

La catena di custodia e sua applicazione negli accertamenti tossicologici dei lavoratori con mansioni a rischio (Rassegna)

Emilia Marchei, Manuela Pellegrini, Maria Concetta Rotolo, Simona Pichini, Roberta Pacifici
Dipartimento del Farmaco, Istituto Superiore di Sanità, Roma

RIASSUNTO *Le procedure cliniche e/o medico-legali devono essere procedure documentate, devono descrivere ogni processo realizzato su un campione biologico, in modo da assicurare la riproducibilità di ogni passaggio. La catena di custodia è una procedura atta a documentare la raccolta, il trasporto, la conservazione, l'analisi, il referto e lo smaltimento di un determinato campione biologico. Lo scopo è quello di garantire che l'autenticità e l'integrità del campione biologico sia stata mantenuta dalla raccolta al suo smaltimento. Le procedure di una catena di custodia possono variare a seconda del contesto e del laboratorio, ma la mancanza di attuazione costituisce una significativa fonte di errore.*

Parole chiave: Catena di custodia; Sistema di qualità; Analisi tossicologiche

ABSTRACT *The chain of custody and its application in the toxicological analysis of the workplace drug testing. The clinical and / or medico-legal procedures should be documented and should describe any process carried out on a biological sample in order to ensure the reproducibility of each step. Chain of custody procedures refer to the means by which a specimen is identified and associated with a specific individual throughout the collection, transport, storage, analysis, reporting process. The purpose is to prove that the integrity of the specimen has been maintained from collection to final report. Chain of custody procedures may vary according to context and laboratory, but failure to implement poses a significant source of error.*

Key words: Chain of custody; Quality system; Toxicological analysis

PREMESSA

L'autenticità e l'integrità di un campione biologico utilizzato per la ricerca di farmaci e/o sostanze d'abuso a fini clinici e/o medico-legali sono presupposti indispensabili per l'attendibilità dei risultati analitici e per la loro corretta interpretazione. Le determinazioni analitiche che seguono la fase di raccolta, trasporto e conservazione di un campione biologico hanno l'obbligo di fornire un risultato accurato e preciso e i metodi analitici per ottenere tale risultato devono fornire il massimo d'affidabilità. La possibilità di utilizzo dei dati di laboratorio dipende in gran misura dalla stretta osservanza di una serie di procedimenti operativi che si realizzano per fasi e vanno dal campionamento all'analisi propriamente detta, per terminare con la refertazione. Accanto agli adeguati procedimenti analitici, è fondamentale istituire una "catena di custodia" che documenti la storia cronologica del campione dalla raccolta fino alla refertazione del risultato ed al suo smaltimento.

Il laboratorio che mette in atto una catena di custodia deve essere in grado di rispondere alle seguenti domande¹:

- Dov'è ora il campione/i da analizzare?
 - Chi possiede ora il campione/i da analizzare?
 - Quando l'operatore è venuto in possesso del campione/i da analizzare?
 - Dove è stato il campione/i da analizzare?
 - Chi è entrato in possesso del campione/i da analizzare?
- Una catena di custodia, quindi, deve dimostrare dove

e da chi i campioni sono stati raccolti, gestiti e conservati e dimostrare che non vi è e non vi è stata alcuna adulterazione o manipolazione del campione che potrebbe pregiudicare le analisi da effettuare. Sul documento di una catena di custodia devono essere sempre presenti l'ora, la data e le condizioni di raccolta, l'identificazione di chi maneggia il campione, l'analisi e/o le analisi che devono essere eseguite; l'ora e la data di completamento delle analisi e altre eventuali informazioni riguardanti il campione^{2,3}.

Il presente documento individua una serie di modalità operative, che consentano l'applicazione di un'affidabile catena di custodia in un qualsiasi laboratorio e in particolare in quelli previsti dall'Intesa Stato/Regioni (Provvedimento n. 99/CU del 30.10.2007; G.U. n. 266 del 15.11.2007) e (G.U. n. 236 del 08.10.2008) in materia di "accertamenti sanitari di assenza di tossicodipendenza o di assunzione di sostanze stupefacenti o psicotrope in lavoratori addetti a mansioni che comportano particolari rischi per la sicurezza, l'incolumità e la salute di terzi".

FASI OPERATIVE

Il laboratorio che esegue analisi di screening e/o di conferma sulla presenza delle sostanze stupefacenti e psicotrope deve raccogliere, in forma documentale, la descrizione dei criteri di svolgimento delle attività riguardanti l'effettuazione di tali analisi. La documentazione, che deve garantire il corretto svolgimento delle procedure analitiche, deve seguire i passaggi di seguito dettagliati.

Acquisizione delle informazioni per la raccolta del campione

La corretta compilazione della modulistica costituisce il fondamento della catena di custodia. La richiesta dell'analisi dovrebbe contenere, oltre ad alcune informazioni fondamentali, anche altre di volta in volta ritenute importanti:

- Nome, cognome, età, nazionalità e sesso della persona a cui appartiene il campione biologico prelevato;
- Tipo di prelievo
- Eventuali trattamenti farmacologici in corso
- Eventuali notizie cliniche

E' importante che il soggetto controllato sia reso consapevole che è richiesto il massimo rigore negli adempimenti procedurali e burocratici. L'accertamento del soggetto sottoposto ad analisi deve essere effettuata mediante la presentazione di un documento di identità^a.

Il campionamento

La fase di prelievo del campione può essere fonte di errori che possono invalidare l'intero processo analitico. E' necessario disporre di un'adeguata zona di campionamento, che garantisca la regolarità delle operazioni con il minor disagio possibile per i soggetti coinvolti. I soggetti convocati devono restare nei locali riservati al controllo fino ad avvenuto prelievo del campione e alla conclusione delle operazioni connesse. Il locale non deve avere la possibilità di comunicare con l'esterno. Il prelievo del campione di urina, raccolto in apposito contenitore monouso di plastica, deve avvenire sotto controllo del medico competente o di un operatore sanitario qualificato. Nella zona di raccolta non deve essere disponibile alcun detergente, che potrebbe essere usato come adulterante, e la fonte d'acqua, che potrebbe essere usata come diluente, deve essere chiusa o deve essere aggiunto un opportuno colorante⁴. L'autenticità del campione può essere accertata subito dopo il prelievo anche mediante la verifica dei caratteri fisico-chimici (ad esempio la temperatura che deve essere compresa fra i 32 ed i 38 °C)⁴.

E' importante utilizzare dei contenitori idonei al tipo e quantità di materiale biologico da prelevare ed in grado di mantenere l'integrità del campione stesso.

Per il provvedimento del 18 settembre 2008, pubblicato in G.U. n. 236 l'8/10/2008, il soggetto rimane nell'area sanitaria fino a che non abbia prodotto la quantità minima di urina necessaria alle analisi (non inferiore a 60 mL). Qualora la quantità prodotta sia insufficiente, il contenitore in cui è conservato il campione incompleto dovrà essere sigillato e riaperto solo in presenza del soggetto per la successiva integrazione in un nuovo contenitore. Una volta completata l'operazione di raccolta, il medico competente esegue il test di screening immunochimico rapido o provvede al trasferimento del campione al laboratorio individuato per tale finalità dopo averlo suddiviso in tre aliquote

denominate A, B e C (un esempio è riportato in Figura 1).

Qualora il medico competente esegua direttamente il test di screening ed il test risulta negativo l'urina non deve essere conservata; se il test risulta positivo, l'urina viene travasata alla presenza del lavoratore dal recipiente di prima raccolta in due contenitori che devono contenere almeno 20 mL cadauno. I contenitori devono essere contrassegnati con le lettere B e C. In ottemperanza al suddetto provvedimento, il verbale per il prelievo sarà compilato dal medico competente in triplice copia: una rimane al medico competente, una è consegnata al lavoratore e la terza viene trasmessa al laboratorio di analisi in caso di positività al test di screening immunochimico rapido eseguito dal medico competente ovvero per l'esecuzione dello stesso. Detto verbale deve riportare le generalità del soggetto sottoposto ad analisi e del medico competente, il luogo dove è stato eseguito il prelievo, la data e l'ora del prelievo, la quantità di materiale biologico raccolto e l'esito dell'eventuale analisi di screening effettuata (un esempio generico di verbale di prelievo viene mostrato in Figura 2). Il lavoratore può chiedere che vengano riportate sul verbale eventuali sue dichiarazioni. Il verbale deve essere firmato dal medico competente e controfirmato dal lavoratore che attesta, in tal modo, la corretta esecuzione del prelievo.

La sigillatura dei campioni

Terminate le operazioni di prelievo, il contenitore (nel caso del provvedimento del 18 settembre 2008, pubblicato in G.U. n. 236 l'8/10/2008, i contenitori A, B e C, o B e C), deve essere adeguatamente chiuso, etichettato e sigillato. I contenitori devono essere dotati di tappo a chiusura ermetica antiviolazione oppure chiusi e sigillati con un nastro a prova di manomissione sul quale il lavoratore e il medico competente appongono congiuntamente la propria

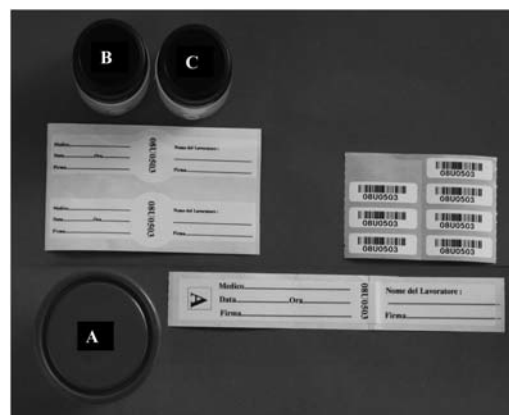


Figura 1
Esempio di contenitori ed etichette per il campionamento urine.

^aOgni qualvolta sia necessaria la raccolta di dati personali, i dati devono essere: pertinenti, completi e non eccedenti rispetto alle finalità per le quali sono raccolti e trattati; raccolti, registrati e conservati per il tempo strettamente necessario al perseguimento degli scopi per i quali sono stati raccolti e trattati; Per dati sensibili si intendono i dati idonei a rilevare l'origine razziale ed etnica, le convinzioni religiose, filosofiche o di altro genere, le opinioni politiche, l'adesione a partiti, sindacati, associazioni a carattere religioso, filosofico, politico o sindacale, nonché i dati personali idonei a rilevare lo stato di salute e la vita sessuale (di cui all'art. 4, comma 1, lett. d, del Codice sulla Privacy) e per dati giudiziari i dati idonei a rilevare i provvedimenti in materia di casellario giudiziale, di anagrafe delle sanzioni amministrative dipendenti da reato e dei relativi carichi pendenti, o la qualità di imputato o indagato (ex art. 4, comma 1, lett. e).

ESEMPIO DI VERBALE DI PRELIEVO

DATI E RECAPITO MEDICO COMPETENTE

DATI DEL SOGGETTO

Cognome _____ Nome _____

Data di nascita _____ Sesso _____ Età _____

Documento di identità _____
(specificare se carta d'identità, passaporto, patente di guida, etc.)

Residenza _____ nr. _____

Comune _____ (Prov) _____ Nazionalità _____

DATI DEL PRELIEVO

Struttura/reparto di prelievo _____

Data prelievo _____ Ora prelievo _____

Codice identificativo del campione: _____

| | |
|---|---|
| <p>Incollare etichetta recante il codice identificativo del prelievo (codice a barre, codice alfanumerico, codice numerico)</p> | <p>Motivo della richiesta:</p> <p>Tossicità Abuso Verifica dell'assunzione Monitoraggio della terapia</p> |
| <p>Campione (specificare la quantità raccolta):</p> <p>Urina _____ (mL) Sangue _____ (mL) Matrici pilifere _____ (mg) Altro _____</p> | <p>Risultato analisi di screening:</p> <p>Negativo _____ Positivo _____</p> |

NOTE

Si prega di elencare ogni trattamento farmacologico in corso e/o notizie cliniche

Eventuali dichiarazioni: _____

Nome e firma di chi esegue il prelievo _____

Nome e firma del soggetto esaminato _____

Figura 2
Esempio di verbale di prelievo

firma. Sui contenitori devono essere indicati il nome e cognome del lavoratore, del medico competente e la data e l'ora del prelievo (un esempio è riportato in Figura 3). Il medico competente è responsabile della custodia, conservazione e trasporto dei campioni, fino alla loro consegna presso il laboratorio di analisi, che ne assume la responsabilità (un esempio generico di modulo di custodia per la struttura di provenienza e per i laboratori riceventi è riportata in Figura 4). La procedura seguita fino dalla raccolta deve essere facile da rintracciare. E' essenziale che la data e l'ora siano sempre accuratamente annotate e ciascun cambio di custodia deve essere documentato. Questo protocollo deve essere ripetuto ogni volta che il campione viene trasferito ad un'altra persona o in altro luogo.

Il trasporto del campione e l'accettazione da parte del laboratorio analisi

Il trasporto e la spedizione dei campioni richiedono un'attenzione particolare allo scopo di garantire l'integrità del campione e la sicurezza di chi lo maneggia. Infatti, le attività connesse alla spedizione e alla ricezione di materiale biologico, se non gestite correttamente, rappresentano un potenziale fattore di confusione, possibile smarrimento del campione ed un rischio per la salute di tutte le persone coinvolte nell'operazione, qualora l'integrità del campione non sia assicurata. L'organizzazione è differente se il laboratorio ricevente è localizzato all'interno (laboratorio intramurale) o all'esterno (laboratorio extramurale) della struttura dove è avvenuto il prelievo.

Abitualmente il trasporto dei campioni intramurali avviene utilizzando personale della struttura, in genere personale infermieristico o tecnico istruito sulle procedure da seguire e sulle precauzioni da usare. Il trasporto extramurale dei materiali biologici avviene normalmente tramite corriere e richiede il rispetto di regole che riguardano i contenitori, gli imballaggi e le modalità di spedizione. In ottemperanza alla Circolare del Ministero della Salute n.3 dell'8 maggio 2003 sulle raccomandazioni da seguire per la sicurezza del trasporto di materiali infettivi e di campioni diagnostici⁵, il materiale da spedire posto in idoneo contenitore deve essere inserito in un contenitore rigido per il trasporto e accompagnato da adeguata modulistica. Al fine di garantire la sicurezza del trasporto e l'arrivo del materiale nei tempi e nelle condizioni ottimali, è necessario un coordinamento fra colui che spedisce (mittente), il corriere e colui che riceve (destinatario).

In ottemperanza al provvedimento del 18 settembre 2008, pubblicato in G.U. n. 236 l'8/10/2008 i contenitori, dotati di adeguato elemento refrigerante, contenenti i campioni biologici devono essere inviati al laboratorio di analisi nel più breve tempo possibile e comunque entro le 24 ore dal prelievo per l'esecuzione del test di screening e/o di conferma e per l'eventuale analisi di revisione. Il trasporto per l'invio al laboratorio deve avvenire secondo le norme vigenti con allegata copia del verbale di prelievo.

All'arrivo del campione nel laboratorio che esegue le analisi, l'addetto alla ricezione prende in carico il campione con la relativa documentazione e ne accerta l'integrità e la corrispondenza al verbale di prelievo. Eventuali non conformità vengono registrate in un verbale e comunicate al medico competente. Quando il campione viene accettato, il laboratorio diventa responsabile della sua custodia e conservazione e attiva una sua procedura interna di custodia (Fig. 4). Il laboratorio d'analisi provvede alla preparazione dei fogli di lavoro ed all'esecuzione degli esami. Se il campione non viene analizzato immediatamente, la documentazione deve riportare il luogo di conservazione (frigorifero, armadio, ecc.) e la collocazione dello stesso.

Le analisi di laboratorio

Le procedure analitiche debbono essere orientate all'identificazione di ciascuna classe di sostanze nel caso di analisi di screening e di ciascun analita nel caso di analisi

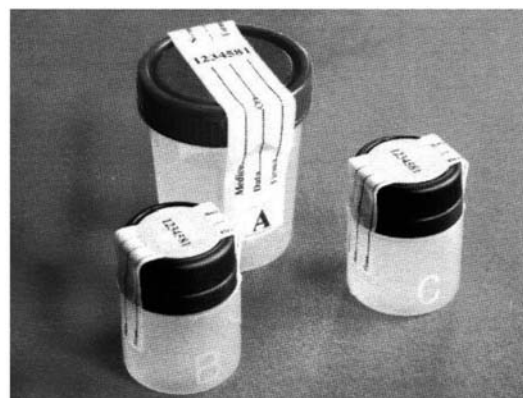


Figura 3
Esempio di sigillatura dei campioni di urina

ESEMPIO DI MODULO DI CUSTODIA

INFORMAZIONI SUL CAMPIONE (a cura della struttura di provenienza)

Data della raccolta _____ Codice reparto/struttura _____
 Ora della raccolta _____ Codice Campione _____

Motivazione della richiesta: Conservazione:

Per analisi preliminari e/o di conferma A temperatura ambiente
 Per ulteriori accertamenti Ambiente refrigerato
 Per controanalisi Ambiente congelato

Note: _____

Data _____ Firma _____

INFORMAZIONI SUL CAMPIONE (a cura della struttura di ricezione)

Contenuto del campione: Note sull'integrità del campione:

Corrisponde a quanto dichiarato nel verbale di prelievo
 Non corrisponde a quanto dichiarato nel verbale di prelievo
 Quantità insufficiente
 Nominativo sbagliato
 Altro: _____

Data _____ Firma di chi accetta il campione _____

CUSTODIA

| Ricevuto da | Trasmesso a | Data e ora | Firma |
|-------------|-------------|------------|-------|
| _____ | _____ | _____ | _____ |
| _____ | _____ | _____ | _____ |

Scopo della trasmissione: _____

Figura 4
Esempio di modulo di custodia

di conferma. Per tutti i metodi e le procedure deve essere definito il campo di applicazione relativamente alla matrice biologica e al tipo di determinazione analitica. Ciascun metodo deve essere riportato nel manuale di qualità del laboratorio e descritto in una procedura operativa standard (POS) del laboratorio stesso. Tali procedure devono contenere: le operazioni per la preparazione degli standard e dei reagenti, per la preparazione ed estrazione del campione, per il funzionamento e la calibrazione degli strumenti necessari per le analisi, la sequenza di posizionamento degli standard, controlli e campioni e le operazioni per la produzione dei risultati, basati su definiti criteri di accettabilità⁴.

In ottemperanza al provvedimento del 18 settembre 2008, pubblicato in G.U. n. 236 l'8/10/2008 le procedure analitiche prevedono una fase di screening da eseguire sul campione A (se non già avvenuta con screening immunochimico rapido al momento del prelievo), seguita da una successiva analisi di conferma da eseguire sul campione B, in caso di un risultato non-negativo nei test di screening. In caso di referto di non negatività, l'aliquota residua (campione C) del campione deve essere custodita in apposito congelatore per un'eventuale analisi di revisione richiesta dal soggetto che può contestare il risultato delle analisi di screening e/o di conferma. Anche il campione nel contenitore C deve essere "tracciabile" mediante documentazione che indichi la sua collocazione per la conservazione opportuna.

La refertazione

Il rapporto analitico finale (un esempio generico di

modulo di refertazione viene mostrato in Figura 5) dovrebbe essere prodotto esclusivamente in forma scritta e consegnato al medico competente e al lavoratore entro un periodo indicativamente non superiore a 10 giorni. Nel rapporto analitico finale devono essere indicati, oltre alla data e tutti gli estremi di identificazione del campione, anche il metodo o i metodi di analisi utilizzati.

Per analisi esclusivamente qualitative il risultato deve essere in termini di: positivo o negativo (identificazione o mancata identificazione della classe di sostanze o dell'analita/ analiti in accordo con i metodi e i protocolli propri del laboratorio). Per le analisi quantitative, il risultato deve essere espresso con riferimento ad unità di misura appropriata (es. mg/mL, µg/mL).

Tempi di conservazione e smaltimento

Dopo l'emissione del referto, si provvederà allo smaltimento del campione secondo le norme vigenti⁶. In ottemperanza al provvedimento del 18 settembre 2008, pubblicato in G.U. n. 236 l'8/10/2008 i laboratori provvedono allo smaltimento dei campioni in funzione del verificarsi dei seguenti casi:

- Se il test di screening ha dato esito negativo il campione di urina prelevato (campione A) non deve essere conservato e viene quindi smaltito secondo le norme vigenti.
- Se il test di screening ha dato esito positivo, i campioni B e C devono essere conservati a -20°C fino all'esecuzione dell'analisi di conferma (campione B) e di eventuale revisione (campione C).

ESEMPIO DI REFERTAZIONE

DATI DELL'OPERATORE

DATI DEL CAMPIONE

Campione: Urina riportare il codice identificativo del campione (codice a barre, codice alfanumerico, codice numerico)
 Sangue
 Matrici pilifere
 Altro

DATI LABORATORISTICI

Test di screening Data _____
 Metodo di analisi: _____ Esito accertamento:
 Negativo
 Positivo per (specificare analita/classe di sostanze) _____

Test di conferma Data _____
 Metodo di analisi: _____ Esito accertamento:
 Negativo
 Positivo per (specificare analita e concentrazione) _____

Test di revisione Data _____
 Metodo di analisi: _____ Esito accertamento:
 Negativo
 Positivo per (specificare analita e concentrazione) _____

Si allega documentazione _____

Data _____ Firma del responsabile del laboratorio _____

Figura 5
Esempio di modulo di refertazione

- c) In caso di positività alle analisi di conferma il campione C deve essere conservato per un periodo minimo di 90 giorni per l'eventuale test di revisione che può essere richiesto dal lavoratore entro 10 giorni dalla comunicazione dell'esito positivo dell'accertamento. L'analisi sul campione C deve avvenire entro 30 giorni dalla richiesta e la data dell'esecuzione dell'analisi deve essere comunicata al lavoratore e al medico competente almeno 15 giorni prima. Il campione C, qualora non utilizzato viene smaltito secondo le norme vigenti.

CONCLUSIONI

Lo scopo di una catena di custodia è sia quello di dimostrare che l'autenticità e l'integrità del campione biologico sottoposto ad analisi è stata mantenuta dal prelievo al suo smaltimento che di definire tutte le responsabilità, le informazioni e le modalità operative da conoscere e applicare al fine di gestire correttamente l'analisi di un campione biologico. La documentazione deve essere mantenuta secondo quanto previsto dal provvedimento del 18 settembre 2008 e deve essere prontamente disponibile per la revisione in qualsiasi momento.

BIBLIOGRAFIA

1. **Tomlinson JJ, Elliott-Smith W, Radosta T.** Laboratory information management system chain of custody: reliability and security. *J Autom Methods Manag Chem.* 2006;74907:1-4.
2. **Chamberlain RT.** Legal issues related to drug testing in the clinical laboratory. *Clin Chem.* 1988;34:633-6.
3. **Jaffee WB, Trucco E, Teter C, et al.** Focus on alcohol & drug abuse: ensuring validity in urine drug testing. *Psychiatr Serv.* 2008;59:140-2.
4. **Zuccaro P, Pichini S, Altieri I, et al.** Procedure per l'analisi delle sostanze d'abuso nelle urine e organizzazione di un laboratorio di tossicologia analitica. *Ligand assay,* 1998;3:12-20.
5. Circolare del Ministero della Salute, 8 maggio 2003, n.3. Raccomandazioni per la sicurezza del trasporto di materiali infettivi e campioni diagnostici.
6. DRP 15 luglio 2003, n.254. Regolamento recante disciplina della gestione dei rifiuti sanitari a norma dell'articolo 24 della legge 31 luglio 2002, n.179.

Per corrispondenza:

Dr.ssa Emilia Marchei
Dipartimento del Farmaco, Istituto Superiore Di Sanità
Viale Regina Elena 299 - 00161 Roma
Tel.: 06 49903026 - Fax: 06 49902016
e-mail: emilia.marchei@iss.it