



LA GESTIONE DEL RISCHIO CLINICO

Desenzano del Garda

9 maggio 2009

Bruno Milanesi

1

Tra statistica e semantica

- Tutte le azioni della nostra vita presentano un qualche rischio
- Semanticamente il rischio è definibile come la possibilità che qualcosa di pericoloso, spiacevole, imprevisto ed indesiderato possa accadere a me o a qualcuno dei miei cari
- Matematicamente il rischio è definibile come la possibilità che un particolare evento avverso possa verificarsi durante un lasso di tempo predeterminato
- Questo è vero tanto per la possibilità di perdere i miei risparmi per aver investito tutto in bond Argentini o per la possibilità di ammalarmi di cancro a causa del CVM liberato dalle industrie di Marghera

Bruno Milanesi

2

Tra volontà umana ed atto divino

- Il verbo rischiare deriva dal volgare arcaico “*risicare*” che significa osare
- In questo senso possiamo ritenere che il rischio derivi dalla volontà dell’Uomo piuttosto che dagli atti degli dei (P Bernstein. *Against the gods*, 1996)
- Il libero arbitrio gioca quindi un ruolo chiave nella intelligenza moderna del concetto di rischio
- Infatti, gli eroi classici seguivano un destino tracciato dal fato diversamente dai personaggi moderni che appaiono artefici del loro destino

Bruno Milanesi

3

Un po' di storia.....

- Il concetto moderno di rischio viene introdotto nel sistema numerico indù-arabico
- Lo studio matematico probabilistico inizia nella epoca dei lumi in Francia con Pascal e de Fermant che lo applicarono inizialmente al gioco d'azzardo
- Ulteriori e decisivi contributi furono in seguito apportati da altri grandi matematici: Bernoulli, Gauss, Quetelet, von Neumann e Markowitz

Bruno Milanesi

4

Risk assessment and risk perception I

- I tecnici parlando di **ipotetico rischio** usano le loro conoscenze specialistiche ed un approccio analitico per trovare il modo per stimare i differenti elementi di probabilità e le loro possibilità di combinazione al fine di dare un determinato evento avverso.
- Si tratta di un processo di quantificazione che, nelle intenzioni, dovrebbe essere privo di contenuti emozionali, ma tuttavia in grado di fornire tutti gli elementi di valutazione.

Bruno Milanese

5

Risk assessment and risk perception II

- I non addetti ai lavori tuttavia recepiscono l'analisi del rischio predisposta dai tecnici in maniera spesso scarsamente prevedibile
- Questo dipende dalla fiducia riposta nei periti (competenza, indipendenza, notorietà)
- Dalla completezza dell'analisi svolta
- Dalle modalità di comunicazione dei risultati relativi al rischio
- Dal fatto che la "intelligenza" del pubblico in relazione ad un determinato rischio è spesso passionale ed irrazionale e viene filtrata attraverso meccanismi di tipo emozionale ed assolutistico (toccherà a me oppure no, e se toccherà a me che tipo di supporto avrò, quali saranno gli esiti etc.)

Bruno Milanese

6

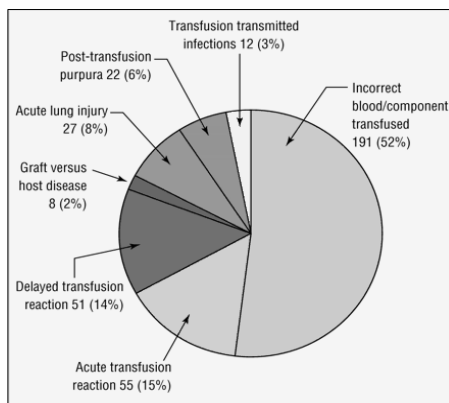
Risk assessment and risk perception III

- La terza componente coinvolta nelle problematiche della quantificazione e della percezione del rischio è quella rappresentata dagli organi regolatori che sono chiamati ad emanare le norme generali per la gestione dei rischi
- Il decisore politico adeguerà il proprio comportamento a seconda delle informazioni e delle pressioni che andrà a ricevere
 - dai tecnici
 - dalla opinione pubblica
 - dalle lobbies
 - dai media

Bruno Milanesi

7

S.H.O.T. UK

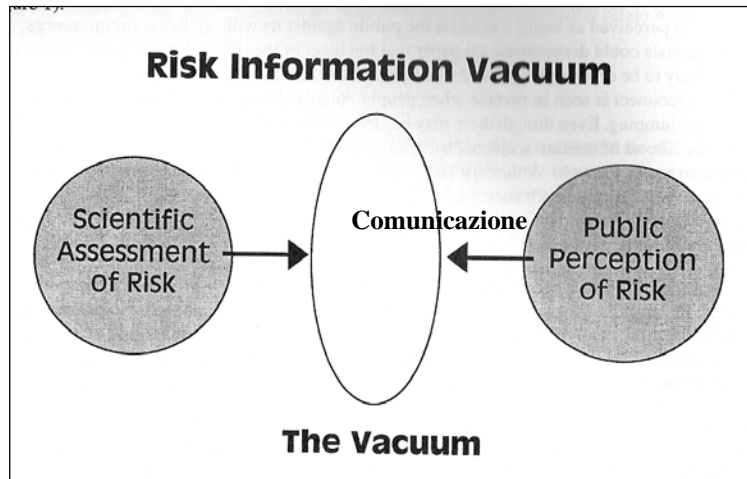


- L'immagine riporta il numero di incidenti post trasfusionali gravi occorsi in UK tra il 1996 ed il 2000
- Come si vede si tratta di 366 casi di cui 191 (52%) dovuti ad una errata identificazione del paziente o della unità
- Tuttavia la decisione politica non è stata quella di adottare dei provvedimenti in grado di incidere su tale problematica
- Si è invece scelto di migliorare gli screening mediante i test NAT che hanno ridotto ulteriormente il già basso numero di incidenti infettivi: 12 (3%) di cui 6 da agenti non considerati nel processo di qualificazione biologica

Bruno Milanesi

8

Il vuoto nella comunicazione del rischio



Bruno Milanesi

9

Come il pubblico avverte il rischio

Nella comunicazione del rischio il pubblico dei non addetti ai lavori è influenzato, nella sua percezione, da numerosi fattori:

- Fiducia o sfiducia negli esperti
- Grado di responsività delle autorità
- Grado di compartecipazione delle autorità
- Tipologia del rischio

Bruno Milanesi

10

Rischio volontario ed involontario

- Il fattore più importante nell'influenzare la percezione del rischio è il fatto che la esposizione alla noxa sia volontaria od involontaria
- Quando si sceglie di correre un rischio si pensa: "Questo danno è possibile ma non può certo capitare a me"
- Un rischio accettato volontariamente è percepito alla stessa stregua di un rischio imposto 1.000 volte più piccolo

Bruno Milanesi

11

Rischio familiare ed inusuale

- Il rischio derivante da comportamenti usuali ed accettati è percepito come di minore entità rispetto a quello derivante da nuovi comportamenti
- I rischi derivanti dalle nuove tecnologie pur causando un rischio trascurabile spesso provocano grande timore
- Ad esempio gli OGM in alimentazione umana inizialmente hanno causato notevole allarmismo poi sono stati parzialmente accettati e l'allarme è rientrato

Bruno Milanesi

12

Rischio industriale e naturale

- L'origine del rischio è un altro fattore che influenza la percezione dello stesso da parte della popolazione
- I rischi di origine naturale tendono ad essere sottovalutati
- I rischi di origine artificiale (industriale) tendono ad essere ipervalutati

Bruno Milanesi

13

Rischio acuto e cronico

- Si presta maggiore attenzione ad eventi acuti in cui vengono coinvolte un gran numero di persone
- Ad esempio si è più colpiti da un incidente aereo dove muoiono 150 persone piuttosto che dallo stesso numero di morti per incidenti automobilistici durante il periodo estivo
- Tutti sappiamo che l'aereo è il mezzo di trasporto più sicuro mentre l'automobile è il più pericoloso, tuttavia abbiamo più paura di viaggiare in aereo che in macchina

Bruno Milanesi

14

Mortalità conseguente al rischio

- Un rischio è considerato più grave se può comportare mortalità
- La possibilità di sviluppare una neoplasia è sentita in maniera devastante
- Nell'immaginario collettivo la malattia neoplastica appare "più mortale" di altre patologie, anche a parità di prognosi.

Bruno Milanesi

15

Fattori che aumentano la percezione della gravità del rischio

- Se il rischio non è direttamente visibile e misurabile
- Se il rischio è in grado di agire in maniera occulta
- Se il rischio presenta la possibilità di effetti a lungo termine
- Se il rischio può essere pericoloso per le generazioni future

Bruno Milanesi

16

Fattori che diminuiscono la percezione della gravità del rischio

- Se il rischio non mi interessa direttamente
- Se il rischio è facilmente riducibile
- Se l'esposizione rischio è facilmente evitabile
- Se il rischio non ha una distribuzione globale

Bruno Milanesi

17

Un Rischio sempre avvertito

Il rischio derivante dalle radiazioni è sempre avvertito come molto rilevante poiché:

- L'esposizione è spesso involontaria
- E' di origine artificiale
- Agisce in maniera occulta e cronica
- E' pericoloso per le generazioni future
- E' oncogeno
- Non è direttamente visibile o misurabile
- Può avere effetti acuti catastrofici

Bruno Milanesi

18

La scala di Paling I

- Si tratta di uno strumento che permette di porre in una relazione quantitativa differenti tipologie di rischio generale e/o sanitario
- La scala, di tipo logaritmico, come la scala Richter per la magnitudo dei terremoti, ha come punto 0 la frequenza di un evento per milione di esposti e si estende per ± 6 log
- Lo zero è stato scelto poiché le agenzie governative negli USA e nella CEE considerano il rischio di $1/10^6$ trascurabile e che non necessita di specifica regolamentazione

Bruno Milanesi

19

La scala di Paling II

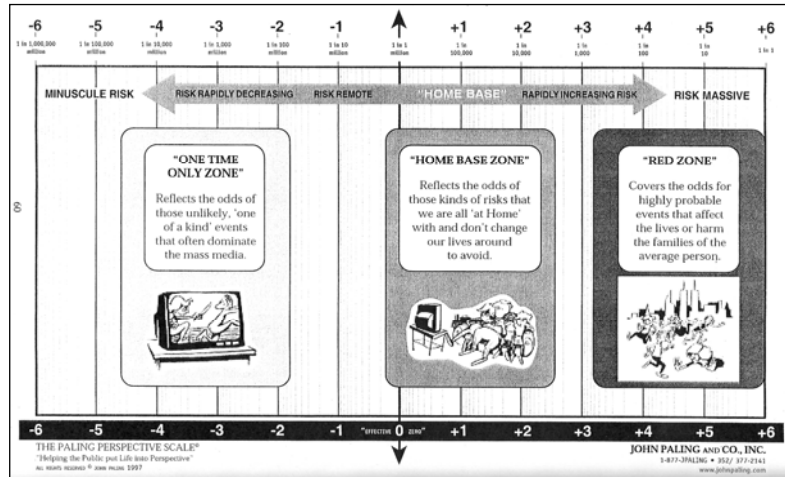
La scala di Paling individua tre “zone principali”

- **One time only zone**
Si situano in questa zona quegli eventi eccezionali che spesso sono riportati dai mass media $< 1/10^9$
- **Home based zone**
Si situano in questa zona i rischi di tipo domestico $1/10^6$
– $1/10^4$
- **Red zone**
Si situano in questa zona gli eventi che frequentemente mettono in pericolo la nostra vita $> 1/10^3$

Bruno Milanesi

20

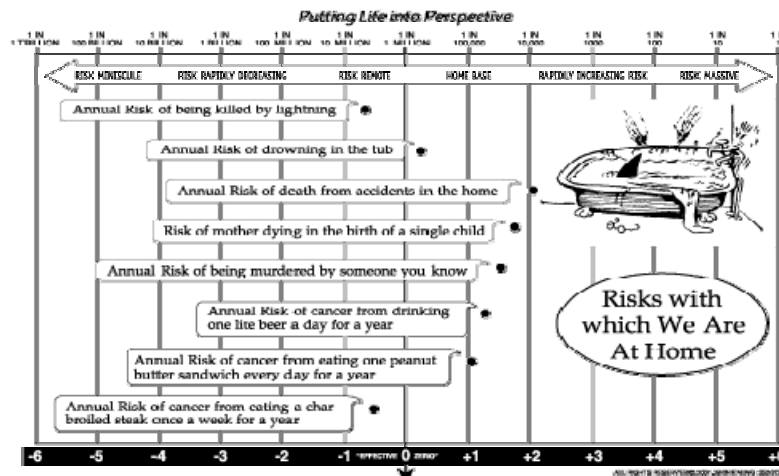
Le tre zone della scala di Paling



Bruno Milanesi

21

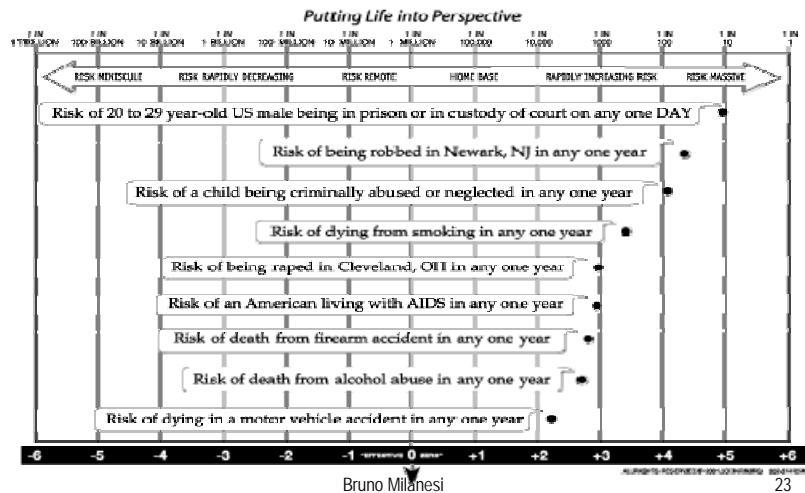
Comparazione del rischio relativo a diverse cause di morte negli USA



Bruno Milanesi

22

Rischi relativi nella vita quotidiana negli USA



Definizione del Rischio Clinico

- Per Rischio Clinico si intende la possibilità che un paziente sia vittima di un evento avverso, cioè subisca “un qualsiasi danno imputabile, anche se in modo involontario, alle cure mediche prestate durante il periodo di degenza, che causa un prolungamento della degenza, un peggioramento dello stato di salute o la morte”

Risk management in Sanità: il problema degli errori. 2003

Laboratorio e Rischio Clinico I

In Medicina di Laboratorio ed in Medicina Trasfusionale spesso la gestione del rischio clinico viene identificata con la gestione dell'errore

- Pre-analitico
- Analitico
- Post-analitico

Purtroppo le cose non sono così semplici

Laboratorio e Rischio Clinico II

Errori pre-analitici

- Prelievi inadeguati
- Scambi di provette
- Errori nella prescrizione dei tests
- Errori nella accettazione delle prescrizioni

Laboratorio e Rischio Clinico III

Errori analitici

- Su questi si sono concentrati gli sforzi di tutti noi
- Goldshmidt osserva che solo il 12,5% dei dati erronei prodotti dal Laboratorio ha un qualche effetto sulla salute del paziente
- Un esame corretto ma fornito con un TAT inadeguato comunque può contribuire ad accrescere il rischio clinico corso dal paziente

Bruno Milanesi

27

Laboratorio e Rischio Clinico IV

Errori post-analitici

- Sono spesso causati dal mis-utilizzo dei dati forniti dal Laboratorio
- Paradossalmente la disponibilità dei dati in tempo reale mediante supporti informatici può addirittura peggiorare questa situazione

Bruno Milanesi

28

Laboratorio e Rischio Clinico V

La situazione è resa ancora più complessa da:

1. Rapidissimi progressi nella tecnologia diagnostica che ci portano ad operare in aree dove non esistono gold-standard
2. La introduzione, a tutti i livelli, di tecnologie diagnostiche che permettono di individuare la predisposizione di un individuo a poter sviluppare una determinata patologia
3. La adozione di programmi di screening pre-natali basati su algoritmi diagnostico-statistici il cui risultato sarà quello di indicare la probabilità di andare incontro ad un determinato evento con necessità di effettuare, in caso di positività, un test invasivo gravato da una certa percentuale di effetti indesiderati
4. Preminenza di criteri di tipo economico sul governo clinico della diagnostica

Bruno Milanese

29

Laboratorio e Rischio Clinico VI

Esaminiamo alcune situazioni in cui per il Laboratorio il coinvolgimento nella situazione di "Rischio Clinico" deriva sia

da aspetti tecnici sia da deficit di comunicazione

- Assenza di un gold-standard: diagnostica rapida della tubercolosi
- Test individuanti una predisposizione genetica allo sviluppo di una patologia: il carcinoma della mammella
- Test di screening in gravidanza: la valutazione del rischio per trisomia 21
- Prevalenza delle considerazioni economiche sul governo clinico: l'approccio alle emoglobinopatie

Bruno Milanese

30

Indisponibilità di gold standard

- Paziente critico in rianimazione con “nodularità” polmonari e storia di pregressa TBC trattata
- Viene sospettata una riattivazione della TBC
- Tre esami microscopici negativi
- Tre esami colturali in corso
- Viene effettuato un nuovo bronco-lavaggio
- Il liquido viene inviato ad un centro di riferimento per la diagnosi in biologia molecolare

Bruno Milanesi

31

Indisponibilità di gold standard

- Il test PCR risulta positivo
- Il clinico si sente autorizzato a porre diagnosi di tubercolosi ed inizia la terapia specifica
- Il paziente giunge all'exitus ed il riscontro autoptico non conferma la presenza di una TBC polmonare attiva
- Gli esami culturali danno esito negativo

Bruno Milanesi

32

Indisponibilità di gold standard

- The current evidence suggests that NAA tests cannot replace conventional tests such as microscopy and culture; they should be used and interpreted in conjunction with conventional tests and clinical data.
- A positive test in a patient with a reasonably high pretest probability is confirmatory of TB, particularly in patients with positive sputum smear microscopy. Therefore, **NAA tests can be used to confirm that a positive sputum smear is due to *M. tuberculosis*.**
- NAA tests, however, have relatively lower sensitivity and negative predictive value, particularly in patients with negative sputum smears and with extrapulmonary TB. A negative test, therefore, does not rule out the diagnosis of TB. **NAA tests should not be performed if sputum smears are negative** and if the index of clinical suspicion is low.
- A negative NAA test in a patient with a high index of clinical suspicion should not preclude continued investigation.
- **NAA tests** amplify dead mycobacteria and cannot distinguish viable from nonviable bacilli, they **should not be used in patients who are being treated.**

Advances in the Diagnosis and Treatment of Tuberculosis
The Proceedings of the American Thoracic Society 3:103-110 (2006)

Indisponibilità di gold standard

Quale è stato il rischio clinico e come ha interessato il Laboratorio?

- Al Laboratorio, in una prima fase, è stata imputata la incapacità di confermare (od escludere) il sospetto diagnostico in tempi " clinicamente utili"
- In un secondo tempo il clinico si è sentito supportato nel proprio sospetto diagnostico dal risultato di un test richiesto, forse, in maniera inappropriata
- Il test nella indicazione del risultato non riportava alcun criterio interpretativo e nessuna indicazione circa le cautele da seguire per confermare od escludere una TBC mediante un test NAT
- Il Clinico non aveva adeguate conoscenze circa il significato del test richiesto, sul suo VPP e VPN, delle raccomandazioni circa il "peso" di tale risultato al fine di porre una diagnosi definitiva di TBC ed di iniziare un trattamento specifico in soggetti pre-trattati e con microscopia negativa
- Il Laboratorio non ha commesso errori analitici, ma per difetto di comunicazione, ha forse contribuito ad un errore clinico

Screening pre-natali per la trisomia 21

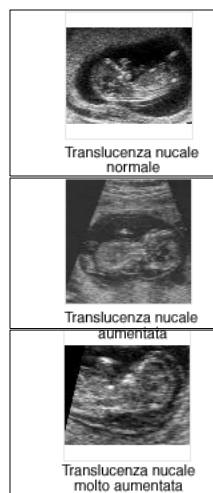
- Gli screening pre-natali per la trisomia 21 si basano sulla determinazione di alcuni parametri materni, variamente combinati, AFP, Estriolo libero, β -HCG, PAPP-A, Inibina A.
- Parametri fetali determinati ecograficamente tra cui la translucenza nucale e la morfologia delle ossa nasali
- Dati anamnestici (es. età materna e precedenti gravidanze) e di popolazione
- I test non sono applicabili in caso di gravidanze gemellari o di diabete materno

Bruno Milanesi

35

Screening pre-natali per la trisomia 21

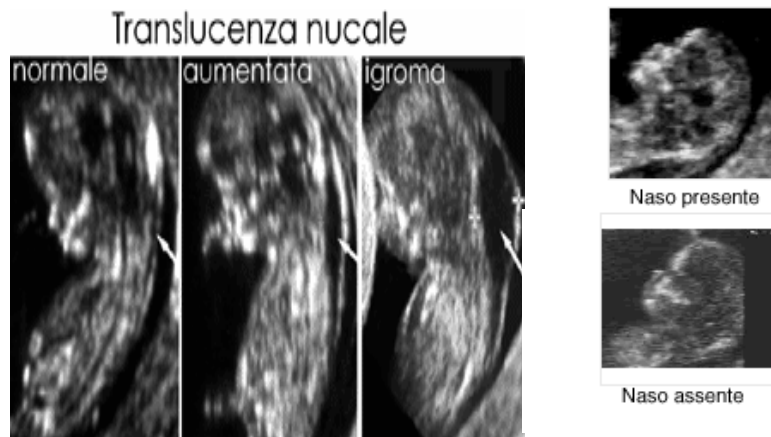
- Bitest
 β -HCG e PAPP-A
- Tritest
*AFP, β -HCG,
estriolo non coniugato*
- Test quadruplo
*AFP, β -HCG,
estriolo non coniugato,
inibina A*



Bruno Milanesi

36

Screening pre-natali per la trisomia 21



Bruno Milanesi

37

Screening pre-natali per la trisomia 21

- Il cut-off è posto a 1/250 oppure a 1/300 e questa discrepanza costituisce una criticità
- Quando il rischio supera il cut-off la donna viene indirizzata alla amniocentesi od alla villocentesi
- Lo screening è accreditato di un detection rate superiore al 90% con un 5% di falsi positivi

Bruno Milanesi

38

Screening pre-natali per la trisomia 21

- Ci sono diversi software commerciali che permettono la elaborazione dello screening per sindrome di Dawn e valutare il rischio relativo
- Si tratta di software che abitualmente sono residenti su PC stand alone, ciò comporta dei problemi di adeguata manutenzione, controllo di funzionamento, back-up dei dati
- Questi software sono spesso dei “black box” cioè l’utente solitamente non è reso edotto sulle modalità di funzionamento del programma né sugli algoritmi di calcolo utilizzati o sulla popolazione di riferimento su cui tali algoritmi sono stati validati
- Nel 2000 presso l’Ospedale di Sheffield ad alcune pazienti è stato refertato uno screening per la trisomia 21 con i risultati errati a causa di un malfunzionamento del PC o del software

39

Screening pre-natali per la trisomia 21

- Il NEQAS in un programma di VEQ ha trovato che, con gli stessi input, i diversi software presentavano un coefficiente di variazione nella quantificazione del rischio del 30-35% per i tests a due parametri e del 55% per i tests a tre parametri
- Queste variazioni erano ampiamente sufficienti per fare passare la quantificazione del rischio dalla fascia in cui la amniocentesi era consigliata alla fascia in cui non appariva assolutamente indicata ciò era particolarmente vero per donne con età inferiore a 36 anni
- Gran parte di queste “variazioni” sembrano imputabili ai differenti parametri di popolazione inseriti nei programmi

Bruno Milanesi

40

Screening pre-natali per la trisomia 21

Origine del Rischio Clinico

- Mancanza di ambiti di riferimento universalmente accettati
- Necessità di operare in equipe multidisciplinari
- Programmi in “scatola chiusa” con scarsissime possibilità di personalizzazione
- Elevati CV nella elaborazione dei risultati
- Necessità di integrare dati prodotti dal Laboratorio con dati rilevati da altri operatori
- Elevata partecipazione emotiva delle pazienti con possibilità di contenziosi in caso di ritardo della risposta

Bruno Milanesi

41

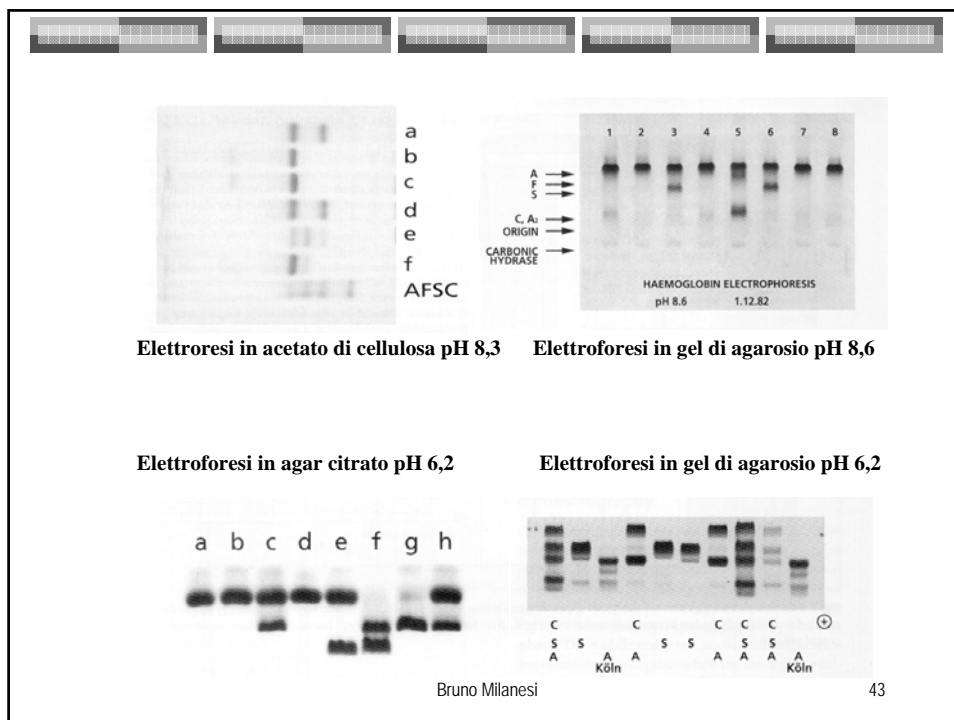
Screening pre-natali per la trisomia 21

Adeguate Informazione

- Deve essere chiaro che si tratta di uno screening gravato da falsi positivi (5%) e falsi negativi (5-10%)
- Il risultato prodotto esprime solo una probabilità, un rischio appunto, non costituisce una diagnosi
- I casi positivi devono essere indirizzati ad amniocentesi o villocentesi (manovre peraltro gravate da una loro specifica incidenza di effetti avversi)
- E' importante una buona collaborazione con i ginecologi - ecografisti in maniera da chiarire bene le possibilità diagnostiche del Laboratorio e le aspettative del Clinico
- Nella nostra esperienza è sempre stato utile un confronto nei casi critici

Bruno Milanesi

42



La diagnostica delle emoglobinopatie

- Per motivi economico-organizzativi gran parte dei Laboratori periferici ha improntato la diagnostica delle emoglobinopatie su di un unico test
- Di solito si utilizzano degli HPLC dedicati alla quantificazione della HbA1c che permettono anche una analisi qualitativa e quantitativa delle “emoglobine patologiche”
- Tali strumenti solitamente permettono una accurata quantificazione delle frazioni emoglobiniche evidenziate

Bruno Milanesi

44

La diagnostica delle emoglobinopatie

- Un approccio basato su un test eseguito in HPLC è solitamente adeguato per la diagnostica delle sindromi talassemiche (disordini quantitativi delle sintesi delle catene globiniche)
- Infatti gli HPLC possono essere utilizzati nella quantificazione di HbA1, HbA2, HbF
- Abitualmente vengono correttamente evidenziate le varianti eluite in area S e C
- Nella diagnostica delle “emoglobine patologiche” per il gran numero di Hb variant descritte è impossibile che un approccio basato su di un solo test sia in grado di metterle tutte in evidenza

Bruno Milanesi

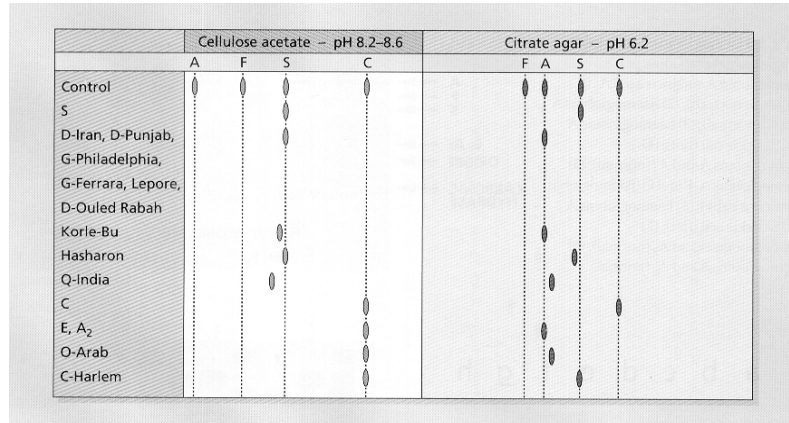
45

Mobilità delle Hb in elettroforesi



46

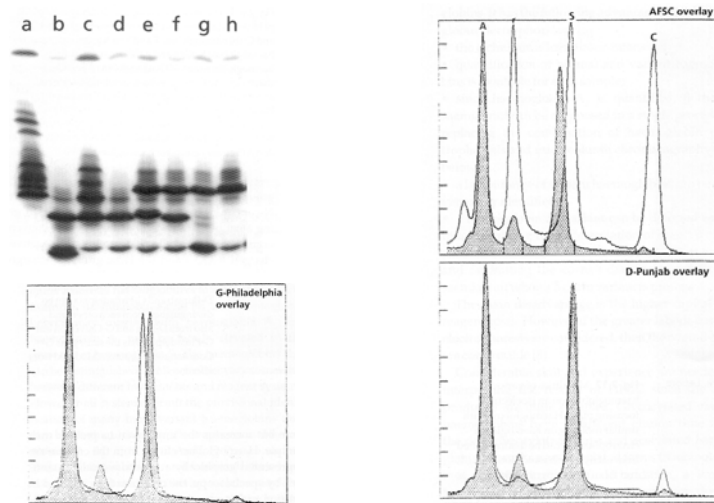
Mobilità delle Hb in elettroforesi



Bruno Milanesi

47

Isoelectrofocusing ed elettroforesi



Bruno Milanesi

48

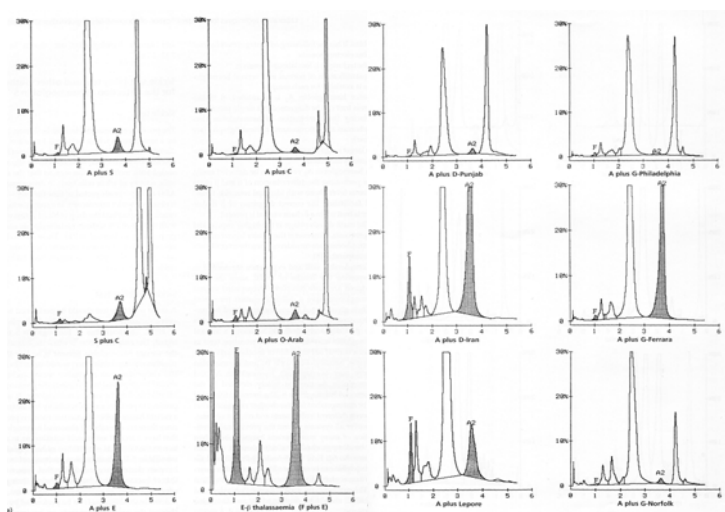
La diagnostica delle emoglobinopatie

- Infatti la HPLC, come gran parte delle tecniche di primo livello, evidenzia delle caratteristiche chimico-fisiche delle Hb
- Ad esempio le tecniche in HPLC risentono della glicosilazione e della acetilazione delle catene globiniche
- Anche per la HPLC esistono sovrapposizioni: HbE ed Hb Lepore si sovrappongono alla HbA2, La presenza di HbS provoca sovrastima della HbA2

Bruno Milanesi

49

H P L C



Bruno Milanesi

50

La diagnostica delle emoglobinopatie

- ❖ The diagnosis of disorders of haemoglobin chain synthesis usually requires a combination of techniques. It is important to recognize that many of the laboratory tests in routine diagnostic use indicate only the physicochemical characteristics of a haemoglobin rather than permitting its precise identification. For clinical purposes an adequate presumptive identification usually requires a combination of at least two techniques, with results being assessed in relation to the clinical features, the ethnic origin of the subject and the blood count and film.

B. Bain. Haemoglobin Diagnosis. Blackwell 2001

Bruno Milanesi

51

La diagnostica delle emoglobinopatie

- Nel caso della diagnostica delle emoglobinopatie il Rischio Clinico cui può contribuire il Laboratorio deriva da necessità organizzativo-funzionali e da deficit di comunicazione
- La crescente ristrettezza delle risorse comporta la necessità di adottare un approccio basato su un solo test di screening
- I test di secondo livello sono riservati ai casi risultati positivi al test di screening, la cui negatività arresta spesso l'iter diagnostico
- D'altra parte questo limite spesso non è noto ai clinici e non appare esplicitato nel referto

Bruno Milanesi

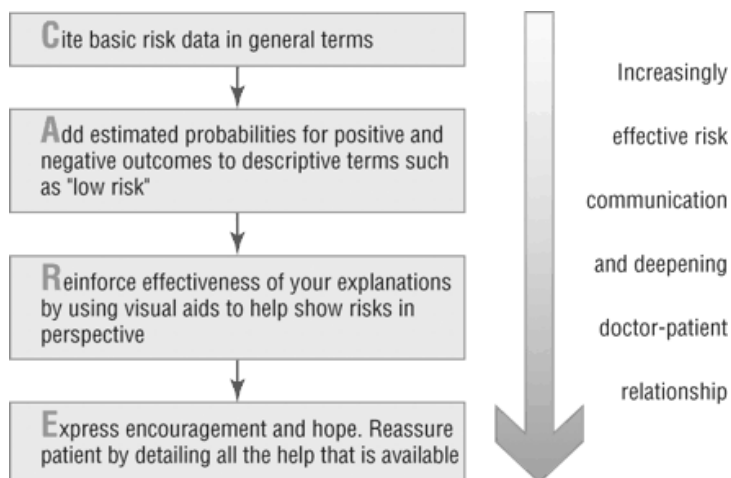
52

Rischio e consenso informato

Elementi fondamentali sono

- Adeguata informazione
- Comprensione dell'informazione
- Espressione volontaria del consenso

Rendere più efficace la comunicazione del rischio



**GLI ANTICHI IRLANDESI SI
DIFENDEVANO DAL RISCHIO VICHINGO
IN CATTEDRALI FORTIFICATE**



GRAZIE PER L'ATTENZIONE

