo studio delle prestazioni di un dispositivo, destinato ad essere un diagnostico in vitro, basato su dati disponibili dalla letteratura scientifica e/o su studi già condotti di valutazione delle prestazioni. Tale processo serve a verificare parametri, quali sensibilità analitica, sensibilità diagnostica, specificità analitica, specificità diagnostica, accuratezza, ripetibilità, riproducibilità, già accertate e dichiarate dal fabbricante, per testare il prodotto su un numero più elevato di campioni derivanti da soggetti normali e da pazienti affetti da determinate patologie e per migliorare i controlli statistici dei parametri di prestazione. Dimostrata la conformità del dispositivo ai requisiti di legge, il fabbricante potrà apporre la marcatura CE e il dispositivo potrà essere, dunque, commercializzato.

Con il decreto ministeriale del 22 settembre 2005, è stata approvata la prima classificazione nazionale dei dispositivi medici (CND), definita dalla Commissione Unica dei dispositivi medici (CUD), istituita con il compito di definire e aggiornare il repertorio dei dispositivi medici e di classificare tutti i prodotti in classi e sottoclassi specifiche. I dispositivi medico-diagnostici in vitro, pur rientrando tra i dispositivi medici, non erano compresi nella prima stesura della CND. Attualmente sono inseriti nella specifica categoria "W", e suddivisi nei seguenti gruppi:

- W01 per i Reagenti Diagnostici (codice 01 chimica clinica, 02 immunochimica, 03 ematologia/istologia/citologia, 04 microbiologia, 05 immunologia delle malattie infettive e 06 test genetici);
- W02 per la Strumentazione IVD;
- W05 per i Contenitori e i Dispositivi IVD di uso generale.

## 5. Criteri di qualificazione del software per la diagnostica in vitro

La norma italiana CEI C. 1134 “*Guida alla gestione del software e delle reti IT-medicali nel contesto sanitario Parte 1: Gestione del software*”, progetto in inchiesta pubblica fino al 31 ottobre 2014, si propone come una guida per la corretta identificazione, gestione e utilizzo dei software utilizzati in contesto sanitario. Si basa sia sulle normative vigenti, decreti legislativi che recepiscono le direttive europee, che sulle norme tecniche pubblicate dagli Enti di Normazione. In riferimento al software per la diagnostica in vitro, la norma distingue tra il software stand-alone, definito anche Sistema esperto, e il sistema informativo di laboratorio, LIS, che supporta il processo relativo ai dispositivi IVD. Si richiama l’attenzione sul fatto che la norma di riferimento non è definitiva, poiché sottoposta ad inchiesta pubblica, e come tale può subire modifiche.

### Laboratory Information System (LIS)

Il LIS è il sistema informativo dipartimentale del Laboratorio Analisi, costituito da una serie di moduli informatici integrati tra loro al fine di poter gestire il flusso del Laboratorio Analisi. Tale flusso include la fase di prenotazione e accettazione delle richieste, la gestione dei campioni, la fase analitica, la gestione della strumentazione, la validazione, il controllo di flusso e la fase postanalitica. Per alcune di queste funzioni, il LIS non avrebbe bisogno di essere certificato dispositivo medico, ma al giorno d’oggi ci sono prodotti software, che svolgono la funzione di LIS, che sono stati effettivamente certificati dispositivo medico. Tale quadro deriva dall’assenza di un’interpretazione unica della definizione di dispositivo medico applicata al LIS, dovuta principalmente al mancato aggiornamento della Direttiva 98/79/CEE sul versante dei dispositivi software. La necessità di certificazione

si presenta dal momento che questo software mette in comunicazione e dirige il lavoro di più dispositivi medici, e perciò va garantita una certa sicurezza nelle sue prestazioni, che la certificazione come dispositivo medico può assicurare a priori.

Analizzando quanto riportato dalle due linee guida già citate, e confrontando la classificazione nelle due versioni, appare chiara la necessità di una soluzione unica al problema in esame.

La Linea Guida MEDDEV 2.1/6 descrive il sistema informativo di laboratorio (LIS) e di lavoro Area Manager (WAM), come il supporto al processo di analisi dei campioni del paziente sino all'ottenimento dei risultati. Le principali funzioni svolte riguardano la fase preanalitica e l'organizzazione, ordinamento e distribuzione dei campioni di prova. Quindi il compito primario risiede nella gestione e nella validazione delle informazioni in ingresso fornite da analizzatori IVD collegati al sistema. Si occupa perciò di azioni di taratura, controllo di qualità e della scadenza dei prodotti, gestione delle informazioni di ritorno, come ad esempio definisce la necessità di ripetere l'analisi dei campioni. Queste funzionalità sono realizzate attraverso interconnessioni con i diversi strumenti analitici che permettono di eseguire la validazione tecnica e clinica. Terminato il processo post-analitico, il sistema comunica i risultati e fornisce le informazioni ai database esterni.

Le funzioni normalmente supportate dal LIS sono:

- organizzare le prove di laboratorio, i campioni, il processo di etichettatura e di ordinamento;
- effettuare la validazione tecnica e clinica, tramite gli strumenti di analisi;
- fornire i risultati o report di laboratorio su carta, fax o in formato elettronico, direttamente al richiedente la prestazione;
- interfacciare alcuni strumenti di analisi direttamente con i sistemi informativi ospedalieri, o con i sistemi di cartella clinica informatizzata.

In tale scenario, i sistemi informativi di laboratorio (LIS) e di lavoro Area Manager (WAM) non sono qualificati come dispositivi medici in quanto tali.

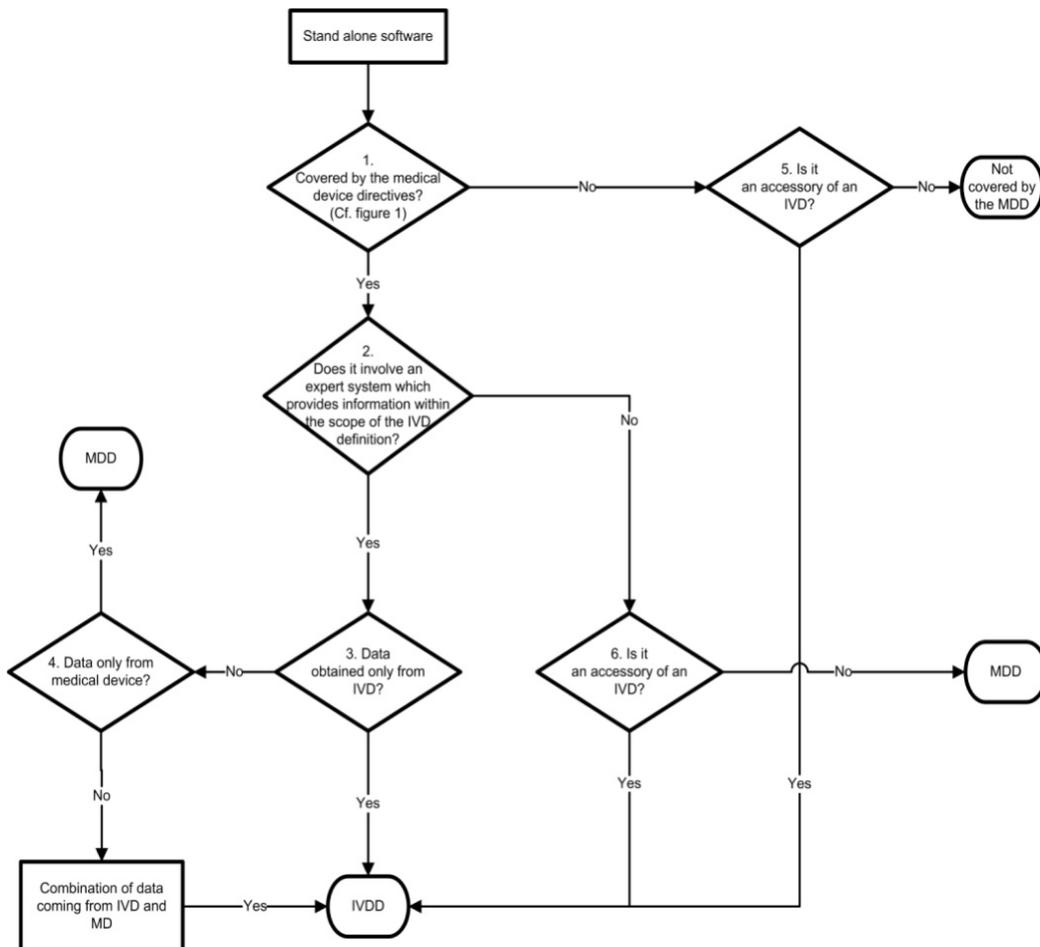
Tuttavia possono essere utilizzati insieme a moduli aggiuntivi che possono essere qualificati come dispositivi medici.

La Linea Guida Svedese indica il LIS e il WAM come i sistemi che supportano i processi IVD. Il loro compito principale è rappresentato dal processo analitico ma attraverso tali sistemi è possibile effettuare operazioni di validazione, controllo di qualità, interconnessione con gli altri strumenti analitici, che sono stati già esposti nella precedente analisi della guida. La Linea Guida Svedese riconosce la complessità di tali sistemi che quindi richiedono un notevole lavoro di configurazione, specialmente per il fatto che vengono influenzati da diversi fattori esterni, come gli aggiornamenti del sistema operativo. I rischi causati da un loro errato funzionamento possono rivelarsi critici per i pazienti: un ritardo della valutazione a causa di problemi di accesso al sistema, o una non corretta visualizzazione delle informazioni indurrebbe il professionista sanitario ad adottare misure errate. A differenza della guida MEDDEV, la Linea Guida Svedese riconosce il ruolo del LIS nel supportare la diagnosi e il trattamento di malattie e lesioni di un paziente: funzioni e scopi medici che rientrano nella direttiva sui dispositivi medici.

## Sistema esperto

Il software stand-alone che risponde alle definizioni di dispositivo medico ed è destinato dal fabbricante ad essere utilizzato con un dispositivo medico diagnostico in vitro rientra nell'ambito di applicazione della direttiva 98/79/CE, e deve essere trattato come un dispositivo diagnostico a sé stante. Un esempio di sistema esperto è un software che integra il genotipo di più geni per predire il rischio di sviluppare una malattia o una condizione medica, o un software che utilizza un algoritmo per caratterizzare la resistenza dei virus ai diversi farmaci, sulla base di una sequenza nucleotidica generata da saggi di genotipizzazione.

La Linea Guida MEDDEV 2.1/6 propone il diagramma mostrato in Figura 3 per facilitare la qualificazione del software stand-alone come dispositivo IVD.



*Figura 3 - Diagramma decisionale per assistere alla qualificazione dei software come dispositivi medico-diagnostici in vitro, secondo la Linea Guida MEDDEV. [3]*

- Step 1: Il diagramma inizia dalla verifica che il software sia riconosciuto dispositivo medico o meno. Si può far riferimento al diagramma della Linea Guida MEDDEV 2.1/6 analizzata in precedenza.  
Nel caso affermativo, si prosegue allo step 2, altrimenti al 5.
- Step 2: Nel caso in cui il software sia riconosciuto dispositivo medico, ci si chiede se potrebbe fornire informazioni nell'ambito della definizione di IVD, ad esempio sulla diagnosi, sulla previsione dei rischi di sviluppare una malattia, sulla previsione della

percentuale di efficienza o guasto, sull'identificazione della specie di batteri. Nel caso affermativo, si prosegue allo step 3, altrimenti al 6.

- Step 3: Nel caso in cui le informazioni fornite dal software si basino su dati ottenuti da soli dispositivi medici diagnostici in vitro, il software è un dispositivo medico IVD. Altrimenti si esegue lo step 4.
- Step 4: Se le informazioni fornite dal software si basano su dati ottenuti da soli dispositivi medici, il software è definito dispositivo medico. Se invece sono ottenuti da entrambe le tipologie di dispositivi, il software è un dispositivo medico IVD.
- Step 5: Se il software stand-alone non risponde ai requisiti della definizione di dispositivo medico, e non è un accessorio di un dispositivo IVD, allora non è riconosciuto come dispositivo medico. Se invece può operare come accessorio di un IVD, allora è classificato dispositivo medico IVD.
- Step 6: Se il software è dispositivo medico ma non fornisce informazioni nell'ambito della definizione di IVD, si analizza il suo ruolo di accessorio di un IVD. In caso affermativo si può definire dispositivo medico IVD, altrimenti la sua classificazione rimane quella di semplice dispositivo medico.

La guida MEDDEV 2.1/6 riporta poi altre indicazioni utili per la qualificazione descritta. Ad esempio un software indipendente destinato all'archiviazione dei risultati delle analisi effettuate su pazienti o che si occupa del trasferimento dei dati da un ambiente domestico ad un operatore sanitario, non costituisce un dispositivo IVD. Nello stesso modo, un software destinato a modificare la rappresentazione dei risultati forniti da un IVD non è considerato dispositivo medico IVD in quanto le azioni sul dato sono esclusivamente di tipo aritmetico, come ad esempio il calcolo della media, la conversione in unità di misura, il tracciamento di una curva dei risultati in funzione del tempo o il confronto del dato con i limiti di accettabilità definiti dall'utilizzatore.

Esempio di software qualificato come dispositivo medico diagnostico in vitro in base alla direttiva 98/79/CE è quello destinato alla valutazione del rischio di

trisomia 21. Tale software specificamente menzionato nell'allegato II della direttiva nell'elenco B, risponde ai requisiti previsti per tale valutazione.

Nel caso in cui il software sia richiesto per trasformare i dati originali, ottenuti da un IVD attraverso l'esame in vitro di campioni corporei, in dati comprensibili per l'utilizzatore, questo software va considerato un accessorio di un dispositivo IVD solo se è specificamente previsto per essere utilizzato insieme al dispositivo IVD in conformità con lo scopo designato. Un esempio è rappresentato dal software utilizzato per l'analisi e l'interpretazione dei risultati della densità ottica dei lettori ELISA, della distribuzione lineare o a macchia di segni sull'epidermide.

Infine va ricordato che se il software stand-alone è destinato ad essere utilizzato in combinazione con altri dispositivi o apparecchiature, bisogna garantire che l'intera combinazione sia sicura e che ciò non comprometta le prestazioni dei singoli dispositivi. Per questo la valutazione clinica del sistema complessivo deve essere eseguita per ciascuno dei dispositivi medici da cui si ottiene il dato.

## **Capitolo 2: La necessità di integrare il LIS per assicurare l'interoperabilità in Sanità**

### **1. Introduzione**

Le tecnologie biomediche sono ad oggi elementi irrinunciabili per la cura dei pazienti, favoriscono la qualità della diagnosi e della terapia, sono la maggiore fonte di dati sulla condizione del paziente e il loro stato influenza la sicurezza dello stesso. A queste si affiancano le tecnologie informatiche, sempre più sviluppate e diffuse, focalizzate nel ruolo di integrazione dei sistemi informativi sanitari. L'obiettivo di tali sistemi è dirigere le informazioni dei processi gestionali e clinici per ottimizzare le risorse impiegate, incrementare le modalità di comunicazione, e ridurre i costi. Il limite attuale delle aziende sanitarie e degli ospedali riguarda la presenza di molti software e hardware scarsamente connessi tra loro e incapaci di gestire la circolazione dei dati raccolti con gli altri reparti e col mondo esterno. Da qui l'esigenza di standardizzare, così da realizzare una completa integrazione.

In relazione al sistema informativo del laboratorio, i principali strumenti attraverso cui si può garantire l'interoperabilità in Sanità sono:

- l'adozione di linee guida tecniche (Technical Framework) per l'integrazione dei flussi informativi del laboratorio con i sistemi informativi sanitari (IHE);
- l'introduzione di protocolli standard come HL7;
- l'impiego di semantiche univoche per la codifica delle prestazioni (LOINC).

L'integrazione diviene necessaria nel momento in cui non è garantita l'uniformità dei dati e delle informazioni scambiate. Bisogna creare, dunque, degli standard comuni di formazione dei messaggi e condivisione di regole così da mantenere la dotazione hardware e software presente nelle strutture sanitarie, evitando modifiche poco pratiche e costose.

## 2. Sistemi di nomenclatura

Per facilitare l'interoperabilità e lo scambio di informazioni, nasce l'esigenza di standardizzare i sistemi di classificazione in ambito sanitario. Tale processo deve avvenire su più fronti: standardizzazione semantica dei sistemi informativi, affinché le informazioni siano strutturate nello stesso modo; standardizzazione sintattica del linguaggio utilizzato per lo scambio di informazioni; standardizzazione delle terminologie e delle codifiche, affinché non si usino termini diversi se sottintendono lo stesso significato. La standardizzazione terminologica, dunque, diventa necessaria per facilitare la comunicazione fra diversi soggetti nel settore sanitario, per garantire l'interoperabilità semantica all'interno del Fascicolo Sanitario Elettronico e per gestire al meglio l'inserimento dei dati nella scheda di dimissione ospedaliera (SDO), facilitando così il calcolo del DRG (*Diagnosis Related Group*).

Nel gennaio 2010 il Tavolo di lavoro permanente per la Sanità Elettronica (TSE) delle Regioni e delle Province Autonome del Dipartimento per la digitalizzazione della Pubblica Amministrazione e l'Innovazione – Presidenza del Consiglio dei Ministri, ha emanato gli *Standard tecnici per la creazione del Documento di Referto secondo lo standard HL7-CDA Rel. 2*, i quali prevedono l'utilizzo esclusivo di ICD9-CM per la codifica delle diagnosi di prescrizione e di LOINC per la codifica dei dati di laboratorio. Nonostante l'obbligo di utilizzare l'*International Classification of Diseases 9th Revision – Clinical Modification* (ICD9-CM) e i *Logical Observation Identifiers Names and Codes* (LOINC), il loro scarso impiego ha dimostrato che la complessità della strutturazione o la mancata traduzione italiana ne rendono difficoltoso l'utilizzo. Dall'analisi degli standard, ICD9-CM è risultato eccessivamente complesso nella struttura, mentre la problematica principale di LOINC è l'assenza della traduzione ufficiale in lingua italiana. La versione di ICD9-CM è stata successivamente arricchita e adattata al contesto medico italiano, integrando il lessico originario con ulteriori termini e relazioni semantiche con legami gerarchici, associativi e di equivalenza, e prende il nome di ICD9-CM *Plus*. Le valutazioni su questa nuova versione sono incoraggianti, anche se

persiste nei medici l'utilizzo di acronimi e abbreviazioni non presenti in ICD9-CM *Plus*. [6]

Per la codifica dei dati di laboratorio ad oggi non esiste uno standard di riferimento. I codici attualmente in uso sono basati su un sistema di classificazione costruito su motivazioni e criteri economici. Il Nomenclatore Tariffario Nazionale (D.M. 150 22 luglio 1996) ha stabilito, infatti, le tariffe di riferimento per le prestazioni erogabili all'interno del Sistema Sanitario Nazionale. Successivamente ciascuna regione ha adottato un proprio Nomenclatore Tariffario, introducendo nuove tipologie di analisi e di codifiche; inoltre, all'interno di ciascun laboratorio, sono stati adottati ulteriori sistemi di codifica che rispecchino maggiormente le specifiche esigenze funzionali. Risulta evidente la necessità di una codifica e descrizione unica, valida a livello nazionale, per garantire l'efficacia e l'efficienza dei percorsi terapeutici e delle procedure amministrative ad essi connesse. Il progetto di database LOINC rappresenta un primo passo verso la standardizzazione delle codifiche di settore di Laboratorio Analisi. L'obiettivo è quello di creare degli identificatori universali (nomi e codici), già utilizzati in ambito ASTM E1238HL7, CEN TC251 e DICOM, impiegati nei settori di informatica sanitaria, come il *Clinical Laboratory Information Management Systems* e il *Computer-Based Patient record Systems*. In particolare i codici LOINC vengono utilizzati nella messaggistica e permettono, dunque, lo scambio di dati clinici di laboratorio tra ambienti informatici eterogenei: ad ogni singolo record di LOINC, corrisponde un codice che può essere usato nei messaggi in HL7.

LOINC è stato sviluppato a partire dal 1994 dal Regenstrief Institute For Health Care (organizzazione di ricerca medica associata all'Università dell'Indiana) e dalla LOINC Committee. I codici LOINC, pubblicati nell'aprile del 1996, sono stati adottati ad oggi da più di 27.000 utenti in 158 paesi diversi e il suo sviluppo è ancora in piena crescita. I codici e la relativa documentazione LOINC sono stati tradotti in molte lingue e degli applicativi di ricerca permettono la ricerca multilingue; inoltre, per facilitare tale processo, il Regenstrief Institute For Health Care ha sviluppato un programma di nome RELMA.

Il campo di applicazione del database LOINC relativo alla parte di laboratorio include diversi settori specialistici: chimica clinica, monitoraggio terapeutico dei farmaci, tossicologia, ematologia, sierologia, banca del sangue, microbiologia, citologia, patologia chirurgica e l'area della fertilità. Inoltre, sono presenti codici per indicare segni vitali, indagini di emodinamica, tracciati ECG, ecografie ginecologiche, ecocardiogrammi cardiaci, imaging urologico, procedure quali la gastroscopia, dati sulla ventilazione polmonare, studi di radiologia, e altre osservazioni cliniche.

I codici LOINC sono costituiti da sei parti, che includono:

- *Component*, nome del componente o dell'analita misurato;
- *Kind of property*, tipo di proprietà osservata;
- *Time aspect*, intervallo di tempo durante il quale è stata effettuata l'indagine;
- *System*, tipo di campione su cui è stata effettuata la misurazione;
- *Scale type*, scala di misura utilizzata;
- *Method type*, procedura utilizzata per compiere l'osservazione.

Questi campi possono essere descritti formalmente con la seguente sintassi,

<component>:<kind of property>:<time aspect>:<system>:<scale>:<method>

dove il carattere “:” viene utilizzato per separare le varie parti del codice e ciascun campo può essere ulteriormente suddiviso seguendo le regole riportate nella manualistica di LOINC. Di seguito alcuni esempi:

Sodium:SCnc:Pt:Ser/Plas:Qn

Sodium:SRat:24H:Urine:Qn

Creatinine renal clearance:VRat:24H:Ur+Ser/Plas:Qn

Glucose^2H post 100 g glucose PO:MCnc:Pt:Ser/Plas:Qn

Gentamicin^trough:MCnc:Pt:Ser/Plas:Qn

Body temperature:Temp:8H^max:XXX:Qn

Chief complaint:Find:Pt:^Patient:Nar:Reported

Il campo *Component* può essere suddiviso ulteriormente in tre parti, separate dal simbolo “^”. La prima riguarda l'identificazione del nome principale

dell'analita, e comprende le relative sotto-classificazioni separate dal carattere “.”. La seconda contiene le informazioni necessarie per interpretare il dato nei test di tolleranza; le variabili che qualificano la misura vanno, infatti, distinte in base al fattore tempo (per questo la seconda sottoclasse ha una struttura che identifica l'intervallo di tempo o il tempo di ritardo). La terza sottoparte contiene la forma di regolazione o standardizzazione usata nei valori di misura. Il campo *Kind of property* specifica il tipo di proprietà della sostanza da analizzare, ad esempio la concentrazione di massa, il contenuto, l'attività catalitica, il conteggio di alcuni suoi componenti o la velocità, di interesse in indagini sulla *clearance* renale.

Il campo *Time Aspect* indica se la proprietà viene misurata istantaneamente o richiede un intervallo di tempo (in tal caso la grandezza va integrata nell'intervallo di tempo ottenendo una proprietà media). L'intervallo di tempo è utile per avere una quantificazione della frequenza dell'eliminazione di una sostanza in relazione alla massa o al volume.

Il campo *System* si compone di due parti: la prima indica il tipo di sistema analizzato, la seconda parte, opzionale e delimitata dal simbolo “^”, indica la fonte del sistema se non è il paziente stesso, ad esempio un feto, un'unità specifica di sangue, un donatore di midollo osseo, e così via. Col termine generale feto si include embrione, placenta e altri prodotti del concepimento. La prima parte del campo *System* include ad esempio siero, urine, sangue, liquido cerebrospinale e altri fluidi corporei. Il sistema di codifica ammette il record XXX ad indicare materiale sconosciuto o non specificato, a cui però possono associarsi diversi problemi. Per evitare un'errata identificazione o che lo stesso codice sia associato a campioni differenti, il sistema LOINC accetta l'indicazione XXX solo se accompagnato da una descrizione del campione.

Il campo *Type of Scale* specifica la scala di misura utilizzata. Ricordiamo, ad esempio, l'abbreviazione Qn (*Quantitative*) che identifica le scale che possono essere legate a grandezze fisiche attraverso un'equazione lineare; il record Ord (*Ordinal*) indica che le grandezze osservate hanno valori ben ordinati, come i test con valutazione *yes/no*; l'abbreviazione Nar (*Narrative*) riguarda le osservazioni rilevate come testo libero.

Il campo *Type of Method* specifica il metodo con cui è stata eseguita la prova. Tale indicazione deve essere presente solo quando la specificazione del metodo fornisce una distinzione tra i test che misurano lo stesso componente, ma che hanno un significato clinico diverso o sfruttano *range* di riferimento diversi. La distinzione dei metodi non è, però, una distinzione dello strumento usato in laboratorio, poiché spesso, per esigenze cliniche e di disponibilità delle apparecchiature, gli strumenti risultano intercambiabili. Per questo motivo, le informazioni sul metodo possono anche essere omesse. [7]

Nonostante ad oggi il database LOINC sembri essere lo strumento più valido per una standardizzazione delle codifiche dei dati di Laboratorio, l'inesistenza di una traduzione ufficiale in lingua italiana ne ostacola la piena adozione nel nostro Paese. È stato pertanto costituito un gruppo di lavoro denominato "LOINC Italia", che non si limita a definire la traduzione delle voci del database, bensì si propone di realizzare un ambiente software condiviso per la mappatura delle analisi effettuate da ogni laboratorio italiano direttamente verso i codici LOINC. A tal fine l'Unità di ricerca presso Terzi (URT) Sistemi di Indicizzazione e Classificazione ha appositamente creato un ambiente software condiviso denominato Italian LOINC Tool. Il software prevede tre livelli di accesso e diverse modalità di ricerca che facilitino le operazioni di mapping; la tipologia di associazione utilizzata è del tipo 1:n, ovvero ad ogni codice regionale possono corrispondere più analisi dello stesso laboratorio. In tal modo ogni laboratorio ha la possibilità di mappare gli esami verso i codici LOINC, che confluiranno poi nel database LOINC Italia. Un comitato di esperti valuterà le associazioni codice-denominazione e gestirà i casi dubbi, scegliendo la denominazione scientifica più appropriata. Infine il database LOINC Italia sarà inviato al *Regenstrief Institute* per la convalida. L'attività descritta ha, quindi, l'obiettivo di allineare l'Italia agli standard internazionali e di facilitare la comunicazione e lo scambio di dati in un panorama ancora frammentato. [6]

### 3. Standard in uso in Laboratorio Analisi

In un ambiente come quello sanitario vengono introdotti sempre più frequentemente dispositivi medici complessi. Per ridurre i costi, semplificare le interfacce e la comunicazione tra dispositivi di produttori differenti sono stati introdotti dei protocolli standard. Gli standard forniscono un linguaggio comune per lo scambio di dati e permettono di realizzare una maggiore integrazione, rendendo più economica la gestione complessiva del sistema a vantaggio dell'attività clinica e della salute del paziente.

L'iniziativa *Integrating the Healthcare Enterprise* (IHE), al fine di garantire che nella cura dei pazienti tutte le informazioni necessarie per le decisioni mediche siano sempre corrette e disponibili agli operatori sanitari, ha sviluppato dei documenti, chiamati Technical Framework, in cui definisce le specifiche implementazioni degli standard per raggiungere gli obiettivi di integrazione nella comunità sanitaria. Nel Laboratory Technical Framework sono indicati i profili di integrazione che compongono il flusso di lavoro e i casi d'uso cui si rivolgono i profili nello specifico contesto clinico. Nei profili IHE sono definite le informazioni che devono essere scambiate tra i sistemi e le azioni da effettuare alla ricezione di tali informazioni. Dunque, i profili descrivono precisamente come gli standard debbano essere utilizzati per trasmettere i dati da un'applicazione ad un'altra. Nello specifico del Laboratorio Analisi, la Figura 4 indica quali versioni di standard sono supportati da ciascun profilo del Laboratory Technical Framework.

<b>LAB TF profile</b>	<b>HL7</b>	<b>CLSI</b>
LTW – Laboratory Testing Workflow	2.5 & 2.5.1	
LDA – Laboratory Device Automation	2.5 & 2.5.1	
LBL – Laboratory Barcode Labeling	2.5 & 2.5.1	
LPOCT – Laboratory Point Of Care Testing	2.5	POCT1-A
LCSD – Laboratory Code Set Distribution	2.5 & 2.5.1	
XD-LAB – Sharing Laboratory Reports	CDA r2 in HL7 v3 normative edition	

*Figura 4 - Standard in uso nel profilo LAB TF. [8]*

HL7 (*Health Level 7*) è un'organizzazione fondata nel 1987 negli USA, ma diffusa ad oggi anche in tutta Europa. Il termine “*Level 7*” si riferisce al livello più alto del modello OSI (*Open System Interconnection*) che corrisponde all'interfaccia *Application-to-application*. HL7 è nata per soddisfare la maggior parte delle necessità di integrazioni in ambito medicale, proiettandosi anche al di fuori delle strutture sanitarie per applicazioni di telemedicina.

Gli ambiti di applicazione di HL7 sono:

- sviluppo di standard concettuali (RIM);
- sviluppo di standard documentali (CDA);
- sviluppo di standard applicativi (CCOW);
- sviluppo di standard di messaggistica (versione 2.x e 3.0).

La versione 2.x è lo standard maggiormente implementato per scambiare informazioni in ambito sanitario e gestisce circa 100 tipologie diverse di messaggi, per ognuno dei quali sono fornite indicazioni specifiche circa il tipo di messaggio, identificato da un codice di tre lettere (*segment identifier*), ed il tipo di evento che è in grado di dare l'avvio alla comunicazione, chiamato evento *trigger*. Un messaggio è costituito da una sequenza ordinata di segmenti separati dal carattere “|”. I segmenti, che possono essere obbligatori, opzionali o ripetibili, sono, invece, una collezione ordinata di *Data Element* separati tra di loro dal simbolo “^”. Per ciascuna transazione di IHE Laboratory Framework, che utilizza lo standard HL7 versione 2.5, sono riportati i tipi di messaggio e di eventi *trigger* possibili. In Figura 5 è mostrato un esempio di messaggio per la transazione LAB-4. Riportiamo, inoltre, in Figura 6, la sequenza di messaggi HL7 relativa all'invio di un nuovo Work Order all'Automation Manager da parte dell'Order Filler.

Transaction definition	Message type	Trigger event	Event type	HL-7 Ver2.5
Order Filler issues the new order (test request) (OF -> AM)	OML	Laboratory order message	O21/NW	Chapter 4
		Laboratory order for multiple orders related to a single specimen	O33/NW	
		Laboratory order for multiple orders related to a single container of a specimen	O35/NW	
Automation Manager responds to new order (AM -> OF)	ORL	General laboratory order response message to any OML	O22/OK O22/UA	
		Laboratory order response message to a multiple order related to single specimen OML	O34/OK O34/UA	
		Laboratory order response message to a single container of a specimen OML	O36/OK O36/UA	

Figura 5 - Transazione LAB-4 Work Order Management. [9]

### LAB-4 (OF → AM): Message “New order”

```
1915  A new work order is sent to the Automation Manager:
MSH|^~\&|OF|Cytology|AM|Automation|200310060825||OML^O33^OML_O33|10||T|2.5||||USA|EN
PID|1||6543210^^^Abbeville Hospital^PI||ILL^JOHN^^^^L||19810101|M
PVL|1|I|||||9998888
SPM|1||456^1^Cytology||BLD|||||P|||||200310060735|200310060821|||||1
1920  ORC|NW||555^Urology|||200310060710|^NURSE^JANET|||||Urology^^^^^FI^^UR01
TQ1|1|||||R
OBR|1||456^Cytology||85027^Hemogram and platelet count, automated^C4|
||||^COLLECT^JOHN||||^URO^^^^DR
ORC|NW||555^Urology|||200310060710|^NURSE^JANET|||||Urology^^^^^FI^^UR01
1925  TQ1|1|||||R
OBR|1||457^Cytology||85009^Differential WBC Count, buffy coat^C4|
||||^COLLECT^JOHN||||^URO^^^^DR

1930  Acknowledgement sent by the Automation Manager:
MSH|^~\&|AM|Automation|OF|Cytology|200310060826||ORL^O34^ORL_O34|301|T|2.5||||USA|EN
MSA|AA||10
PID|1||6543210^^^Abbeville Hospital^PI||ILL^JOHN^^^^L||19810101|M
1935  SPM|1||456^1^Cytology||BLD|||||P|||||200310060735|200310060821|||||1
ORC|OK||555^Urology|SC|||200310060710|^NURSE^JANET|||||
Urology^^^^^FI^^UR01
TQ1|1|||||R
OBR|1||456^Cytology||85027^Hemogram and platelet count, automated^C4|
||||^COLLECT^JOHN|S||||^URO^^^^DR
1940  ORC|OK||555^Urology|SC|||200310060710|^NURSE^JANET|||||
Urology^^^^^FI^^UR01
TQ1|1|||||R
OBR|1||457^Cytology||85009^Differential WBC Count, buffy coat^C4|
1945  |||^COLLECT^JOHN|S||||^URO^^^^DR
```

Figura 6 - Esempio di messaggio per la transazione LAB-4. [10]

I problemi relativi alla versione 2.x riguardano l'assenza di supporto esplicito per le nuove tecnologie come *object technology*, XML e *Web technology*, e l'assenza di supporto alle funzioni per la sicurezza. Inoltre, la comunicazione risulta estremamente flessibile poiché legata al riconoscimento degli eventi *trigger*. Per effettuare le integrazioni tra i vari sistemi informativi, i *gateway* HL7 effettuano un monitoraggio continuo dei database dei sistemi informativi da integrare, fino a riconoscere le informazioni necessarie a testimoniare che si è verificato un certo evento *trigger*. I *gateway*, dunque, se non ben programmati, non sono in grado di determinare il verificarsi di uno di questi eventi. La complessità nella programmazione è dovuta al fatto che bisogna specificare sia i messaggi da inviare che la natura informatica degli eventi a cui devono far seguito; inoltre, vanno previste procedure di riallineamento dei dati nel caso quelli inseriti risultino errati. Nei messaggi HL7 la comunicazione dei vari eventi clinici si basa sul riconoscimento di vocaboli, i quali possono riferirsi ad una delle seguenti tipologie di tabella di decodifica:

- tabella HL7 con un set di valori;

- tabella *user-defined* con i valori definiti dalle specificazioni locali di interfaccia;
- tabella *externally defined* con i valori che referenziano decodifiche controllate come SNOMED, ICD9, ICD10, LOINC.

Lo standard HL7-CDA (*Clinical Document Architecture di Health Level 7*) si occupa di importare ed esportare dati clinici strutturati da e verso le applicazioni esistenti in documenti autenticati e firmati. Con questo strumento l'integrazione dei dati viene implementata su uno schema XML, costituito da:

- un prologo che comprende una serie di dichiarazioni;
- un elemento detto radice, che a sua volta può avere degli attributi e contiene altri elementi secondo una struttura gerarchica ad albero rovesciato, risultando annidati l'uno dentro l'altro;
- eventuali commenti e istruzioni per l'elaborazione.

Un documento CDA rappresenta un oggetto di informazione completo che può contenere testo, immagine, suoni ed altri contenuti multimediali.

L'architettura CDA include le caratteristiche di:

- persistenza, per cui il documento esiste sempre in uno stato inalterato;
- amministrazione, per cui il documento è gestito da una persona, garante dell'integrità dell'informazione contenuta al suo interno;
- autenticazione, le informazioni risultano autenticate legalmente;
- totalità, infatti l'autenticazione si applica all'intero documento;
- leggibilità, si richiede che il documento sia facilmente leggibile.

Un documento XML costruito secondo lo standard CDA (XML-CDA) è costituito da una serie di elementi, alcuni obbligatori ed altri opzionali. Tra gli elementi obbligatori troviamo: *id*, *code*, *effectiveTime*, *author*, *custodian*, *recordTarget* e *component*. L'esigenza di elementi opzionali nasce dal fatto che la realtà ospedaliera offre una varietà di informazioni relative alla vita del documento, alla gestione della firma digitale, al percorso seguito dal documento tra le diverse strutture e alle diverse persone che interagiscono con

il documento. Per questo, all'interno del documento possono essere indicati dei tag che permettono la gestione di tali informazioni.

Nell'ambito del Laboratorio Analisi, riportiamo in Figura 6 un esempio di documento contenente le informazioni relative ai risultati di un singolo esame.

```
<entry>
  <Observation>
    <code code="COLTTC" codeSystem="2.16.840.1.113883.6.1"
codeSystemName="LOINC" displayName="Esame culturale tampone cutaneo"/>
    <effectiveTime value="20040226"/>
    <value xsi:type="PQ" value="4.80" unit="*10^3/_L"/>
    <interpretationCode code="anormal " displayName="*"/>
codeSystemName="EMSLabsResultato" displayName="3.1 - 5.6"/>
    <methodCode code="codiceMetodica" codeSystem="sistemaCodificaMetodica"
codeSystemName="NomeSistCodMetodica"/>
    <referenceRange>
      <referenceObservationRange>
        <value xsi:type="IVL_PQ">
          <low value="13.0"/>
          <high value="16.5"/>
        </value>
      </referenceObservationRange>
    </referenceRange>
    <performer>
      <assignedEntity>
        <id displayable="true" root="D4E8-4894-A007"
assigningAuthorityName="MSP" extension="chimica clinica - Ematologia - B-
Emocromo"/>
      </assignedEntity>
    </performer>
  </Observation>
</entry>
```

Figura 6 - Esempio di documento XML. [11]

Il secondo standard utilizzato nel IHE Laboratory Framework è il *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI), fondato nel 1968 negli USA. Ad oggi include circa 2000 organizzazioni, tra ospedali, laboratori, agenzie governative, società, industrie e start-up. Tale organizzazione offre standard e linee guida specifiche per le seguenti aree: automazione ed informatica, chimica clinica e tossicologia, immunologia, microbiologia, screening neonatale, sistemi di gestione qualità, medicina veterinaria e *Point of Care Testing*.

In quest'ultimo ambito si inserisce il profilo di integrazione di IHE LPOCT che oltre a basarsi sugli standard HL7, utilizza lo standard POCT1-A del CLSI.

Tutti i messaggi di DML, codificati in XML, presentano, dunque, una struttura gerarchica ad albero, e la sintassi di ciascun messaggio è definito dal *Document Type Definition*. In Figura 7 è riportato un esempio estratto da POCT1-A – Appendice B:

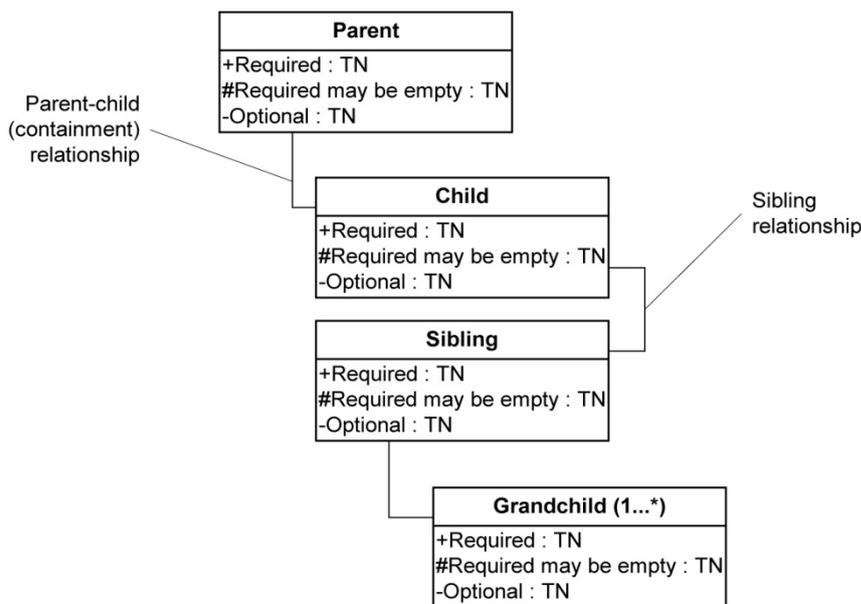


Figura 7 - Modello di messaggio POCT1-A. [9]

Ogni elemento rappresenta un oggetto. La cardinalità dell'oggetto è indicata all'interno del nome:

- (0...1) – zero o una istanza;
- (0...\*) – zero o più istanze;
- (1...\*) – una o più istanze;
- l'assenza di una notazione indica una e una sola istanza.

Ogni elemento XML è costituito da più componenti:

- se preceduti dal simbolo "+" sono obbligatori;
- se preceduti dal carattere "-" sono opzionali;
- se preceduti dal simbolo "#" sono necessari se disponibili, oppure potrebbe essere vuoto se il dato non è rilevante.

Le transazioni LAB-30 e LAB-31, presenti nel profilo di integrazione Laboratory Point of Care Testing, realizzano il controllo dell'identità del paziente. Queste operazioni avvengono tra due attori: il POCRG svolge il ruolo di Device mentre il POCDM quello dell'Observation. Di seguito riportiamo, in Figura 8, il primo messaggio della conversazione tra i due attori, chiamato "Hello Topic", che identifica il Device, il suo stato, il punto di accesso con l'indirizzo di rete e il numero della porta.

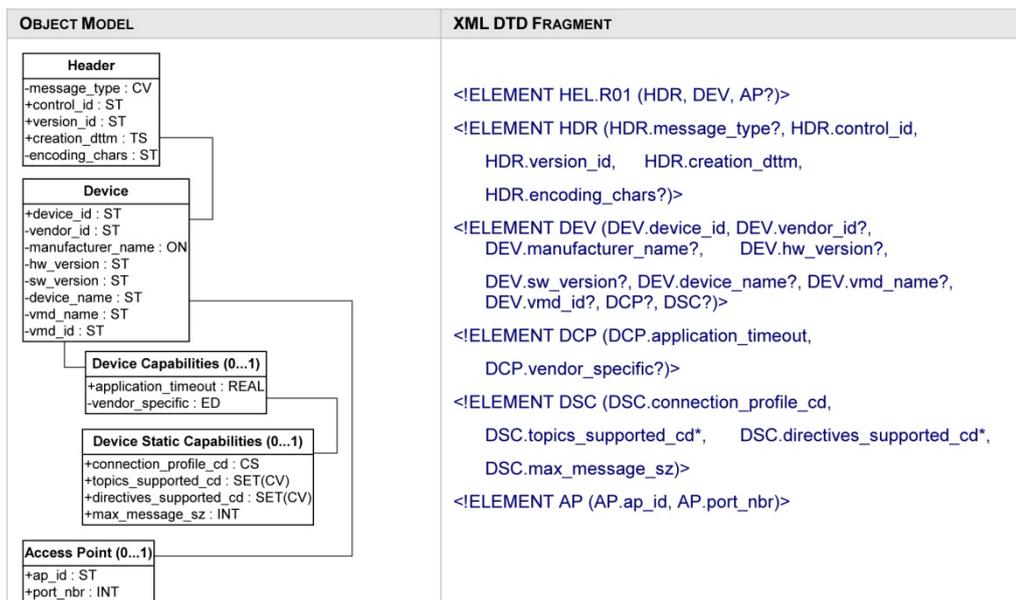


Figura 8 - Modello di messaggio "Hello" POCTI-A. [9]

## 4. Il ruolo di IHE

*Integrating the Healthcare Enterprise* (IHE) è un' iniziativa internazionale volta a sviluppare il concetto di integrazione dei sistemi informatici presenti nelle strutture sanitarie. L'approccio impiegato nella iniziativa di IHE è quello di sostenere l'uso di standard già esistenti (ad esempio, HL7, ASTM, DICOM, ISO, IETF, OASIS, CLSI e altri a seconda dei casi), piuttosto che definirne di nuovi. Gli obiettivi promossi da questo processo sono:

- velocizzare la quantità e la qualità delle integrazioni nel settore sanitario;
- favorire la comunicazione tra i vendor;
- dimostrare che l'integrazione è realizzabile basandosi sugli standard;
- incrementare l'efficacia e l'efficienza della pratica clinica;
- promuovere l'idea dello scambio di documenti clinici tra differenti applicazioni.

L'iniziativa realizza, dunque, un'adozione coordinata degli standard, partendo dai bisogni dei professionisti clinici, rivolgendosi direttamente ai vendor per la realizzazione delle diverse soluzioni, con la supervisione delle maggiori società scientifiche. Infatti, un team di esperti clinici e tecnici definiscono gli *use cases* critici in termini di condivisione delle informazioni. I tecnici poi creano le specifiche per realizzare gli *use cases*, valutando gli standard da inserire e le transazioni necessarie. Compito dell'industria è implementare tali specifiche, chiamate profili IHE, che verranno testati con prove di interoperabilità e di conformità su scenari clinici del mondo reale. Dopo aver realizzato un profilo di integrazione per le radiologie, l'intervento di IHE è oggi esteso ai vari macro-ambiti applicativi in cui si divide in lavoro in sanità, chiamati *clinical domains*. Per ciascuno di questi, nei Technical Framework vengono analizzati i possibili casi d'uso, fornendo soluzioni informatizzate che prevedano l'azione combinata di standard di comunicazione. Le informazioni contenute nei Technical Framework poggiano su tre concetti base: gli attori, le transazioni e i profili di integrazione.

Il dominio IHE di Laboratorio, fondato nel 2003, affronta la condivisione delle informazioni e il flusso di lavoro relativi ai test diagnostici in vitro nei laboratori clinici, nonché test al *Point of Care*. IHE Laboratory Framework gestisce il quadro tecnico di laboratorio specificando per ciascun profilo di integrazione il contesto applicativo, gli attori coinvolti e le transazioni previste. Gli attori IHE sono astrazioni del sistema informativo sanitario del mondo reale. Mentre alcune operazioni vengono tradizionalmente svolte da specifici prodotti (quali EPR, LIS, HIS), il quadro tecnico definito da IHE evita intenzionalmente di associare la funzione dell'attore al singolo prodotto. Gli attori coinvolti nel clinical domain di Laboratorio sono:

- **Order Placer** (OP), attore collegato all'ADT del Sistema Informativo Ospedaliero che genera la richiesta di prestazione sottoforma di Order o Order Group nei vari settori clinici del laboratorio. Generalmente l'Order Placer non è unico nella struttura sanitaria, specialmente se bisogna gestire i test effettuati nel *Point of Care*.
- **Order Filler** (OF), contenuto nel LIS col compito di ricevere le prenotazioni dall'Order Placer e gestire l'esecuzione al suo interno, raccoglie e controlla gli ordini, li può accettare o rifiutare e li invia a uno o più Automation Manager che eseguono poi la validazione clinica. Un Order Filler può ricevere gli ordini da più di un Order Placer all'interno di una struttura sanitaria: è il caso dei processi che supportano il *Point of Care*.
- **Automation Manager** (AM), attore incluso nel LIS che gestisce e coordina l'operato delle singole macchine della catena di analisi. Prevede l'integrazione e l'interfacciamento dei sistemi di trasporto automatizzati, di strumenti analitici e di apparecchiature del processo pre e postanalitico.
- **Analyzer**, strumento automatizzato che esegue dei test sui campioni biologici su richiesta dell'Automation Manager. Ogni richiesta inviata dall'AM agli analizzatori è chiamata AWOS (Analytical

Work Order Step). Lo strumento poi rimanda all'AM le osservazioni prodotte e eventuali altre comunicazioni o eventi correlati.

- **Pre/Post-Processor**, dispositivo che esegue le operazioni elementari sul campione biologico su richiesta dell'Automation Manager. Ciascuna richiesta prende il nome di SWOS (Specimen Work Order Step).
- **Order Results Tracker (ORT)**, attore, incluso nel LIS, col compito di raccogliere i risultati degli esami man mano che sono pronti e di tener traccia dell'avanzamento del flusso di lavoro.
- **Point of Care Data Manager (POCDM)**, controlla le informazioni ricevute dal relativo *Point of Care*, le memorizza e le inoltra all'Order Filler. Il POCDM sostiene, inoltre, la validazione tecnica dei risultati e controlla le attività del POCRG.
- **Point of Care Result Generator (POCRG)**, sistema che produce i risultati da misure automatiche e informa il POCDM dell'inizio di una serie di test fornendo informazioni utili relative al *Point of Care* in uso.
- **Label Broker (LB)**, riceve le istruzioni da un sistema chiamato Label Information Provider, realizza l'identificazione necessaria per le etichette, le consegna e notifica lo stato del processo.
- **Label Information Provider (LIP)**, solitamente raggruppato con l'OF o con l'OP, fornisce le informazioni sulle etichette da stampare relative a un Order o un Order Group.
- **Code Set Master**, attore responsabile del mantenimento di uno o più set di codici. Può essere un LIS, o un HIS. I set di codici possono essere inviati su un sistema centrale ogni volta che si è verificata una modifica.
- **Code Set Consumer**, sistema che riceve i set di codici dal Code Set Master e aggiorna le tabelle al suo interno per includere i set modificati.

- **Content Consumer**, applicazione responsabile per la visualizzazione, l'importazione, o ogni altra operazione richiesta dal Content Creator.
- **Content Creator**, applicazione responsabile della creazione di dati da trasmettere al Content Consumer. [8]

Uno dei primi compiti del LIS è quello di scomporre la richiesta di esami in una sequenza di operazioni base da compiere sulla provetta. IHE formalizza ciascuna operazione tenendo conto della modifica che man mano avviene sulla richiesta. È necessario dunque introdurre dei termini tecnici usati nel IHE Laboratory Framework:

- Order Group, insieme di richieste di esami prescritte per un paziente e caratterizzato dal Placer Group Number;
- Order, richiesta di esame o di un insieme di esami affini, caratterizzata dal Placer Order Number;
- Work Order, test o sequenza di test da eseguire sui campioni, caratterizzato dal Work Order Number. Normalmente l'Order Filler richiede il Work Order all'Automation Manager;
- Work Order Step (WOS), singola operazione atomica eseguita dal Laboratory Device che viene gestita dall'Automation Manager.

Le transazioni sono, invece, gli scambi di informazioni tra attori, che avvengono utilizzando messaggistiche basate su standard specifici. Ciascuna transazione è effettuata sfruttando uno specifico standard di cui IHE fornisce le linee guida.

Le transazioni rappresentano gli elementi chiave per realizzare l'interoperabilità, in quanto, attraverso lo scambio di messaggi, permettono la comunicazione tra più attori. IHE offre per ciascuna transazione la descrizione e lo scopo, gli attori coinvolti e il loro ruolo nelle operazioni possibili, gli standard da utilizzare per le specifiche operazioni, indicando capitoli o sezioni presenti in letteratura da usare come riferimento, il diagramma di interazione rappresentato nel linguaggio grafico UML e la definizione del messaggio da scambiare, incluso l'evento *trigger* di attivazione, la semantica specifica e le

azioni che il messaggio innesca nel ricevitore. Le transazioni fornite da IHE per gestire il flusso di lavoro del Laboratorio sono:

- **Placer Order Management [LAB-1]**, transazione che permette lo scambio dall'Order Placer all'Order Filler dei messaggi necessari per gestire il ciclo di vita di un Order Group o di un singolo Order. Il ruolo dell'Order Placer consiste nel creare gli ordini, aggiornarli, annullarli, ricevere l'accettazione o il rifiuto da parte dell'Order Filler. Quest'ultimo, invece, riceve gli ordini, controlla i campioni necessari, notifica all'altro attore l'accettazione o il rifiuto dell'ordine e i cambiamenti di stato del processo ("scheduled", "started", "cancelled", "completed").
- **Filler Order Management [LAB-2]**, transazione utilizzata dall'Order Filler per informare l'Order Placer che è stato generato un nuovo Order isolato o integrato in un Order Group già esistente. Con questa operazione l'attore Order Filler chiede all'Order Placer di assegnare un Placer Order Number al nuovo ordine e se l'operazione è stata accettata, riceve da questo il numero corrispondente.
- **Order Results Management [LAB-3]**, operazione che trasferisce i risultati delle prove richieste in un Order dall'Order Filler all'Order Results Tracker. L'Order Filler notifica l'arrivo del campione, l'acquisizione dei risultati validati tecnicamente, o validati clinicamente, la modifica o la cancellazione dei risultati, fornendo un set completo ordinato dei risultati relativi al singolo Order o all'Order Group.
- **Work Order Management [LAB-4]**, transazione utilizzata se l'Order Filler comunica all'Automation Manager l'arrivo di un nuovo ordine. L'obiettivo di questa operazione è quello di distribuire il lavoro all'Automation Manager, e informarlo di eventuali aggiornamenti sul Work Order. Tale operazione consente infatti di annullare e/o modificare ordini precedenti e inviarne di nuovi. L'Automation Manager gestisce la pre-elaborazione, l'analisi e la post-elaborazione dell'ordine.

- **Test Results Management [LAB-5]**, transazione utilizzata quando l'Automation Manager trasmette i risultati dei test validati tecnicamente all'Order Filler.
- **WOS Download [LAB-21]**, operazione utilizzata per scaricare un Work Order Step dall'Automation Manager all' Analyzer o Pre/Post-processor, che lavorano in modalità “download” secondo un metodo “push”. Permette all'Automation Manager di emettere un nuovo WOS, modificarlo o cancellarlo.
- **WOS Query [LAB-22]**, operazione utilizzata tra l'Automation Manager e il Laboratory Device che lavora in modalità “query” secondo un metodo di “pull”. Permette all'Automation Manager di emettere un nuovo WOS agli analizzatori, cancellare o modificare uno esistente già inviato. Questa transazione è utilizzata dal Laboratory Device per interrogare l'Automation Manager sul WOS relativo al modello e riceve un WOS come risposta.
- **AWOS Status Change [LAB-23]**, transazione utilizzata dagli Analyzer per inviare i risultati dei test all'Automation Manager e segnalare lo stato di un AWOS (come “specimen arrived”, “first run failed”, “second run started”, “AWOS complete”).
- **SWOS (Specimen Work Order Step) Status Change [LAB-26]**, transazione utilizzata quando il Pre/Post-Processor trasmette i risultati di un processo all'Automation Manager. I messaggi scambiati tra i due attori includono le segnalazione dei cambiamenti di stato del SWOS (come “SWOS complete”, “specimen arrived”, “SWOS failed”).
- **Initiates Point of Care testing for a patient specimen [LAB-30]**, operazione effettuata su una POCRG costantemente collegata. Tale attore invia al POCDM un messaggio contenente il proprio ID, l'ID dell'unità di cura, del richiedente l'ordine, dell'operatore e del paziente (chiamato QC ID), insieme ad informazioni relative al test da eseguire. Il ruolo del POCRG è di informare il POCDM che sta iniziando una nuova serie di test e fornisce le informazioni utili, poi

attende che venga riconosciuta l'identità del paziente e la visualizza nell'interfaccia utente. Il POCDM controlla le informazioni ricevute cercando i dati del paziente relativo allo specifico identificatore, e invia al POCRG il nome del paziente o l'errore presente (per esempio "Patient unknown"). Lo scopo di questa operazione è quello di realizzare un controllo in tempo reale dell'identità del paziente per evitare eventuali errori di digitazione.

- **POCT observations produced. [LAB-31]**, operazione con cui il POCRG invia una serie di osservazioni al POCDM. Il POCDM, dopo aver controllato il contenuto, se è accettabile memorizza i risultati per poi informare il POCRG, altrimenti rifiuta inviando un riconoscimento negativo, che il POCRG mostrerà all'utente.
- **POCT observations accepted. [LAB-32]**, operazione con cui il POCDM invia il set completo di informazioni sul paziente all'Order Filler. Quest'ultimo, ricevute le informazioni a seconda dell'evento *trigger*, genera un nuovo ordine e invia al POCDM il numero dell'ordine così da memorizzarlo al suo interno.
- **Laboratory Code Set Management [LAB-51]**, transazione utilizzata dal Code Set Master per distribuire il set di codici al Code Set Consumer. Questa operazione avviene ogni qual volta si verifica una modifica nell'organizzazione del laboratorio, ad esempio per aggiunta o rimozione di uno strumento.
- **Label Delivery Request [LAB-61]**, transazione utilizzata dal Label Information Provider per l'invio delle istruzioni di consegna dell'etichetta al Label Broker. Questi messaggi includono informazioni sui pazienti e sul campione.
- **Query for Label Delivery Instruction [LAB-62]**, transazione utilizzata dal Broker Label per inviare una *query* al Label Information Provider al fine di ottenere le istruzioni per l'etichetta relativa ai test di laboratorio per un paziente. Il Label Information Provider risponderà con le specifiche informazioni. [8]

# Capitolo 3: Analisi di IHE Laboratory Technical Framework

## 1. Introduzione

Gli scenari applicativi di ciascun dominio di interesse valutato da IHE vengono racchiusi in profili di integrazione. Per ogni profilo, all'interno del corrispondente Technical Framework, sono descritti il contesto di applicazione, gli attori e le transazioni rappresentative che descrivono l'intero flusso di lavoro. I profili di integrazione definiscono, quindi, un insieme di casi reali al fine di portare al termine l'operazione complessiva. Vengono utilizzati dei diagrammi di interazione (UML) per rappresentare per via grafica il *workflow*, mettendo in mostra gli attori e le transazioni coinvolte. Per gestire il problema dell'interoperabilità, i profili descrivono come utilizzare gli standard per trasmettere i dati da un'applicazione ad un'altra all'interno di uno scenario clinico. La Figura 9 mostra i profili di integrazione del Laboratory Technical Framework utilizzati all'interno delle istituzioni sanitarie, e mette in luce le interdipendenze esistenti tra i vari profili del Laboratory Technical Framework (LAB TF), e le dipendenze con i profili di integrazione dell'IT Infrastructure Technical Framework (ITI TF).

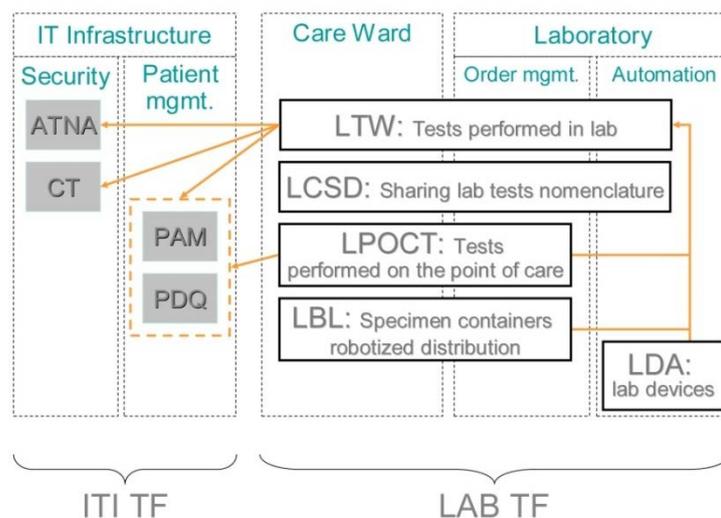
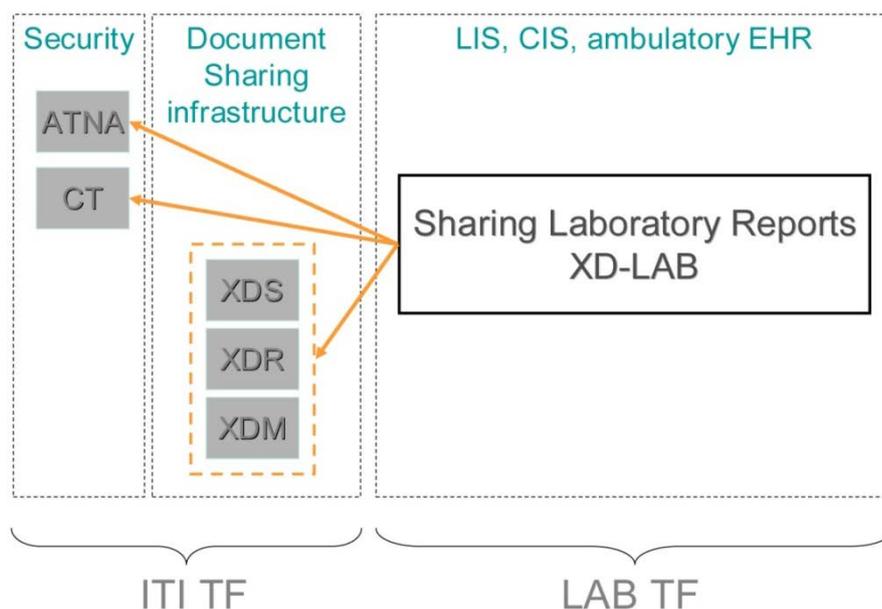


Figura 9 - Interazione tra i profili di integrazione del LAB TF con gli altri domini IHE. [8]

I profili LDA, LBL, LPOCT risultano articolati sul profilo LTW, che a sua volta sfrutta i profili ATNA (Audit Trail and Node Authentication) e CT (Consistent Time) dall'ITI TF per garantire la sicurezza delle proprie transazioni. I profili LTW e LPOCT, inoltre, sfruttano i profili PAM (Patient Administration & Movements) e PDQ (Patient Demographics Query) per ottenere le informazioni sui pazienti.

Il Laboratory Technical Framework offre un ulteriore profilo XD-LAB che consente di inserire i risultati di laboratorio in un documento elettronico che risulti una risorsa condivisa. Nella Figura 10 si può osservare come tale documento sfrutti i profili XDS (Cross-Enterprise Document Sharing), XDM (Cross-Enterprise Document Media Interchange) e XDR (Cross-Enterprise Document Reliable Interchange) dell' IT Infrastructure Technical Framework. Per la sicurezza della condivisione del documento si sfruttano i profili ATNA e CT già citati.



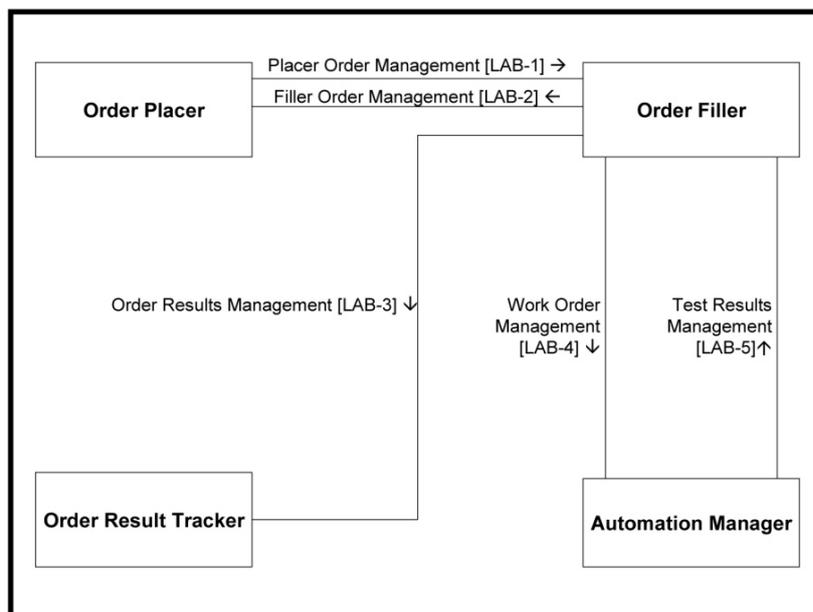
*Figura 10 - Rapporto tra il profilo di integrazione XD-LAB con l'ITI TF. [8]*

Oltre ai sei profili che saranno approfonditi nel resto del capitolo, vale la pena ricordarne due in fase di prova, Laboratory Analytical Workflow (LAW) e Inter-Laboratory Workflow (ILW). Prima dell'approvazione del testo finale, sarà ancora possibile apportare loro delle modifiche; per tale motivo, questi profili vengono testati nell'IHE Connectathons.

## 2. Laboratory Testing Workflow (LTW)

Il profilo di integrazione Laboratory Testing Workflow prevede l'integrazione dei dati clinici all'interno di un istituto di assistenza sanitaria. Si riferisce al flusso di lavoro relativo ai test effettuati all'interno del laboratorio clinico, gestisce gli ordini identificati e gli ordini sconosciuti, relativi a pazienti identificati, non identificati o erroneamente identificati. Il profilo prevede una serie di operazioni che permettono di monitorare la raccolta dei campioni, gestire le informazioni del paziente, accettare o rifiutare i campioni e fornire i risultati delle analisi in ciascuna fase di validazione. Il profilo descritto sostituisce due profili obsoleti, LSWF (Laboratory Scheduled Workflow) e LIR (Laboratory Information Reconciliation).

La Figura 11 mostra gli attori direttamente coinvolti nel profilo descritto e le transazioni previste tra di loro.



*Figura 11 - Diagramma degli attori del profilo LTW. [8]*

In relazione al diverso scenario iniziale, sono previsti tre casi d'uso.

Nei primi due il medico di reparto richiede una serie di esami di laboratorio per un paziente. L'Order Group o il singolo Order viene creato all'interno dell'Order Placer, che contiene tutte le informazioni necessarie per l'analisi. Nel primo caso l'Order Placer determina i campioni necessari per eseguire i

test, la modalità di raccolta (tipo di contenitore, anticoagulante, volume, stato del paziente, ecc) e le condizioni di trasporto. In tal modo l'Order Placer invia il nuovo ordine creato all'Order Filler. Questo controlla il contenuto dell'ordine e assegna il Filler Order Number, notificando all'Order Placer un messaggio di avvenuto riconoscimento. Nel caso in cui il campione risulti non idoneo o danneggiato, l'Order Filler rifiuta l'Order, comunicando all'Order Placer le motivazioni della non validità. Informato il medico di reparto che aveva generato la richiesta d'esame, si procede alla raccolta di un nuovo campione. L'Order Placer invierà all'Order Filler il nuovo ordine all'interno del precedente Order Group.

Nel secondo caso d'uso, l'Order Placer non identifica i campioni, la cui identificazione e raccolta prevede tre sottocasi. Il reparto può fornire campioni già etichettati con una identificazione limitata al codice ID del paziente e al Placer Group Number o Placer Order Number; in tal caso i campioni vengono poi nuovamente identificati dall'Order Filler. Altrimenti può essere il laboratorio responsabile della raccolta e dell'identificazione dei campioni, che possono essere identificati, in alternativa, dal LIS e inviati in tempo reale all'Order Placer per il riconoscimento della richiesta di esame.

Il terzo caso d'uso presente nel Technical Framework considera due possibili scenari: il personale del laboratorio riceve un Order in formato cartaceo da un reparto che non è in grado di accedere all'Order Placer, oppure durante la lavorazione di un Order Group, il laboratorio decide di aggiungere un ulteriore test a quell'Order Group. In entrambi i casi, all'Order generato verrà associato un Filler Order Number da parte dell'Order Filler, poi l'Order Placer assegnerà il Placer Order Number e lo comunicherà all'Order Filler. In tal modo entrambi gli attori sono a conoscenza dell'Order aggiunto.

Al termine di tutti i casi d'uso esaminati, l'Order Filler invia l'Order Group all'Automation Manager. A seguito della validazione tecnica i risultati vengono inviati dall'Automation Manager all'Order Filler che successivamente li invierà all'Order Result Tracker, notificando i cambiamenti dello stato dell'esame all'Order Placer.

### 3. Laboratory Device Automation (LDA)

Il profilo di integrazione Laboratory Device Automation supporta il flusso di lavoro tra l'Automation Manager (ad esempio il Laboratory Automation System o il Laboratory Information System) e una serie di attrezzature di laboratorio, chiamate Laboratory Devices (LD), che rappresentano la sezione tecnica automatizzata del laboratorio clinico. Il *workflow* riguarda l'elaborazione del Work Order, l'esecuzione dei test sui campioni e il recupero dei risultati. Si suddivide il flusso di lavoro in processo preanalitico (smistamento, centrifugazione, suddivisione in aliquote, trasporto), processo analitico vero e proprio con l'esecuzione dei test, e processo postanalitico (ulteriori riutilizzi, conservazione e recupero del campione). Il profilo LDA riguarda strettamente il flusso di lavoro tra device gestiti dal personale del laboratorio clinico; i dispositivi presenti nei reparti sono supportati, invece, dal profilo LPOCT.

La Figura 12 elenca le transazioni possibili per ogni attore coinvolto nel profilo LDA. Anche se non mostrato, ricordiamo che l'Automation Manager riceve il Work Order dall'Order Filler, e lo divide in una sequenza di uno o più Work Order Steps (WOS), ciascuno opera su un solo campione e viene implementato dall'attore Analyzer o Pre/Post-processor.

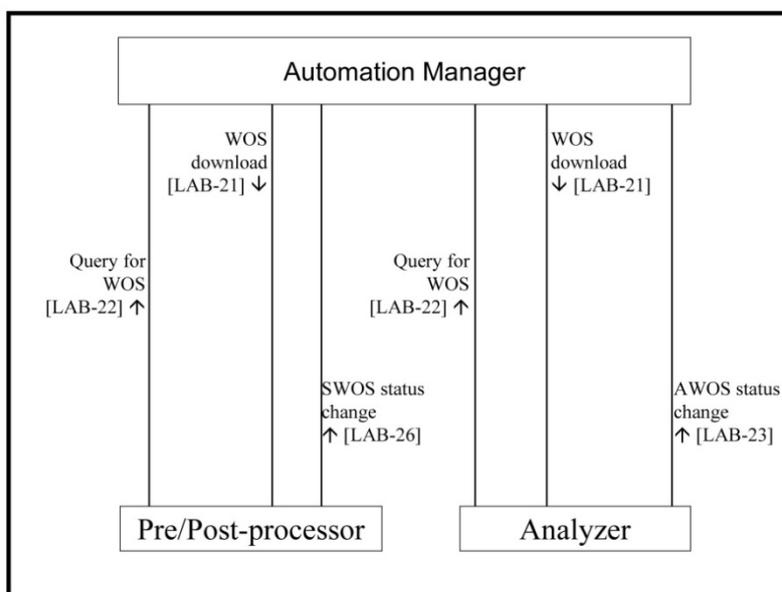


Figura 12 - Diagramma degli attori del profilo LDA. [8]

Tal profilo comprende vari casi d'uso: Work Order Step elaborato prima dell'arrivo del campione, Work Order Step ottenuto da una *query* dopo che il campione è stato riconosciuto dal device, Work Order Step inserito manualmente sul device automatizzato. Si definisce AWOS il particolare Work Order Steps che indica all'Analyzer di eseguire i test; altrimenti, se non produce osservazioni sul campione, la sequenza prende il nome di SWOS. Il campione può raggiungere il device prima o dopo che la WOS sia stata consegnata. In entrambi i casi, il campione e le istruzioni presenti nel WOS devono essere presenti sul dispositivo così da poter eseguire i vari steps. Nel caso in cui uno SWOS richieda di preparare delle aliquote per uno specifico campione, verrà codificato un nuovo codice a barre per ciascuna aliquota prodotta. I dettagli del processo di etichettatura sono fuori dalla portata di questo profilo; si fa riferimento al profilo di integrazione LBL. Il profilo LDA richiede solo che tali etichette siano leggibili da tutti i Laboratory Devices, definendo il formato e la lunghezza da utilizzare. Tale profilo di integrazione offre la capacità ai Laboratory Devices di accettare o rifiutare il WOS, con l'invio di una notifica all'Automation Manager. Inoltre l'Analyzer può modificare il contenuto di un AWOS, ad esempio aggiungendo automaticamente un nuovo test a seconda dei risultati ottenuti dai primi test effettuati.

Per completare il flusso di lavoro, inserendo tale profilo in un quadro di lavoro più ampio, ricordiamo che una volta che il personale sanitario esegue la validazione tecnica dei risultati sull'Automation Manager, questo attore invia i risultati all'Order Filler. Se il campione risulta danneggiato, l'Automation Manager sospende o annulla il Work Order fino all'arrivo del campione sostitutivo. In genere ogni AWOS necessita di un'unica esecuzione da parte dell'Analyzer, ma in alcuni casi i risultati ottenuti richiedono di essere controllati ulteriormente. Si può decidere di ripetere l'esame immediatamente dopo la prima esecuzione, prima ancora di caricare i risultati all'Automation Manager, oppure durante la validazione tecnica con i primi risultati già sull'AM, o successivamente durante la validazione clinica quando questi risultano arrivati all'Order Filler.

## 4. Laboratory Point of Care Testing (LPOCT)

Il profilo di integrazione Laboratory Point of Care Testing si riferisce a situazioni in cui l'esame clinico di laboratorio viene eseguito con dispositivi situati in prossimità del lettino del paziente da parte del personale di reparto, o dai pazienti stessi. In questo modo si può avere accesso immediatamente ai risultati di alcuni test che non richiedono una preparazione preanalitica del campione. Infine gli analizzatori del Point of Care, rappresentati dall'attore Point of Care Result Generator (POCRG), inviano i loro risultati ad una postazione centrale, chiamata Point of Care Data Manager (POCDM). Questo attore deve essere poi in grado di comunicare all'Order Filler i risultati degli esami effettuati sul Point of Care. L'azienda sanitaria supervisiona comunque la validazione clinica, il controllo di qualità, la gestione dei reagenti e verifica la preparazione degli operatori di reparto. Nella Figura 13 si può vedere come i due nuovi attori specifici per questo profilo interagiscono con l'Order Filler, già coinvolto in altri profili. La verifica dell'identità del paziente richiede un collegamento permanente tra i due attori POCRG e POCDM. In questa situazione la transazione LAB-30 serve a verificare l'identità del paziente prima di eseguire il test sul campione dello stesso, in modo che sul device del Point of Care venga inserito o scansionato il corretto ID paziente.

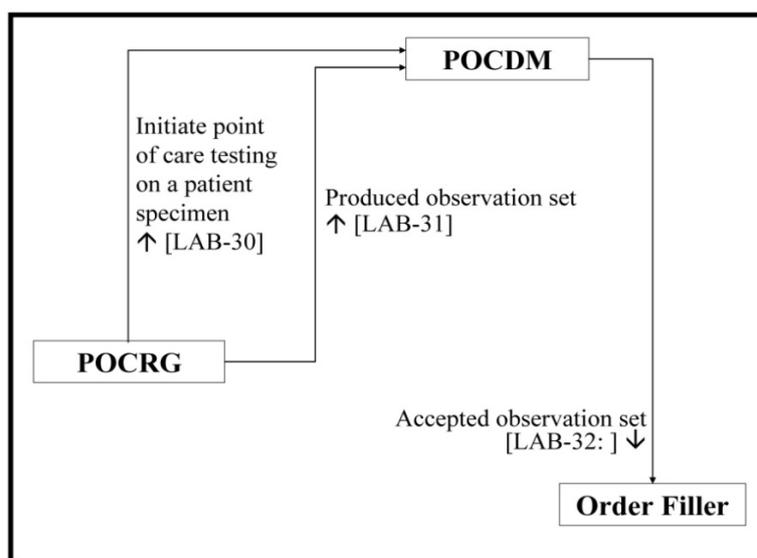


Figura 13 - Diagramma degli attori del profilo LPOCT. [8]

Il profilo di integrazione LPOCT descrive il flusso di lavoro per cinque diversi casi d'uso. Il primo gestisce il controllo dell'identità del paziente in tempo reale, richiedendo, dunque, una connessione permanente tra il POCRG e il POCDM. In questo primo scenario l'Order relativo al Point of Care viene creato sull'Order Placer prima dell'esecuzione del test, ma tuttavia l'Order Number non viene inserito nel POCRG, né viene dunque trasmesso al POCDM o all'Order Filler. L'Order Filler ha già un ordine esistente nel suo database con cui abbinare il test in esame. Il caso in cui il numero dell'ordine viene immesso direttamente sul POCRG, trasmesso al POCDM e poi all'Order Filler, viene considerato nel profilo LTW e LDA, come se il device del Point of Care sia un normale analizzatore di laboratorio, anche se remoto. Il secondo caso d'uso richiede sempre un collegamento permanente per il controllo dell'identità del paziente in tempo reale, ma, a differenza del caso precedentemente esaminato, il test viene eseguito prima ancora di creare l'Order. Infatti l'Order viene creato automaticamente dal LIS nel momento in cui riceve i risultati dal Point of Care Testing. Il terzo caso, a differenza dei primi due, prevede una connessione alla rete dell'azienda sanitaria di tipo intermittente; per cui in tale configurazione i test vengono eseguiti offline senza verifica in tempo reale dell'identità del paziente. Il POCRG esegue le prove sul campione, produce i risultati e li memorizza nella memoria interna. Successivamente, quando viene stabilita una connessione con il POCDM, il device invia i risultati. Il POCDM così controlla i dati ricevuti, verifica l'ID del paziente, memorizza i risultati e invia un messaggio di avvenuto riconoscimento al POCRG. Nel quarto caso d'uso, le osservazioni relative al Point of Care vengono inserite manualmente da un operatore sul sistema centrale del POCT, includendo dunque in un unico attore le funzionalità del POCDM e del POCRG. Questo sistema unico riconosce il codice ID del paziente e mostra all'operatore tutte le informazioni utili per verificarne l'identità. L'ultimo caso d'uso gestisce la procedura con il quale il POCRG effettua il controllo di qualità sul campione e invia i risultati al POCDM. Se il test risulta non superato, viene bloccato ogni altro processo fin quando

l'operatore non esegue un'azione correttiva, e si procederà nuovamente al test di controllo.

## 5. Laboratory Specimen Barcode Labeling (LBL)

Il profilo di integrazione Laboratory Specimen Barcode Labeling supporta il flusso di lavoro relativo al sistema robotico che fornisce l'etichetta con codice a barre per i campioni pre-identificati. Questo sistema riceve le informazioni necessarie sul paziente, e sul relativo Order e campione, da un sistema come l'HIS o il LIS, e rilascia per ciascun campione un'etichetta con stampate tutte le informazioni principali. Questo flusso è gestito da due nuovi attori, il Label Information Provider (LIP) e il Label Broker (LB). Il primo, solitamente raggruppato con l'Order Filler o con l'Order Placer, attori già presentati nel profilo LTW, fornisce le informazioni sulle etichette da stampare relative a un Order Group, o ad un singolo Order. Il Label Broker, invece, riceve queste informazioni e realizza le etichette, notificando lo stato del processo. Nella Figura 14 è mostrato come i due attori interagiscono per realizzare il flusso di lavoro descritto.

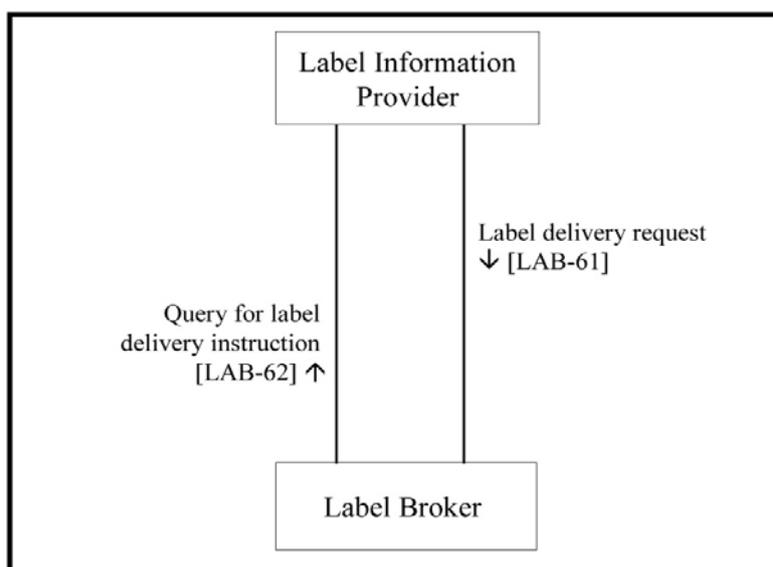


Figura 14 - Diagramma degli attori del profilo LBL. [8]

Il LIP opera sia in modalità *request* che in modalità *query*, mentre per il LB la modalità *request* è obbligatoria, ma la modalità *query* è opzionale. Questa

modalità è supportata dalla transazione LAB-62 solo in alcuni casi d'uso. Cinque sono i casi d'uso supportati da questo profilo a seconda del sistema che implementa il calcolo dei campioni necessari per un particolare Order. Nel primo scenario consideriamo il LIP raggruppato con l'Order Placer, operante in modalità *request*, che genera le informazioni per l'etichetta e lo invia al LB. L'Order Placer genera l'Order e calcola i contenitori necessari per eseguirlo, associandogli i codici a barre. Informato l'Order Filler, il LIP invia le istruzioni per le etichette al Label Broker che fornisce i contenitori etichettati, pronti per essere utilizzati. Nel secondo caso d'uso il LIP è raggruppato con l'Order Filler e opera sempre in modalità *request*. L'Order può essere generato sia dall'OP che dall'OF; in entrambi i casi l'Order Filler, ricevuto l'Order, procede al calcolo dei contenitori necessari e associa i codici a barre. Invia le istruzioni al Label Broker che emette i contenitori etichettati. Il terzo caso prevede il LIP in modalità *request* raggruppato con l'OP ma informato dall'OF. Infatti l'Order può essere generato sia dall'OP che dall'OF, ma è l'Order Filler ad accettare l'Order e generare le informazioni sul campione; successivamente invia di nuovo la conferma all'Order Placer, trasferendo anche le istruzioni stabilite. Il LIP raggruppato con l'OP, procede ad informare il LB che emette i contenitori etichettati. A differenza dei casi precedentemente descritti, il quarto caso prevede il LIP operante in modalità *query*, raggruppato con l'OP. Infatti è il LB a richiedere le informazioni sull'etichetta al LIP, in tal modo il flusso di lavoro risulta leggermente diverso. Nel momento in cui viene inserito l'ID paziente nel Label Broker, viene innescata una *query*, dal LB al LIP, per ottenere le informazioni sulle etichette relative al paziente in esame. Il LIP, raggruppato con l'OP, invia le istruzioni al LB che procede ad emettere i contenitori etichettati. Il quinto caso d'uso, prevede sempre la modalità *query* per il LIP, ma stavolta è raggruppato con l'Order Filler. L'Order può essere generato sia dall'OP che dall'OF; in entrambi i casi l'Order Filler, ottenuto l'Order, calcola i contenitori necessari e i codici a barre da associare all'Order. Una volta che viene inserito l'ID paziente nel LB, viene innescata una *query* per ottenere dal LIP le indicazioni per l'etichettatura. Il LIP, raggruppato con l'OF, le invia al LB che prepara i contenitori con le etichette emesse. L'ultimo caso d'uso

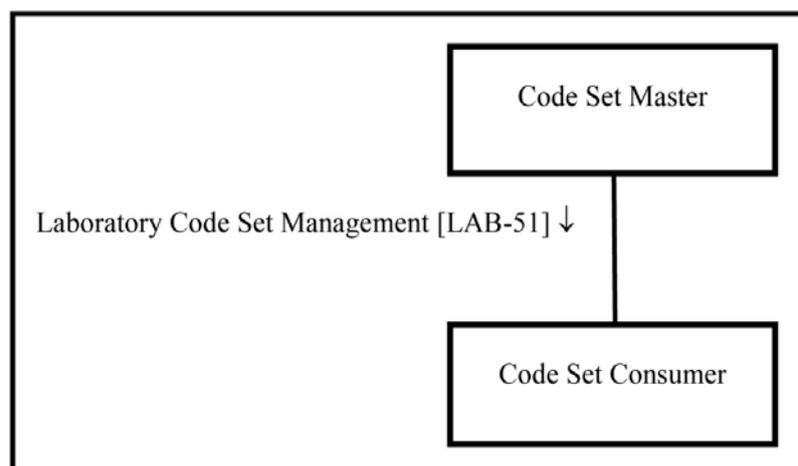
prevede che il LB, raggruppato con l'OP, richieda le informazioni sull'etichetta dal LIP, raggruppato con l'OF. Nella fase di preparazione dei contenitori, la *query* innescata procede dall'OP/LB all'OF/LIP.

## 6. Laboratory Code Set Distribution (LCSD)

Il profilo di integrazione Laboratory Code Set Distribution fornisce il metodo per inviare il set di codici ad altre applicazioni. Generalmente i diversi sistemi applicativi presenti nel laboratorio utilizzano un insieme di codici necessitano di sincronizzazione. Si definisce “proprietario” il sistema di applicazione autore del set di codici: ma la responsabilità della gestione dei codici può anche essere ripartita tra più sistemi diversi.

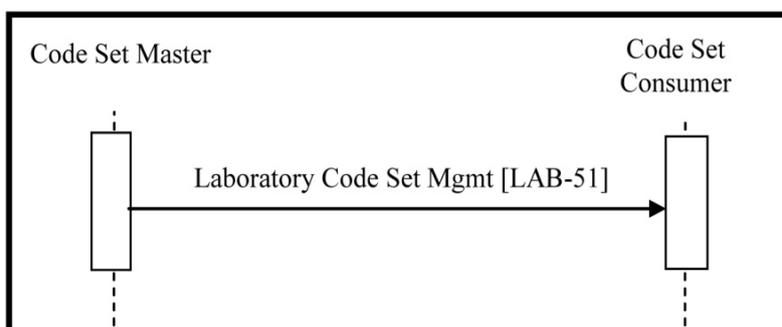
Gli attori coinvolti nel profilo sono il Code Set Master, che può coincidere con l'HIS o con il LIS, e il Code Set Consumer, sistema che riceve i set di codici aggiornando le tabelle con i set modificati. La Figura 15 mostra gli attori direttamente coinvolti nel profilo LCSD e le transazioni effettuate tra loro. Non sono invece raffigurati altri attori che possono essere indirettamente coinvolti a causa della loro presenza in altri profili.

La transazione LAB-51 viene utilizzata dal Master per distribuire i codici. Questa operazione avviene ogni qual volta si verifica una modifica all'interno dell'organizzazione del laboratorio, per esempio dopo l'aggiunta o la rimozione di uno strumento.



*Figura 15 - Diagramma degli attori del profilo LCSD. [8]*

Sono identificati tre casi d'uso, anche se attualmente il Laboratory Technical Framework di IHE supporta solo il primo scenario. Si mostra per esso il diagramma UML, nella Figura 16, in cui i rettangoli rappresentano gli attori coinvolti e la freccia orientata la transazione LAB-51.



*Figura 16 - Flusso di lavoro del profilo LCSD. [8]*

Nel primo caso d'uso viene inviato l'intero set di codici che va a sostituire il set corrente. I codici rimossi non devono più essere utilizzati, ma non vanno cancellati, bensì contrassegnati come disattivi o non validi per motivi di incompatibilità con la versione precedente. I nuovi codici possono essere utilizzati a partire dalla data e ora in cui è stata effettuata la transazione.

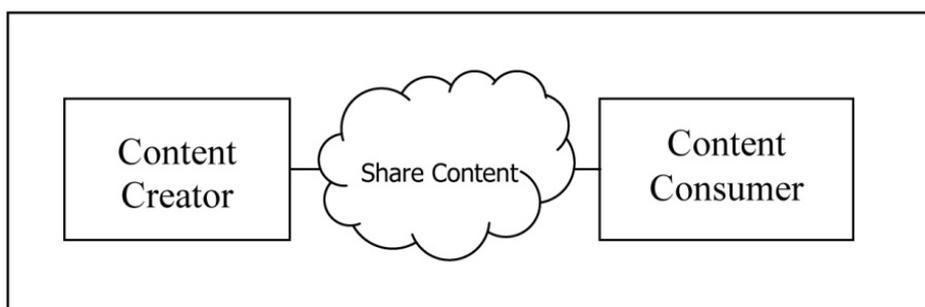
Per quanto riguarda gli ulteriori due casi d'uso, questi possono essere visti come aggiunte dello scenario già descritto. Il secondo caso riguarda l'inserimento, la rimozione o la modifica di un solo test, o di una sola osservazione. In tal caso non viene inviato l'intero set di codici ma solo quelle parti che subiscono cambiamenti. Il terzo caso profila il sistema applicativo che dopo aver ricevuto un codice sconosciuto, interroga il Code Set Master per ricevere dettagli relativi al nuovo codice.

L'obiettivo di questo profilo è quello di semplificare la configurazione dei sistemi coinvolti nel flusso di lavoro del Laboratorio. Il vantaggio nell'utilizzare tale profilo risiede nello stabilire e mantenere un vocabolario comune tra più sistemi coinvolti nel flusso di lavoro del laboratorio. Il profilo, dunque, promuove lo scambio di dati diffondendo l'utilizzo di sistemi di nomenclatura comuni.

## 7. Sharing Laboratory Reports (XD-LAB)

Il profilo di integrazione Sharing Laboratory Reports descrive il referto di laboratorio come un documento elettronico che andrà a costituire il Fascicolo Sanitario Elettronico (EHR) o il Fascicolo Sanitario Personale (PHR). In tal modo, utilizzando uno dei profili definiti in ITI-TF, il referto diviene una risorsa condivisa da più operatori sanitari. Il referto elettronico, contenente l'insieme dei risultati prodotti dal laboratorio clinico, deve essere condiviso in un formato leggibile a lettura ottica così da favorire l'integrazione delle informazioni nel database del sistema. Il campo di applicazione del profilo comprende tutte le specialità del laboratorio, esclusa l'anatomia patologica.

Come mostrato in Figura 17, due sono gli attori che si inseriscono in questo profilo: il Content Creator, responsabile della creazione e del trasferimento del contenuto del documento, e il Content Consumer che visualizza e elabora tali informazioni. L'attore Content Creator può essere raggruppato con l'Order Filler o con l'Order Placer a seconda del caso d'uso.



*Figura 17 - Diagramma degli attori del profilo XD-LAB. [8]*

Il referto riporta una serie di risultati che possono essere definitivi o meno. Il profilo deve poter consentire di realizzare degli aggiornamenti, quali ad esempio la sostituzione di un report. La condivisione e trasmissione dei dati tra i due attori richiede, invece, l'uso di altri profili IHE, quali IT Infrastructure Technical Framework e il PCC Technical Framework.

I casi d'uso previsti per questo profilo si differenziano per il diverso attore che incrementa la cartella clinica con il referto. Nel primo caso d'uso si considera un medico ospedaliero, nel secondo un laboratorio privato e nel terzo un medico di base. Il quarto caso d'uso prevede una condivisione sistematica del referto da parte di un laboratorio o di un ospedale nella rete sanitaria regionale. Il quinto scenario aggrega nel referto i risultati di laboratorio maggiormente significativi nel corso del ricovero di un paziente. All'atto delle dimissioni tale referto viene messo a disposizione di chiunque possa accedere al Fascicolo Sanitario Elettronico, come ad esempio il medico di base del paziente. I casi d'uso ancora in sospeso riguardano inoltre referti emessi su pazienti sbagliati, o riportanti dati incompleti o non corretti.

## **Capitolo 4: Il ruolo dell'Information Technology nella gestione del flusso di lavoro del Laboratorio Analisi**

### **1. Introduzione**

Negli ultimi venti anni la medicina di laboratorio ha subito forti cambiamenti dovuti al mutamento dell'organizzazione sanitaria, alla centralità affidata non più esclusivamente all'aspetto analitico quanto più al paziente, e, in larga misura, alla crescente disponibilità tecnologica. L'informatica e la robotica hanno sostenuto, infatti, il processo di automazione del laboratorio nell'ottica di una riorganizzazione strategica. Inizialmente si è focalizzata l'attenzione sulla fase analitica, nella quale l'informatica ha contribuito alla gestione degli strumenti e ai controlli di qualità. L'introduzione di sistemi esperti ha permesso di aumentare la produttività nei settori di Biochimica Clinica, Immunochimica ed Ematologia, ed ha reso il processo maggiormente integrato con i sistemi informativi ospedalieri. Essendo la fase preanalitica quella maggiormente manuale, è considerata la principale fonte di errori sia per l'operatore che per l'intero processo analitico seguente. Le soluzioni introdotte nell'adozione di *front-end automation*, sono garanzia di rintracciabilità delle provette, di riduzione del numero di campioni biologici da prelevare e di una maggiore automazione delle operazioni preliminari, favorendo un notevole risparmio di tempo. Nella fase postanalitica i cambiamenti più significativi riguardano le procedure di refertazione informatizzata con la possibilità di introdurre commenti e richiami interpretativi, migliorando la qualità del servizio e riducendo gli errori. L'Information Technology è pertanto un elemento strategico nel management clinico del paziente.

La qualità dell'*outcome* clinico è, invece, in stretta correlazione con il grado di appropriatezza insito nella gestione delle fasi analitiche e nello sviluppo dell'integrazione dei sistemi informativi sanitari. Il laboratorio clinico, se sostenuto da una solida struttura informatizzata, diventa un potente ed efficace "motore di appropriatezza". In un contesto in cui si sente spesso rimproverare

un eccessivo numero di esami di laboratorio o una loro scarsa considerazione nell'iter diagnostico terapeutico, l'appropriatezza interviene a supporto con delle iniziative volte a migliorare la richiesta dei test, limitare quelli ridondanti, controllare le ripetizioni degli esami, attivare la consulenza interpretativa, garantire la tracciabilità della catena di azioni effettuate sul campione e assicurare la tempestività e l'interpretazione del referto.

Un settore sottoposto ad elevata crescita diagnostica è rappresentato dalle analisi effettuate nel *Point of Care*. A parità di risultati analitici, lo sviluppo di tali dispositivi nasce dall'esigenza di ridurre i tempi di analisi in situazioni di emergenza, non dovendo trasportare il campione dal reparto al laboratorio. Il *Turn Around Time*, tempo che intercorre da quando il test viene richiesto a quando il clinico ottiene il risultato, è inferiore ai 5 minuti per questi test, in confronto alle normali analisi in laboratorio in cui tale periodo, anche in condizioni di emergenza, varia dai 20 minuti ad oltre un'ora. Tali dispositivi analitici vengono impiegati nei reparti quali la terapia intensiva e il pronto soccorso, ma anche in settori decentrati o per l'automonitoraggio di alcune patologie croniche sfruttando la possibilità di utilizzare queste apparecchiature direttamente al posto letto del paziente. Per queste tecnologie, dotate di calibrazione interna e autonomo controllo di qualità, sono stati sviluppati dei software in grado di trasferire i dati in automatico al laboratorio centrale. Grazie allo sviluppo della tecnologia nel settore delle comunicazioni, si va a delineare la costituzione di laboratori virtuali in grado di portarsi vicino al paziente senza rinunciare alle caratteristiche di qualità e di sicurezza del risultato, tipiche dei sistemi centralizzati.

In quest'ottica, la situazione italiana appare fortemente caratterizzata da una disomogeneità interregionale. A causa dei sempre maggiori tagli a cui è sottoposta la sanità, la prospettiva attuale è quella di ridurre le strutture sanitarie, creando delle Aree Vaste a livello provinciale o regionale nel caso delle piccole regioni. Progetto degno di nota è il Laboratorio Analisi Unificato ad alta automazione, realizzato nel Nuovo Ospedale Civile S. Agostino Estense di Baggiovara. Esempio di sostenibilità economica e innovazione, presenta

tecnologie sofisticate e all'avanguardia, coniugate ad un sistema informativo completamente integrato a quello ospedaliero aziendale.

## 2. Le fasi del processo di analisi di Laboratorio

Il flusso operativo del Laboratorio Analisi consta di tre fasi: preanalitica, analitica e postanalitica, ciascuna delle quali vede impegnate figure professionali diverse in grado di contribuire alla costruzione della risposta, inserendosi in un lavoro di equipe. La fase preanalitica comprende le operazioni di richiesta di indagine, prelievo, conservazione e trasporto del campione, accettazione, e termina all'avvio delle procedure sull'analizzatore. La fase analitica rappresenta l'esecuzione effettiva dei test, e infine la fase postanalitica include la raccolta ed elaborazione dei dati con la conseguente emissione del referto, preceduta dalle operazioni di validazione. Il Sistema Informativo di Laboratorio (LIS), costituito da una serie di moduli informatici integrati tra loro, è in grado di gestire tutto il flusso del Laboratorio Analisi. Il LIS, potendosi integrare con il Sistema Informativo Ospedaliero, svolge diverse funzionalità: prenotazione ed accettazione delle richieste di esami, gestione dei campioni e della strumentazione, processo di validazione, controllo del flusso di lavoro, gestione del magazzino e dei costi del reparto.

La fase più critica dell'intero processo di laboratorio è la preanalitica; essa rappresenta il momento in cui il personale è maggiormente esposto a fonti di rischio e in cui l'idoneità e l'accettabilità del campione rappresentano fonti importanti di variabilità e di errori. Le variabili preanalitiche comprendono infatti eventi biologici e fisiologici, modalità di raccolta, trattamento, conservazione e trasporto del campione, in grado di influenzare notevolmente i test di laboratorio. Inoltre questi errori, non sempre facilmente identificabili, possono comportare il rifiuto del campione per non adeguatezza, e quindi creare disagi per il paziente con ulteriore prelievo o raccolta di campione aggiuntivo, allungando i tempi d'attesa dei risultati con conseguente ritardo

nella diagnosi e terapia. I principali fattori che portano ad un rifiuto del campione nel laboratorio di Patologia Clinica sono:

- campioni non etichettati;
- campioni etichettati in modo non corretto;
- campioni emolizzati;
- campioni coagulati;
- campioni con quantità insufficiente;
- campione con tempi di consegna non rispettati, dovuti a ritardi dai punti di prelievo decentrati;
- campione trattato in modo non adeguato (in particolare per le modalità di conservazione e centrifugazione).

Durante la fase preanalitica, per il mantenimento dell'integrità e composizione del campione, devono essere considerati i seguenti fattori:

- tempo intercorso tra raccolta e consegna;
- temperatura di conservazione;
- presenza di anticoagulanti e conservanti;
- stress meccanici/fisici: centrifugazione, filtrazione, congelamento;
- provette/contenitori utilizzati. [12]

La qualità della fase preanalitica può essere gestita attraverso l'uso di protocolli che forniscono istruzioni sul tipo di prelievo, trasporto e conservazione del campione, sulla corretta identificazione del campione e del paziente, e sulle modalità di compilazione della richiesta di esami. L'ottimizzazione di tali procedure è resa possibile grazie ai vantaggi conseguenti all'utilizzo di sistemi informativi di laboratorio. Tali sistemi permettono di standardizzare le attività prima demandate all'operatore, aumentando la sicurezza degli stessi. Sono stati introdotti quindi dei dispositivi di sorting e check-in in fase di accettazione dei campioni che gestiscono le provette suddividendole nelle diverse aree di lavoro. Tali sistemi di preanalitica *front-end* gestiscono anche la congruità fra i test richiesti e le provette, riducendo l'errore associato all'idoneità del campione. La richiesta computerizzata dei test fa in modo che le etichette stampate prima dell'esecuzione del prelievo riportino indicazioni sul tipo di contenitore, ad

esempio il codice colore associato al tipo di esame, e informazioni sul campione e sull'orario di prelievo se rilevante per l'esecuzione di particolari test come le curve da carico. L'identificazione univoca dei pazienti è ottenuta direttamente prelevando i dati dalla memoria del sistema gestionale ospedaliero e/o dal database del sistema informativo del laboratorio: in tal modo si riducono gli errori di trascrizione dovuti principalmente a problemi interpretativi della scrittura dei medici e permette di associare l'identificazione di pazienti interni ad un unico codice numerico ospedaliero. L'identificazione assegnata rimane invariata durante l'intera fase analitica, viene letta dal computer e dagli analizzatori, ed è stampata nel referto finale.

Il processo preanalitico, completamente automatizzato, prevede le fasi di centrifugazione, stappatura, stoccaggio e aliquotazione in provette figlie, riducendo il numero complessivo di provette per paziente. La diminuzione degli errori in fase preanalitica è garantita dalla rintracciabilità in tempo reale della provetta, dal controllo sui tempi e sulle condizioni di trasporto mediante chip inseriti nei contenitori, dall'identificazione del paziente tramite codice barcode, dalla creazione di un codice ID univoco per la singola provetta, in pieno rispetto della privacy, dalla digitalizzazione dei dati anagrafici e dall'utilizzo di sistemi di lettura automatici. Inoltre per minimizzare il trasporto manuale dei campioni viene utilizzato il sistema di posta pneumatica, e in alcune strutture si evita la trascrizione cartacea della richiesta di esami per pazienti interni grazie a sistemi palmari touch-screen collegati via wireless direttamente con il LIS. La fase preanalitica rappresenta un momento di interfaccia tra il laboratorio e gli altri attori coinvolti nel processo (paziente, medico curante, altri reparti ospedalieri). Si richiede, dunque, di implementare ed integrare il Sistema Informatico di Laboratorio con quello degli altri reparti e con quello ospedaliero, e di inserire una figura professionale aziendale che si occupi delle problematiche relative alla manutenzione di tali sistemi informatici.

La fase analitica coincide con l'esecuzione dei test sui campioni di laboratorio. I metodi di analisi impiegati sui campioni devono essere riconosciuti e validati, devono presentare una documentazione relativa allo scopo dell'esame, il

principio utilizzato, con le rispettive specifiche di precisione, riproducibilità e limite di rilevabilità. Per ogni procedura analitica viene specificata la strumentazione e i reagenti necessari, il tipo di provetta e i conservanti utilizzati, le procedure di calibrazione e quelle per il controllo di qualità. Infatti, l'esito complessivo della prestazione dipende, oltre che dal livello tecnologico del laboratorio e dalla qualificazione professionale del personale impiegato, anche dal sistema di controllo della qualità. Il laboratorio partecipa a programmi di confronto interlaboratori per tutte le procedure analitiche e diagnostiche utilizzate, così da determinare l'accuratezza di tali processi e avviare interventi correttivi.

Tutti gli strumenti di laboratorio sono ad oggi in grado di eseguire migliaia di operazioni automaticamente, garantendo elevata produttività e riproducibilità, irraggiungibili dalle possibilità umane. Per tale motivo, gli effetti dell'automazione nella fase analitica sono i più rilevanti rispetto alle altre fasi del processo di laboratorio. In questa nuova organizzazione tecnologica gioca un ruolo fondamentale l'integrazione tra Information Technology (IT) ed Automation Technology e, inoltre, particolari software, interposti tra gli strumenti ed i sistemi informativi del laboratorio, i *middleware*, divengono il punto di forza organizzativo e gestionale dei processi. [13]

I *middleware* possono interrompere l'esecuzione dei test o il rilascio dei risultati, sulla base degli allarmi generati dagli strumenti; in tal modo monitorano direttamente la funzionalità della strumentazione, controllando inoltre il corretto posizionamento, utilizzo e scadenze di calibratori e reagenti mediante etichette provviste di codice barcode. Questi software ottimizzano i processi e l'autoverifica dei risultati, mediante confronti con i risultati precedenti, controllano la tracciabilità dei campioni e, automaticamente, prevengono problemi di approvvigionamento con procedure integrate col database di magazzino. In questo scenario di elevata o totale automazione, la sfida risiede nell'integrazione fra i diversi strumenti presenti e le differenti fasi del processo di esecuzione dei test.

Nella fase postanalitica l'utilizzo di sistemi di IT è garanzia di sicurezza. La trasmissione diretta dei dati dallo strumento al LIS, e tra sistemi informatici

diversi, infatti, riduce fortemente la presenza di risultati errati, referti ambigui o risultati corretti ma recapitati al soggetto sbagliato. Inoltre con sistemi di *audit trail* è possibile monitorare l'intero percorso dei risultati, analizzando le modifiche apportate dai singoli operatori. L'Information Technology offre la possibilità di effettuare verifiche di congruità clinica per richiedere informazioni aggiuntive o, al contrario, per evitare l'uso di esami ridondanti o di scarso interesse clinico, integra le informazioni con commenti automatici e utilizza *reflex* test per definire meglio il quadro clinico del paziente in esame.

La fase postanalitica include i processi di validazione e di refertazione, ai quali partecipano diverse figure professionali con compiti differenti, allo scopo comune di assicurare l'accuratezza dei risultati degli esami di laboratorio e di trasmetterli e presentarli al paziente o al medico di medicina generale in modo chiaro e corretto. Per validazione tecnica si intende tradizionalmente la validazione analitica legata al controllo strumentale e al controllo di qualità interno al laboratorio. Con l'aumento della richiesta di esami e con l'avvio di numerosi cambiamenti organizzativi e professionali, la validazione tecnica inizia a tener conto di aspetti relativi al processo preanalitico, come la fase *order-oriented*, ossia validazione di richiesta, e la *sample-oriented*, validazione del prelievo o validazione analitica di accettabilità. Nella fase postanalitica si inserisce, invece, la validazione biologica, *patient-oriented*, che comprende un'indagine sull'utilizzo clinico dei risultati ottenuti. Alla valutazione tecnica, affidata al tecnico di laboratorio biomedico, competono tutte le attività che forniscono evidenze sulla qualità delle analisi, per cui il controllo di conformità prevede la verifica sui reagenti, la manutenzione delle apparecchiature, la calibrazione e l'allineamento con gli altri analizzatori. [14]

Nella validazione clinica, invece, il dirigente di laboratorio esamina i risultati prodotti, tenendo conto della variabilità intra ed interindividuale e delle interferenze biologiche. In tal contesto può essere utile avere la possibilità di confrontare, per ciascun paziente, il risultato ottenuto con i precedenti realizzando valutazioni longitudinali. Il confronto, possibile se sono state utilizzate delle procedure standardizzate in grado di rendere il dato omogeneo, favorisce la corretta interpretazione del risultato. La valutazione trasversale

discrimina, invece, il dato tra patologico e non patologico ed è la causa di approfondimenti diagnostici aggiuntivi sul campione e sul processo.

Un'ulteriore classificazione della validazione discrimina tra verifiche di primo e di secondo livello. Il primo livello prevede la valutazione dei fattori preanalitici: verifica della corretta identificazione del paziente, tipo di provetta o contenitore, tipo di prelievo, trasporto in laboratorio e preparazione del campione per l'analisi. Per verifiche di secondo livello si intendono, invece, le valutazioni sui risultati, sul controllo della fase analitica e postanalitica e la comunicazione dei dati critici al clinico. Nel caso di esami urgenti, per fronteggiare le situazioni di pericolo di vita, il processo di validazione si presenta diverso dal caso di esami di routine. A causa della finalità dell'esame in questione, la validazione può venire affidata al solo tecnico di laboratorio biomedico.

Per quanto concerne la refertazione, la presenza del progetto *Integrating the Healthcare Enterprise* (IHE), basato sullo standard HL7 per la trasmissione dei messaggi sanitari, introduce uno scenario nuovo rispetto al passato. La comunicazione dei risultati avviene tra due attori: Automation Manager e Result Tracker. Vengono trasmessi tutti i risultati, anche quelli provvisori e parziali, purché provvisti di un indicatore sullo stato di validazione (nessuna, in ripetizione, validato tecnicamente, validato clinicamente). La convalida clinica è, in genere, associata all'intera richiesta o gruppo di richieste così da offrire al medico un quadro clinico più ampio per supportarlo nell'interpretazione del dato. Tale operazione può interessare un sottosistema di risultati se si rende necessaria una valutazione di esami particolarmente critici.

Il prodotto finale dell'attività di laboratorio è il referto. Lo standard ISO-15189 descrive in dettaglio cosa deve comprendere, definendo le caratteristiche generali e specifiche dello stesso. Il documento viene standardizzato in relazione al paziente, al richiedente, al campione, ai risultati (metodo, unità e incertezza della misura, valori di riferimento, limiti decisionali), al laboratorio, al refertante e all'interpretazione (evidenziazioni, avvertimenti, commenti interpretativi standard o meno, suggerimenti diagnostici). [15]

L'evoluzione continua di tale realtà, affiancata alla difficoltà di omogeneizzare le caratteristiche della refertazione tra tutti i medici, ne rende difficile l'applicazione all'intero settore sanitario, a differenza delle standardizzazioni già avviate per le modalità di comunicazione. Lo scambio di referti tra strutture sanitarie diverse è possibile grazie alla strutturazione del referto in XML, che permette l'integrazione dei referti con le cartelle cliniche elettroniche.

### 3. Appropriatelyzza in medicina di Laboratorio

Secondo la definizione correntemente più accettata, l'appropriatelyzza in medicina è il grado con il quale viene erogato un sistema di cura in accordo con lo stato più aggiornato delle conoscenze e delle pratiche cliniche. Un determinato grado di appropriatelyzza richiede, dunque, un servizio centrato sui bisogni clinici del paziente e la competenza nell'esecuzione delle procedure o, più in generale, nell'erogazione dell'assistenza. Una procedura sanitaria è definita appropriatelyzza se dimostra un beneficio, almeno potenziale, che sia sufficientemente superiore al rischio per la salute del paziente. Più difficile risulta, invece, interpretare l'appropriatelyzza di un test di laboratorio, poiché non è sempre noto l'effettivo rischio dovuto alla non esecuzione dell'esame, e a causa di aspetti soggettivi e difficilmente standardizzabili del contesto clinico specifico del paziente; l'unica soluzione sembra sia associare l'esame al suo *outcome* clinico, ovvero definire l'appropriatelyzza del test in base alla possibilità di fornire una risposta al quesito clinico. Secondo il College of American Pathologists, l'appropriatelyzza in medicina di laboratorio è il grado con il quale un esame o una procedura diagnostica o, se si vuole, il servizio erogato, è efficace, chiaramente indicato, non eccessivo, adeguato in senso quantitativo e fornito in regime di ricovero, ambulatoriale, a domicilio o in qualsiasi altra situazione logistica, per rispondere ai bisogni del paziente. [16]

I risultati derivanti dall'attenzione rivolta sul grado di appropriatelyzza in medicina di laboratorio e la misura della sua efficacia dipendono principalmente dal grado di informatizzazione dell'area sanitaria e dalla

possibilità di poter integrare fra loro sistemi informativi diversi per facilitare la circolazione e lo scambio di dati clinici. L'Information Technology permette di realizzare delle strategie in grado di migliorare la qualità dell'assistenza e dell'*outcome* clinico, ma il limite rappresentato da tale strumento risiede nella varietà di sistemi software ed hardware scarsamente connessi tra loro, responsabili di problemi di incomunicabilità.

L'abbattimento di barriere informatiche, l'utilizzo di sistemi di integrazione tra i sistemi informativi e il processo di standardizzazione permettono di convogliare in un database sanitario anagrafiche univoche, facilmente aggiornabili e contenenti dati di notevole interesse clinico. Requisiti indispensabili per migliorare l'appropriatezza in medicina di laboratorio sono, dunque, il modello IHE, in grado di dettagliare il trasferimento elettronico delle richieste di esame dal software ospedaliero al Sistema Informativo del Laboratorio, e il linguaggio LOINC, che identifica in modo univoco il tipo di esame, l'unità di misura, l'intervallo di riferimento e altre identificazioni utili.

I settori di intervento dell'Information Technology nel gestire l'appropriatezza in laboratorio sono: richiesta di esami, fase analitica e postanalitica. [17]

Nell'ambito della richiesta di esami di laboratorio, la questione dell'appropriatezza interviene nella gestione del repertorio degli esami, nell'individuazione di profili mirati, nello sviluppo di linee guida, nella regolamentazione della ripetizioni degli esami e nell'approccio del *gating policy*. La gestione telematica delle richieste d'esame offre la possibilità di aggiornare i dati, apportare modifiche, introdurre nuovi esami, eliminare quelli obsoleti o ridondanti; vantaggi che modulistiche cartacee, utilizzate in passato, non permettevano. In un progetto di miglioramento della qualità del sistema di cura appare necessario razionalizzare e contenere il numero di esami, sia per una motivazione legata strettamente al contenimento della spesa, quanto più per evitare l'uso di esami ridondanti. L'elevato numero di esami di scarso interesse clinico risultano essere, infatti, fuorvianti nel delineare il quadro clinico del paziente. Per questo motivo sono stati introdotti dei profili di ingresso mirati, diversificati sulla base del tipo di ricovero o sulla base del reparto in cui è ricoverato il paziente. Un'ulteriore problematica legata alla

fase preanalitica è la richiesta ripetuta di esami. Nel testo *Do we know what inappropriate laboratory utilization is? A systematic review of laboratory clinical audits*, Carl van Walraven rilevò che la ripetizione di esami entro 4 mesi rappresenta il 40% della richiesta totale. L'uso inappropriato di tale procedura può essere associato alla mancata conoscenza della già avvenuta esecuzione dell'esame o dei tempi di risposta, alla non disponibilità dei risultati precedenti o ai dubbi sull'affidabilità dei dati. Poiché la natura della richiesta ripetuta degli esami dipende da più fattori, è difficile stabilire l'inappropriatezza di ogni specifica richiesta. L'Information Technology può intervenire introducendo dei blocchi temporali tra una richiesta e la successiva, presentando i risultati precedenti e la probabilità che il test dia risultati patologici. Un approccio volto a migliorare l'appropriatezza nella richiesta di esami di laboratorio è il *gating policy*. Tale metodo consiste nello stabilire dei criteri che devono essere soddisfatti dal richiedente gli esami ed in mancanza dei quali la richiesta non viene generata. Per la complessità nel definire questo meccanismo di filtro, tale metodo viene, in genere, riservato per richieste di esami complessi o costosi. Tali esami rari, specialistici, definiti esoterici, che spesso necessitano di tecnologie non disponibili nei laboratori generali, sono una fonte rilevante di inappropriatezza. Sarebbe bene che tali richieste siano accompagnate da un sospetto diagnostico o motivazioni di urgenza, ma spesso per mancanza di protocolli e linee guida o per incongruenze amministrative ciò non avviene.

L'appropriatezza del processo analitico riguarda, invece, l'ottimizzazione dei flussi operativi per la riduzione del tempo di risposta (*Turn Around Time*, TAT), la gestione della fase di check-in e il controllo della tracciabilità, il meccanismo di *reflex testing* e la procedura della validazione medica. Con il processo di reingegnerizzazione, che mira ad ottimizzare i flussi lavorativi, si sono sviluppati dei software che, integrati con i sistemi informativi aziendali, permettono di monitorare il flusso di lavoro, di correlare il tempo di risposta all'*outcome* clinico, permettendo di conoscere esattamente i tempi entro i quali i risultati diagnostici sono disponibili ai clinici e ai reparti richiedenti. L'ingresso dei campioni in laboratorio viene tracciato dall'operazione di

check-in, processo attraverso il quale il LIS prende in carico il campione previa lettura del relativo codice a barre. Se il LIS è opportunamente integrato con i sistemi informativi aziendali, come ad esempio l'Order Place per la gestione delle richieste di esami, tutte le comunicazioni, anche quelle relative all'avvenuta trasmissione delle informazioni, sono inviate in tempo reale. La piena automazione del processo analitico è data dalla possibilità di applicare gli algoritmi di *reflex testing* a cascata sulla richiesta di esame. Tale meccanismo consiste nell'aggiunta di esami ad un percorso diagnostico stabilito. Elemento imprescindibile affinché sia applicata tale procedura rimane la presenza nella richiesta del sospetto diagnostico. L'informatica, in questo caso, combina il test richiesto con il risultato e con la diagnosi, e applica le regole di *reflex testing*, definite in letteratura, anche se il campione è ancora inserito nella catena analitica. L'efficacia di tale procedura è sottolineata dal risparmio di personale, di tempo, di reagenti e di campione prelevato che ne comporta, e risulta estremamente utile nella determinazione del quadro clinico del paziente. In fase di validazione, il responsabile deve tener conto, quindi, anche dei risultati ottenuti dall'attivazione del *reflex testing*, del confronto di questi con i precedenti, dei commenti interpretativi, senza tralasciare le motivazioni cliniche che hanno originato la richiesta, in accordo col concetto di appropriatezza.

La fonte di maggior inappropriatazza nella fase postanalitica, secondo recenti studi, sembrerebbe essere la mancata reazione all'informazione di laboratorio e la sua scarsa utilizzazione nell'iter diagnostico-terapeutico. Infatti, come ha accertato il governo inglese, mentre il 70% delle diagnosi mediche dipendono da esami di laboratorio, percentuali rilevanti di esami, 20-40%, sono richiesti senza motivazione e utilità, e numeri anche superiori riguardano gli esami potenzialmente utili ma non richiesti effettivamente. Di fronte a tale realtà sono state avviate diverse iniziative, anche grazie all'aiuto dell'Information Technology, volte a migliorare la qualità, la tempestività del referto, e facilitarne l'interpretazione. In base a specifiche variabilità biologiche, è stato possibile strutturare il referto così da presentare oltre ai risultati numerici, anche i limiti decisionali o le incertezze sui valori ottenuti. L'utilizzo di sistemi

informativi permette la trasmissione del referto in tempo reale, eliminando le barriere temporali e spaziali. Ciò risulta di particolare importanza nel caso di esami urgenti o per la comunicazione rapida dei valori di panico. In questo contesto, le procedure di appropriatezza vanno ad associarsi al concetto di sicurezza, migliorano la qualità del processo di cura e riducono gli errori in medicina di laboratorio, garantendo la tracciabilità delle azioni che li hanno causati. Lo sviluppo dell'Information Technology, accompagnato dalla diffusione di sistemi esperti e di algoritmi diagnostici, ha introdotto l'utilizzo del commento interpretativo. Con l'aumento della mole dei dati ed informazioni che il clinico deve gestire, e grazie all'attivazione di linee guida, i filtri interpretativi servono a facilitare il ragionamento clinico, a migliorare l'appropriatezza nella richiesta, l'interpretazione ed utilizzazione dei test di laboratorio. Lo scenario che si sta realizzando prevede non più che il clinico ordini i test di laboratorio, ma che il clinico ponga il quesito e lasci ai professionisti del laboratorio la libertà di attivare algoritmi diagnostici in grado di formulare il referto. Tale compito può venire affidato solamente a personale esperto, qualificato e specializzato, in grado di rilasciare commenti e consulenze specialistiche.

Riassumendo, l'appropriatezza si traduce in quattro concetti: fare gli esami giusti, nel modo migliore, al momento giusto, a chi ne ha bisogno.

Fare gli esami giusti vuol dire saper identificare i test che sono in grado di apportare nuove informazioni al quadro clinico diagnostico e modificare la procedura terapeutica del paziente.

Fare gli esami nel modo migliore implica la scelta strategica di utilizzare le metodiche e i sistemi analitici più idonei nell'ambito di sensibilità, specificità, accuratezza, minimizzazione del grado di incertezza, affidabilità, timing e produttività.

Fare gli esami al momento giusto significa individuare la finestra diagnostica più idonea per correlare il test all'evoluzione fisiopatologica e rispettare il TAT, ovvero l'arco di tempo che trascorre tra il prelievo del campione fino alla comunicazione della risposta, tale da rendere l'esame clinicamente utile.

Fare gli esami a chi ne ha bisogno ingloba il concetto di efficienza; bisogna tener conto dell'utilizzo ottimale delle risorse e della finalità e plausibilità dell'esame da svolgere. [18]

#### 4. Il progetto BLU

BLU (Baggiovara Laboratorio Unificato) è il Laboratorio Analisi ad alto grado di informatizzazione ed automazione installato nel Nuovo Ospedale Civile S. Agostino Estense a Baggiovara, nel comune di Modena. Inaugurato nel giugno 2005, è ad oggi una solida realtà in grado di produrre oltre 10 milioni di test all'anno. Realizzato inizialmente per eseguire gli esami laboratoristici per i pazienti dei presidi ospedalieri di Vignola, Sassuolo, Castelfranco Emilia e del nuovo ospedale di Baggiovara, nel corso degli anni la sua costante espansione ha permesso il consolidamento delle attività per l'intera rete ospedaliera provinciale. Il modello organizzativo di laboratorio, il cui flusso di lavoro è rappresentato in Figura 18, è chiamato *hub and spoke*: *hub* sono i centri di raccolta automatizzati, di media dimensione, integrati con una serie di punti prelievo, laboratori periferici più piccoli, chiamati *spoke*. Per gestire l'intero flusso di lavoro è stato istituito un sistema di trasporto sicuro e controllato affinché i materiali biologici, provenienti da questa molteplicità di centri, raggiungano il centro *hub* di riferimento a Baggiovara.

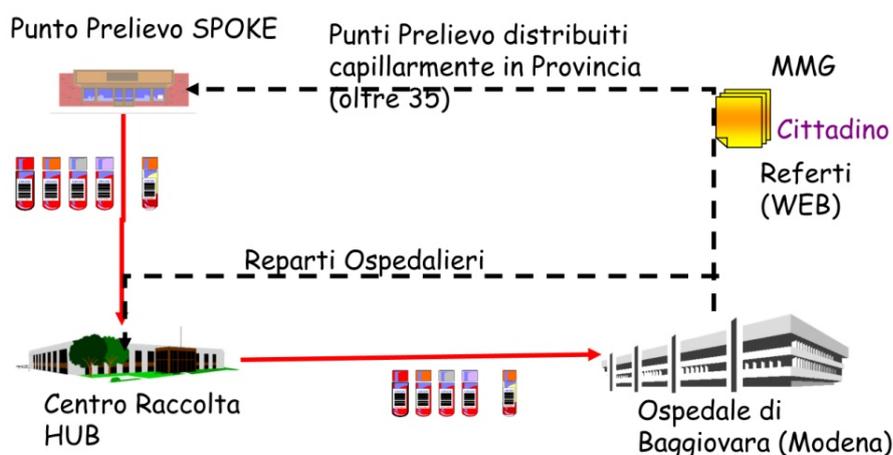


Figura 18 - Diagramma del flusso di lavoro del laboratorio provinciale BLU. [19]

Tale Laboratorio Analisi è concepito come unico laboratorio provinciale per le attività di routine ed è completamente integrato con le rimanenti attività di laboratorio previste nel resto della provincia. Nella figura 19 si può osservare come il Laboratorio Centrale Provinciale BLU sia collegato con i laboratori di Patologia Clinica degli ospedali di Mirandola, Carpi e Pavullo, con l’Azienda Ospedaliera e con gli Ospedali AUSL provinciali, e con la rete dei dispositivi POCT. Per gestire l’intero flusso di lavoro, dalla fase preanalitica fino alla consegna del referto, il LIS dovrà interfacciarsi con il Centro Unico di Prenotazione (CUP), con i centri di Terapia Anticoagulante Orale (TAO), con i Centri Assistenza Diabetici (CAD) e con le attività di screening effettuate nel territorio. Nella fase postanalitica il LIS trasmette i referti in un *repository* AUSL che poi confluiranno nella cartella clinica dei pazienti ricoverati. Per le prestazioni dei pazienti esterni, la modalità di consultazione dei risultati degli esami può avvenire attraverso procedure online. Inoltre, per favorire l’integrazione ospedale-territorio, i referti vengono trasmessi ai Medici di Medicina Generale (MMG).

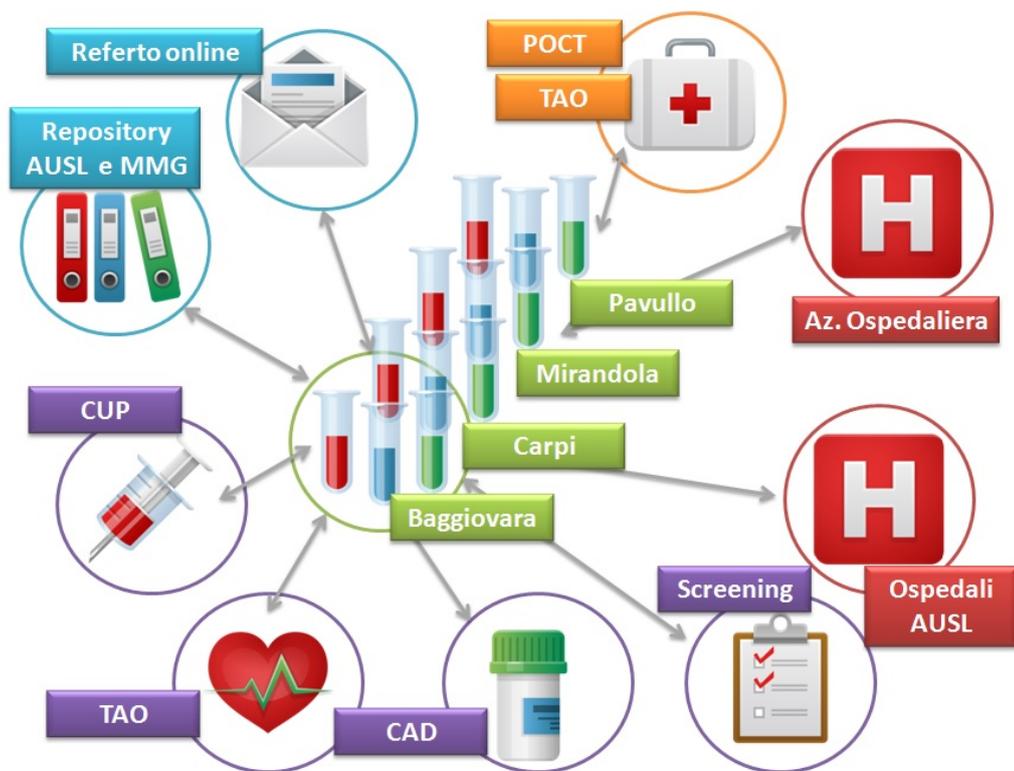


Figura 19 – Rete di integrazione del laboratorio provinciale BLU. [20]

Il laboratorio BLU si estende su un'area di 2300 metri quadri ed è l'unico in Europa per le dimensioni e per le potenzialità dimostrate in termini quantitativi e di tipologie di esami effettuate. Utilizza tecnologie di forte innovazione diagnostica grazie al lavoro di numerose aziende normalmente concorrenti tra loro che per l'occasione hanno collaborato a realizzare le tecniche più sofisticate e all'avanguardia. I criteri che hanno ispirato tale processo di riorganizzazione si basano sul mantenimento di uno stretto rapporto tra ospedale, laboratorio e territorio, sull'importanza del ruolo da affidare ai sistemi informatici e al *Technology Assessment*, alla formazione continua del personale, alla valutazione della qualità e alla centralità dell'appropriatezza; inoltre, l'ottimizzazione dell'organizzazione è ottenuta superando la presenza di tanti laboratori periferici per l'esecuzione degli stessi test. L'obiettivo che si propone il progetto BLU è quello di aumentare la tipologia dei test sviluppando nuovi campi diagnostici e di migliorare l'efficienza del servizio implementando un *Core lab* e rispettando i tempi previsti per l'esecuzione dell'intero flusso di lavoro. Nella Figura 20 sono indicati i principali intervalli di tempo: T1 per il trasporto del materiale dai punti prelievo ai punti di raccolta, T2 per trasportare il materiale dai centri di raccolta al Laboratorio Analisi di Baggiovara, T3 include la fase preanalitica e analitica dei campioni fino alla disponibilità dei risultati per procedere con la refertazione, T4 è il tempo che intercorre tra la validazione tecnica e la validazione clinica.

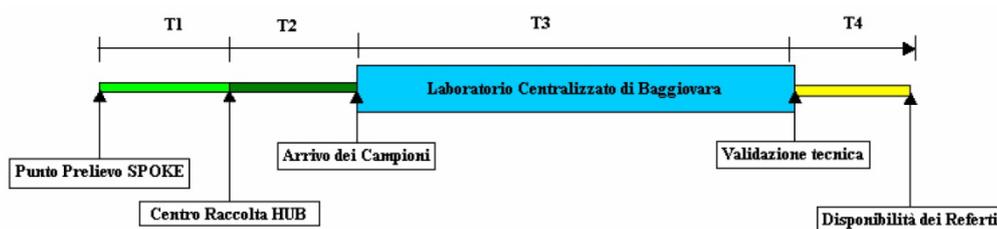


Figura 20 – Suddivisione del flusso di lavoro nei principali intervalli di tempo. [19]

In genere è garantita la refertazione in giornata della quasi totalità degli accertamenti richiesti. Grazie all'efficienza del sistema informativo, il paziente esterno, il giorno dopo l'esecuzione della prestazione, può ritirare il referto direttamente nei punti prelievo di riferimento in tutto il territorio provinciale. Per i pazienti ricoverati, il risultato è garantito entro le due ore per l'80% dei

test. La Figura 21 mostra l'andamento orario delle richieste afferenti al *Core lab* di Baggiovara con il relativo dettaglio numerico.



Orario	Richieste check-in	Richieste
00:00	2	4
01:00	9	1
02:00	2	11
03:00	4	1
04:00	0	3
05:00	0	0
06:00	11	2
07:00	82	7
08:00	545	61
09:00	734	183
10:00	979	405
11:00	491	471
12:00	740	521
13:00	209	718
14:00	37	456
15:00	46	357
16:00	10	205
17:00	17	44
18:00	12	127
19:00	11	12
20:00	13	14
21:00	16	144
22:00	13	12
23:00	3	14

Figura 21 – Andamento orario richieste Core lab BLU. [20]

Alcune tipologie di esami, anche al di fuori dell'ospedale di Baggiovara, sono gestite da una rete di POCT (*Point of Care Testing*), sistemi di analisi decentrati, con pannelli di esami più o meno estesi, in grado di interfacciarsi con il sistema LIS centrale tale da garantire la storicizzazione dei risultati ottenuti da qualsiasi dispositivo. Infatti, sebbene la rete dei *Point of Care Testing* sia dislocata sul territorio modenese, la supervisione di tale attività spetta al laboratorio centralizzato. Vengono gestiti, in questa modalità, esami

salvavita o in urgenza, per i quali l'esecuzione e la refertazione devono avvenire in pochi minuti, tale da garantire l'individuazione preliminare di una diagnosi a cui può far seguito un immediato intervento terapeutico. I principali dispositivi utilizzati sono l'emogasanalizzatore per analizzare problemi vascolari, renali e circolatori, il coagulometro per il monitoraggio dei parametri della coagulazione del sangue, l'analizzatore multiparametrico selettivo per diagnosticare il coma diabetico, il contaglobuli automatico differenziale per riconoscere la presenza di emorragie interne e i marcatori cardiaci per diagnosticare infarti o problematiche legate al miocardio.

Il laboratorio presenta tre catene di automazione, una dedicata al settore di ematologia e coagulazione, e due speculari per il settore di chimica e immunometria. Le catene sono in grado di leggere il codice barcode delle provette, così da poterle riconoscere e accettare in automatico; in seguito procedono all'operazione di centrifugazione, stappatura e generazione di provette figlie dalla provetta madre. Il nastro trasportatore, come in Figura 22, invia le singole provette ai diversi analizzatori.



*Figura 22 – Nastro trasportatore nel laboratorio BLU. [20]*

Una volta eseguiti i test, i campioni vengono riposti in frigoriferi automatizzati, e possono venire nuovamente estratti per ulteriori accertamenti grazie a bracci robotizzati guidati da specifici software. L'intero processo, così enormemente robotizzato e ad alta automazione, garantisce al personale sanitario il minimo contatto con i campioni biologici e con i reagenti. Anche la gestione del magazzino è affidata a sistemi informatizzati in grado di integrarsi con la contabilità analitica ed economica, di effettuare il riordino in automatico dei

prodotti in esaurimento e di ridurre i rischi per gli operatori derivanti da stoccaggi impropri o da giacenze inadeguate. Tali sistemi garantiscono la tracciabilità puntuale tra lotto- reattivo- messa in produzione e analizzatore in cui sono state eseguite le analisi. Negli sviluppi in corso la tracciabilità del lotto sarà legata anche al referto- anagrafica paziente/utente.

Nel laboratorio BLU sono previste due aree di diagnostica, una dedicata alle attività che richiedono tecnologie e processi altamente automatizzati (*Core lab*) in cui si refertano la maggior parte degli esami nell'arco della giornata lavorativa, e un'altra in cui si svolgono metodiche analitiche di cromatografia, di biologia molecolare, proteomica, genomica e farmacogenomica. Quest'ultime, incluse tra le attività definite *omics*, rappresentano nuove discipline che portano allo sviluppo di una diagnostica personalizzata sul singolo individuo. In tal ambito il laboratorio BLU si distingue per gli studi sulle malattie neurodegenerative, sulle droghe d'abuso, per la verifica del metabolismo dei farmaci sul singolo individuo, per il monitoraggio sugli effetti di sostanze tossiche e per la determinazione dei farmaci utilizzati nel doping. L'elevata qualità della strumentazione presente permette di realizzare numerosi tipi di analisi, per questo la piattaforma informatica del laboratorio deve essere estremamente flessibile. Per garantire l'operabilità del sistema LIS h24/365 giorni all'anno, è stato realizzato un sistema di backup funzionale mediante un LIS gemello di dimensione ridotta che ingloba la banca dati degli ultimi sette giorni. Il sistema LIS risulta perfettamente connesso con il Sistema Informativo Ospedaliero (SIO), in modo da contribuire alla realizzazione del fascicolo sanitario come da specifiche regionali vigenti. Tale integrazione rappresenta il punto di forza delle tecnologie informatiche e telematiche ad oggi presenti in ambito sanitario. La diffusione dei sistemi informativi è dovuta alla scelta di far "muovere" i dati, le immagini, le informazioni cliniche e non il paziente. Tale obiettivo è realizzato dalla gestione totale della documentazione in forma digitale, in grado di facilitare la consultazione delle informazioni da parte di altri medici e specialisti, nel pieno rispetto delle leggi sulla privacy. Il personale può aggiornare e consultare i dati di un paziente grazie all'integrazione del sistema con le strumentazioni biomediche, confrontando

così i risultati degli esami con i tracciati elettrofisiologici o con le immagini provenienti da tecnologie diagnostiche quali TAC, RMN ed ecografia. Nel caso specifico del Laboratorio Analisi, la potenzialità di accedere ad un'unica banca dati digitale di informazioni permette agli operatori di gestire l'appropriatezza degli esami, poiché è garantita la conoscenza dell'intera storia clinica del paziente consultando i precedenti risultati degli esami. Le regole di appropriatezza conseguite dal laboratorio BLU riguardano il controllo del genere dell'utente per la compatibilità o meno dell'esame da eseguire, l'accertamento temporale sulla possibilità di effettuare il test, la verifica di congruenza tra test richiedibili, il controllo del valore dell'esame precedente, l'effettuazione del *reflex* test e, infine, la verifica che ciascun esame sia prescritto in seguito ad un determinato quesito diagnostico.

Tutti i dati raccolti dai sistemi informativi aziendali vengono opportunamente elaborati allo scopo di supportare processi di misurazione, controllo e analisi dei risultati e delle performance aziendali. Tale campo di attività, sostenuto dai sistemi di *Business Intelligence*, realizza sia indagini *real time*, sia analisi statistiche.

Nel primo caso, si monitorano in tempo reale il flusso delle richieste per provenienza (Centri prelievo, reparti ospedalieri, centri TAO, ecc.), i flussi operativi di laboratorio per l'analisi del *Turn Around Time* e altri indici di produttività, i flussi delle linee produttive per quanto riguarda il settore di ematologia, di chimica clinica ecc., e il controllo delle funzionalità degli applicativi.

Per le indagini statistiche, invece, può essere effettuata un'analisi storicizzata delle richieste per laboratorio di accettazione, per laboratorio di produzione o per singola prestazione. Tramite l'applicazione della *Business Intelligence*, è possibile realizzare un'analisi dettagliata dei costi per ciascuna prestazione refertata e un'indagine sulla produttività dei device in relazione all'attività analitica svolta, ai controlli di qualità e al legame con i reattivi impiegati. Al fine di verificare gli effetti conseguenti l'introduzione dei criteri che regolano l'appropriatezza, è possibile simulare l'applicazione di una regola e valutarne l'incidenza reale, e, con l'analisi dei trend, monitorare la post applicazione.

## Conclusioni

A conclusione dell'elaborato, si evince come l'organizzazione del flusso di lavoro del Laboratorio Analisi, basato su una solida rete di integrazioni, sia di fondamentale importanza nella gestione di una realtà sanitaria. Tale modello, sebbene sia una certezza nel panorama sanitario internazionale, in Italia non è ancora uniformemente diffuso. La realtà del Laboratorio Unificato di Baggiovara, messa in luce nel presente contributo, è esempio di come la regione Emilia-Romagna abbia realizzato l'integrazione interaziendale attraverso la formazione di Aree Vaste e l'utilizzo del modello *hub and spoke*. In tal modo, sono stati raggiunti alti obiettivi di efficienza sia nell'ambito strettamente clinico, sia nelle relative funzioni amministrative. Lo scopo primario non è fondato sul risparmio di risorse, bensì su una loro valorizzazione, con l'obiettivo di ottimizzare i processi amministrativi ed erogare elevati livelli di assistenza sanitaria.

Alla luce degli argomenti esaminati, la realizzazione dello scenario proposto trova ostacolo nella non univoca interpretazione della normativa sulla qualificazione del LIS come dispositivo medico; nella complessità strutturale dei principali standard sanitari; nell'assenza di una traduzione in lingua italiana di termini e nomi clinici in uso in Laboratorio Analisi, cui fa seguito una limitata diffusione dei nomenclatori, tale da impedire un'omogenea ed efficace standardizzazione terminologica.

Nonostante le difficoltà esplicate, l'adozione del modello presenta non solo vantaggi economici, ma anche una maggiore efficienza nei processi di cura, una ottimizzazione del lavoro e dei tempi di esame con una notevole riduzione degli errori e un miglioramento dell'integrazione ospedaliera con il territorio.

Quindi è auspicabile che le strutture di laboratorio italiane tendano, in futuro, alla realizzazione di una rete clinica integrata che preveda la concentrazione della casistica più complessa, o che necessiti di più complessi sistemi produttivi, in un numero limitato di centri, funzionalmente connessi con le strutture periferiche.



## Bibliografia e Sitografia

- [1] *Decreto lgs. 24 febbraio 1997, n.46* - Recepimento Direttiva 93/42/CEE.
- [2] *Decreto lgs. 25 gennaio 2010, n.37* - Recepimento Direttiva 2007/47/CE.
- [3] *Qualification and Classification of stand-alone software*, Guidance document MEDDEV 2.1/6 January 2012.
- [4] *Medical Information Systems - guidance for qualification and classification of stand-alone software with a medical purpose*, Lakemedelsverket - Medical Product agency, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se).
- [5] *Decreto lgs. 8 Settembre 2000, n. 332* - Recepimento Direttiva 98/79/CE.
- [6] Branca, Chiaravalloti, Guaglianone, Iozzi, Taverniti, Pasceri, *Terminologia specialistica e strutture tassonomiche in ambito biomedico*, Maggio 2010.
- [7] McDonald, Huff, Deckard, Holck, Vreeman, *LOINC Users' Guide*, 2014.
- [8] *IHE Laboratory Technical Framework*, Volume 1.
- [9] *IHE Laboratory Technical Framework*, Volume 2x.
- [10] *IHE Laboratory Technical Framework*, Volume 2a.
- [11] *Specifiche tecniche per il referto di laboratorio secondo lo standard HL7 CDA Release 2.0*.
- [12] M.Morandini, *La fase pre-analitica: idoneità/accettabilità del campione*, RIMeL/IJLaM 2006.
- [13] D. Giavarina, G. Soffiati, *L'automazione nella prevenzione degli errori*, RIMeL/IJLaM 2006.
- [14] M. Morandini, *La validazione tecnica*, RIMeL/IJLaM 2005.
- [15] P. Cappelletti, *Il "referto" in Medicina di Laboratorio*, Rivista Med Lab /JLM 2004.
- [16] Smellie WSA, *Appropriateness of test use in pathology: a new era or reinventing the wheel?*, Ann Clin Biochem 2003

[17] M. Plebani, M. Mussap, *Information Technology, automazione e appropriatezza: le logiche organizzative e le logiche diagnostiche*, Rivista Med Lab/ JLM 2004.

[18] C. Scapellato, F. Degrassi, *Le urgenze di laboratorio tra TAT, appropriatezza e qualità: un percorso riorganizzativo*, ESA DIA, Luglio 2012.

[19] M. Garagnani, *Il ruolo dell'ingegneria clinica nella gestione delle tecnologie biomediche e nei progetti di innovazione tecnologica*, Aprile 2007.

[20] M. Setti, S. Cecoli, *Il Sistema Informativo di Laboratorio LIS: architettura di riferimento, gestione dei POCT, criteri di appropriatezza e cruscotto di controllo*, Servizio di Ingegneria Clinica e Dipartimento Interaziendale di Patologia Clinica dell'Azienda USL di Modena.

Direzione generale dei farmaci e dispositivi medici, Ministero della salute, *Dispositivi Medici: Aspetti Regolatori e Operativi*, Aprile 2010.

G. Arcuri, *Dispense del corso di Informatica Medica e Reti di Telemedicina*, Ing. Biomedica, UNIBO, anno accademico 2013/2014.

[www.ihe.net](http://www.ihe.net) (Novembre 2014)

[www.ihe-italy.org](http://www.ihe-italy.org) (Novembre 2014)

[www.hl7.org](http://www.hl7.org) (Novembre 2014)

[www.meddev.info](http://www.meddev.info) (Dicembre 2014)

[www.ausl.mo.it](http://www.ausl.mo.it) (Febbraio 2015)

## **Ringraziamenti**

Giunta in prossimità della laurea non posso che ringraziare tutti coloro che mi hanno accompagnato nel mio percorso di studi.

Ringrazio il relatore Prof. Giovanni Arcuri per avermi guidato nella stesura di questo elaborato.

Rivolgo un particolare ringraziamento alla mia famiglia per avermi sostenuto appoggiando le mie scelte e incoraggiandomi nel raggiungimento dei miei obiettivi.

Ringrazio Lorenzo per avermi sempre dato coraggio nelle situazioni più difficili, e tutti gli amici incontrati in questo percorso per essere stati sempre un sicuro aiuto.

In conclusione, un sincero grazie a tutte le persone a me care con cui ho il piacere di condividere oggi questo traguardo.