

LEAN THINKING E NUOVE TECNOLOGIE NEL PERCORSO DI MIGLIORAMENTO DI EFFICIENZA ED EFFICACIA DELLA DIAGNOSTICA DELLE MALATTIE SESSUALMENTE TRASMESSE

Manuela Avolio, Shamanta Grosso*, Graziano Bruschetta*, Nilla Tosoni, Paola Zigante, Paola Diamante*, Maria Luisa Modolo*, Rita De Rosa*, Paola Stano e Alessandro Camporese*

SOC di Microbiologia Clinica e Virologia, Azienda Ospedaliera S.Maria degli Angeli - Pordenone

*Componenti Gruppo Qualità SOC di Microbiologia Clinica e Virologia

Background. La logica del *Lean Thinking*, anche quando applicata al pianeta sanità, è quella di "creare valore", ottimizzando le risorse riportate all'obiettivo da raggiungere, implementando al tempo stesso il livello di qualità e sicurezza dei processi, rispondendo in modo efficace ed efficiente ai bisogni del paziente. Partendo dal presupposto che tutto ciò che non concorre alla creazione di valore è, perciò, considerato uno "spreco" (*muda* in giapponese, e *waste* in inglese), esso va, quanto più possibile, eliminato dal processo, che deve viceversa risultare reattivo, veloce, essenziale, per l'appunto "*lean*", ovvero "snello". Per concorrere al compimento di tali principi, il *Lean Thinking* può contare su un'ampia gamma di strumenti, metodologie e tecnologie, introdotti e sviluppati per essere utilizzati in modo combinato e sinergico, con lo scopo di contribuire a creare "valore", a cominciare dal *Value Stream Mapping*, per arrivare al *Lean Product Development*, ovvero allo sviluppo di un nuovo "prodotto". Nel processo descritto nel presente lavoro, i principi del *Lean Thinking* sono stati applicati nel nostro laboratorio per individuare nuovi percorsi organizzativi e un nuovo modo di sfruttare le risorse esistenti, ritenuti necessari nel percorso di implementazione di una nuova tecnologia molecolare multiplex (Anplex™ II STI-7 Detection, Seegene, Korea) gestibile in totale automazione, e dedicata alla diagnosi delle malattie sessualmente trasmesse (MST), con l'obiettivo non solo di migliorare l'*outcome* clinico, ma di creare anche una nuova e più snella gestione dell'intero percorso diagnostico, dalla fase preanalitica alla fase postanalitica, a fronte di un aumento qualitativo dei parametri analizzati e della complessità della tecnologia applicata.

Risultati. Un'analisi dei risultati conseguiti *post-update*, in confronto alla situazione *pre-update* nei diversi contesti del processo diagnostico delle MST, dalla fase preanalitica alla fase postanalitica, sono stati riassunti nelle due Tabelle *a latere*, riferiti all'analisi del segreto vaginale/cervicale e del segreto uretrale. Per quanto riguarda la fase preanalitica, con l'introduzione delle sonde floccate, che garantiscono il massimo recupero di materiale biologico, e dei relativi *device* con terreni liquidi specifici (Copan, Brescia, Italia), prospetticamente gestibili anche su piattaforme preanalitiche automatizzate, sono stati ridotti del 50% i campionamenti, implementando al tempo stesso l'efficienza delle attività ambulatoriali, dei trasporti (anche dai centri *spoke*), e del *sorting* dei materiali. Contestualmente si è proceduto alla revisione/estensione dei profili diagnostici (vedi Tabelle), coinvolgendo i medici di medicina generale (lettera prot. MIC 37/2012), con lo scopo di giustificare l'aumento di spesa per il paziente, peraltro non particolarmente esoso rispetto a quanto già corrisposto nel caso di richieste integrate anche solo con la ricerca di *C.trachomatis*, a fronte però di un notevole valore aggiunto perseguibile in termini soprattutto di maggiore sensibilità, specificità e valore predittivo. Si sono così creati i presupposti per una diagnosi più efficace di infezioni (ad esempio da *N.gonorrhoeae*) difficilmente rilevabili in coltura, a causa di eventuali terapie già instaurate prima del prelievo, e per una più efficace diagnosi di quella quota piuttosto frequente di infezioni asintomatiche, soprattutto da *C.trachomatis*, la cui rilevazione è particolarmente importante per motivi di prevenzione e di salute pubblica. Al tempo stesso, l'estensione della ricerca dei diversi *target* genomici dei micoplasmi urogenitali, ci ha posto d'ora in avanti nelle migliori condizioni per un più efficace inquadramento del loro effettivo ruolo eziologico nei diversi contesti dell'apparato genitale. Per quanto riguarda l'ottimizzazione degli spazi e dei movimenti, riportati alle risorse disponibili, si è riusciti a concentrare su un unico piano, e in sole due stanze attigue, tutta la diagnostica delle MST (tradizionale e molecolare), con la sola esclusione della ricerca di virus (HSV e adenovirus), con una riduzione del 41.6% dei movimenti dovuti ad attività prima disperse in aree/piani diversi. Nonostante questi notevoli risultati analitici e gestionali, descritti nei particolari nelle due Tabelle, e a fronte dell'implementazione di 6 nuovi *target* genomici, il costo dell'intera procedura, dopo l'implementazione del progetto, è rimasto pressoché invariato per il laboratorio.

Conclusioni. Il *Lean Thinking*, basato sulla filosofia delle "cinque S" (*seiri, seiton, seiso, seiketsu, shitsuke* in giapponese; *sort, stabilize, shine, standardize, sustain* in inglese), si è dimostrato un percorso efficace per "mettere ordine" nel sistema strutturale, organizzativo e analitico, sfruttando l'opportunità di cambiamento riconducibile all'implementazione di nuove tecnologie in grado di cambiare radicalmente l'assetto dell'intero percorso diagnostico delle MST. Premesso che il *Lean Thinking* non è una filosofia votata alla riduzione dei costi *tout court*, ma a una maggiore efficienza ed efficacia dei processi, contestuale a una migliore allocazione e sfruttamento delle risorse umane, strutturali e tecnologiche, esso si è dimostrato effettivamente in grado di rendere più snello ("*lean*") l'intero processo, creando i presupposti per un concreto valore aggiunto sia per il laboratorio, in termini di un migliore controllo di gestione e di un migliore ritorno degli investimenti riportati all'organizzazione, sia nei confronti del paziente, in termini di governo clinico, laddove è possibile rendere più efficace l'*outcome*, a parità di risorse economiche, umane e strutturali investite.

Bibliografia
Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010. MMWR 2010; 59: 1-108.
Hartmann M. Genital Mycoplasmas. JGIM 2009; 7: 317-378.
Jones D and Mitchell A. Lean Thinking for the NHS. <http://www.leanuk.org/>
Marazzo JM and Martin DH. Management of women with cervicitis. CID 2007; 44 (Suppl3) S102-S110.
Martin DH. Nongonococcal urethritis: new views through the prism of modern molecular microbiology. Curr Infect Dis Rep 2008; 10: 126-132.
Saffa MC et al. La sorveglianza delle infezioni sessualmente trasmesse basata su una rete di laboratori. 29° Congresso Nazionale della Società Italiana di Microbiologia Clinica e Virologia. Roma 2012; 25-28/03/2012.

Materiali e metodi. In tutte le sue diverse fasi, la diagnostica tradizionale delle MST è *labour intensive*, e prevede un notevole dispendio di risorse, con una dispersione dei diversi momenti della diagnosi in termini di spazi, di organizzazione e di flussi. Tale problema tende ad amplificarsi, in laboratori allocati in realtà datate e strutturalmente poco flessibili. Il nostro laboratorio è un esempio di scarsa modularità, frutto di una continua riorganizzazione di spazi e diagnostiche, riconducibile a inappropriate scelte aziendali e dipartimentali, che ha condotto a una forzata distribuzione dei percorsi analitici su due diversi piani di uno stesso padiglione, con evidenti difficoltà nella gestione di campioni che richiedano una particolare diversificazione analitica, tradizionale e molecolare, come nel caso delle MST. L'ipotesi di rivedere il principio analitico dedicato alla diagnostica delle MST, alla luce della recente disponibilità di nuove tecnologie molecolari in grado di migliorare l'*outcome* clinico, è stata perciò l'occasione per avviare un processo di rivalutazione e di modifica dell'intero percorso, dalla fase preanalitica alla fase postanalitica, utilizzando i principi del *Lean Thinking*. Una prima fase è stata dedicata dal Gruppo Qualità dell'U.O. alla *Value Stream Mapping*, partendo dalla necessità di migliorare la qualità del risultato, alla luce delle più recenti evidenze di letteratura, che indicano nella diagnostica molecolare il nuovo *gold standard* per migliorare l'accuratezza della diagnosi di MST, con particolare riguardo alle infezioni da micoplasmi, *N.gonorrhoeae*, *T.vaginalis*, oltre a quelle da *C.trachomatis*, per le quali già si utilizza da anni la PCR. Contestualmente allo sviluppo del metodo STI-7 (Seegene, Korea), gestito su una piattaforma di estrazione Nimbus (Hamilton Robotics, Svizzera) che, oltre ad operare da provetta primaria (con processazione automatica dei campioni, *liquid handling* e PCR *set-up*), è sequenzialmente integrata con lo strumento per Real Time PCR CFX96™ (Biorad, USA) si è deciso di prendere in esame la possibilità di rivisitare tutto il percorso diagnostico, partendo da una riorganizzazione e semplificazione delle modalità di prelievo, per giungere a una diversa distribuzione del *workflow* e delle aree dedicate alla diagnosi tradizionale e molecolare. Si è dato, poi, inizio alla fase di *Lean Product Development*, non prima di un'attenta analisi dei flussi attuali e prospettici, anche mediante l'utilizzo di esemplificazioni grafiche dei movimenti (*spaghetti diagrams*), nell'ambito degli spazi disponibili, con l'intento di definire meglio le attuali criticità e le possibili modifiche "isorisorse" apportabili all'utilizzo degli spazi, in rapporto alla tecnologia da implementare.

Percorso di revisione dell'esame del segreto vaginale			
	PRE-UPDATE	POST-UPDATE	RISULTATI POST-UPDATE
Attività ambulatoriale (oltre ad anamnesi ed esame obiettivo): numero e tipo di campionamenti e di prestazioni eseguite	1.1 tampone per Ph 2.1 tampone per vetrino 3.1 tampone per semina 4.1 tampone per <i>N.gonorrhoeae</i> 5.1 tampone (+ <i>flacone</i>) per <i>T.vaginalis</i> 6.1 tampone (+ <i>flacone</i>) per micoplasmi 7.1 tampone (+ <i>provetta</i>) per <i>C.trachomatis</i> 8.1 tampone (+ <i>provetta</i>) per virus 9. Misura pH 10. Allestimento striscio per es. microscopico	1.1 tampone per Ph 2.1 Eswab per microscopia e semina (anche <i>N.gonorrhoeae</i>) 3.1 UTM per micoplasmi, <i>C.trachomatis</i> , <i>T.vaginalis</i> , <i>N.gonorrhoeae</i> 4.1 UTM per virus 5. Misura pH	•50% prestazioni da eseguire in ambulatorio • <i>Sorting improvement</i> : riduzione numero campionamenti e miglioramento della qualità del trasporto (spazio e conservazione) da centri <i>spoke</i> all'hub di Pordenone
Fase preanalitica	•Colorazione Gram in automazione •Semina gallerie per micoplasmi •Semina culturale (compresa <i>N.gonorrhoeae</i>) •Incubazione campioni (culturali, micoplasmi, <i>T.vaginalis</i>)	•Colorazione Gram in automazione da Eswab •Semina culturale (compresa <i>N.gonorrhoeae</i>) •Incubazione campioni (solo culturali)	• <i>Sorting improvement</i> : riduzione numero di campionamenti da accettare/processare •Eliminata semina gallerie per micoplasmi •Eliminata incubazione gallerie micoplasmi e <i>T.vaginalis</i> •Intero processo gestibile anche su WASP
Diagnostica batteriologica	•Microscopia: Gram e <i>T.vaginalis</i> •Lettura gallerie micoplasmi •Lettura culturale (compresa <i>N.gonorrhoeae</i>) •Eventuale antibiogramma per <i>N.gonorrhoeae</i>	•Microscopia: Gram •Lettura culturale (compresa <i>N.gonorrhoeae</i>) •Eventuale antibiogramma per <i>N.gonorrhoeae</i>	•Eliminata microscopia <i>T.vaginalis</i> •Eliminata lettura gallerie micoplasmi •Eliminato antibiogramma micoplasmi
Diagnostica molecolare	•Estrazione acidi nucleici (Lisi manuale/EasyMag) •Real time PCR per <i>C.trachomatis</i> •Real time PCR per virus (HSV)	•Estrazione acidi nucleici (Nimbus) e set up Real time PCR multiplex (<i>C.trachomatis</i> , 4 micoplasmi, <i>T.vaginalis</i> e <i>N.gonorrhoeae</i>) in unica processazione automatica sequenziale •Real time PCR per virus (HSV)	•Aumentati i <i>target</i> genomici (da 1 a 7, oltre ai virus); ridotte la manualità del processo, unica procedura automatica sequenziale per 7 <i>target</i> analitici
Refertazione	•Inserimento manuale risultati pH, es. microscopico, culturali, <i>T.vaginalis</i> , micoplasmi (compreso antibiogramma) •Inserimento risultati <i>C.trachomatis</i> tramite interfaccia con LIS •Inserimento manuale risultati virus (HSV e adeno) •Inserimento note codificate di commento in caso di isolamento micoplasmi e in caso di vaginosi batterica	•Inserimento manuale risultati pH, es. microscopico, culturali •Trasmissione risultati multiplex tramite interfaccia con LIS •Inserimento manuale risultati virus (HSV e adeno) •Inserimento note codificate di commento in caso di isolamento micoplasmi e in caso di vaginosi batterica	•Interfaccia LIS •Limitato inserimento antibiogramma micoplasmi •Inserimento nota terapeutica codificata per micoplasmi
TAT medio	•Da 56 a 76 ore	•4 ore	•Da -2 a -22 ore
Costi per il laboratorio (comprensivo di canoni e assistenza strumenti)	29 Euro (con cultura micoplasmi, <i>C.trachomatis</i> + estrazione DNA con lisi manuale) Prevista integrazione per eventuale identificazione e antibiogramma micoplasmi; Ricerca HSV1,2 (+8 Euro di estrazione)	30 Euro (comprensiva di 7 <i>target</i> genomici + estrazione DNA in automazione e set up) Prevista integrazione per eventuale ricerca HSV 1,2; Integrazione per IDANT micoplasmi positivi non più prevista Nessun costo aggiuntivo di estrazione per virus	•A fronte di un profilo più esteso, di una maggiore sensibilità ed efficacia clinica, e di una maggiore efficienza e automazione, i costi di gestione dell'intera diagnostica per il laboratorio aumentano di 1 solo Euro •Nessun costo aggiuntivo (in precedenza 8 Euro) per eventuale estrazione di acidi nucleici per ricerca virus
Aree di esecuzione dei processi e movimentazione dei campioni	•Ambulatori: 1° piano pad.H, stanza 15 •Fase preanalitica: 1° piano pad.H, stanza 13 •Esame microscopico (Gram e <i>T.vaginalis</i>): 1° piano pad.H, stanza 3 •Esami culturali (micoplasmi, <i>N.gonorrhoeae</i> , batteriologia generale): 1° piano pad.H, stanza 3 •Estrazione acidi nucleici e Real time PCR per <i>C.trachomatis</i> e virus: 2° piano pad.H, stanza 3 •Refertazione, validazione, firma: 1° piano pad.H, stanza 5	•Ambulatori: 1° piano pad.H, stanza 15 •Fase preanalitica: 1° piano pad.H, stanza 13 •Esame microscopico (Gram): 1° piano pad.H, stanza 3 •Esami culturali (<i>N.gonorrhoeae</i> , batteriologia generale): 1° piano pad.H, stanza 3 •Estrazione acidi nucleici (Nimbus) e Real time PCR multiplex: 1° piano pad.H, stanza 5 •Virus: 2° piano pad.H, stanza 3 •Refertazione, validazione, firma: 1° piano pad.H, stanza 5	•Intero processo, dal prelievo, alle fasi preanalitico-analitico-postanalitico (esclusi virus) gestibile su un unico piano (1° piano pad.H), anziché su due piani diversi del pad.H •Al 6% delle attività, prima disperse in aree diverse, consolidate in un'unica area (stanza 5), sul medesimo piano delle altre attività (1° piano pad.H), esclusi i virus

Percorso di revisione dell'esame del segreto uretrale			
	PRE-UPDATE	POST-UPDATE	RISULTATI POST-UPDATE
Attività ambulatoriale (oltre ad anamnesi ed esame obiettivo): numero e tipo di campionamenti e di prestazioni eseguite	1.1 tampone per vetrino 2.1 tampone per semina 3.1 tampone per <i>N.gonorrhoeae</i> 4.1 tampone (+ <i>flacone</i>) per <i>T.vaginalis</i> 5.1 tampone (+ <i>flacone</i>) per micoplasmi 6.1 tampone (+ <i>provetta</i>) per <i>C.trachomatis</i> 7.1 tampone (+ <i>provetta</i>) per virus 8. Allestimento striscio per es. microscopico	1.1 Eswab per screening (UF1000) 2.1 Eswab per microscopia e semina (anche <i>N.gonorrhoeae</i>) 3.1 UTM per micoplasmi, <i>C.trachomatis</i> , <i>T.vaginalis</i> , <i>N.gonorrhoeae</i> 4.1 UTM per virus	•50% prestazioni da eseguire in ambulatorio • <i>Sorting improvement</i> : riduzione numero campionamenti e miglioramento della qualità del trasporto (spazio e conservazione) da centri <i>spoke</i> all'hub di Pordenone
Fase preanalitica	•Colorazione Gram in automazione •Semina gallerie per micoplasmi •Semina culturale (compresa <i>N.gonorrhoeae</i>) •Incubazione campioni (culturali, micoplasmi, <i>T.vaginalis</i>)	•Screening in coltura/microscopia (UF1000) da Eswab •Semina culturale (compresa <i>N.gonorrhoeae</i>), solo se screening positivo •Incubazione campioni (solo culturali, se eseguiti)	• <i>Sorting improvement</i> : riduzione numero di campionamenti da accettare/processare •Inserto screening con UF1000 per idoneità culturale •Eliminata colorazione di Gram •Eliminata semina gallerie per micoplasmi •Eliminata incubazione gallerie micoplasmi e <i>T.vaginalis</i> •Intero processo gestibile su WASP
Diagnostica batteriologica	•Microscopia: Gram e <i>T.vaginalis</i> •Lettura gallerie micoplasmi •Lettura culturale (compresa <i>N.gonorrhoeae</i>) •Eventuale antibiogramma per <i>N.gonorrhoeae</i>	•Lettura culturale (compresa <i>N.gonorrhoeae</i>), solo se screening positivo •Eventuale antibiogramma per <i>N.gonorrhoeae</i>	•Eliminata microscopia Gram •Eliminata microscopia <i>T.vaginalis</i> •Eliminato es. culturale (se screening negativo) •Eliminata lettura gallerie micoplasmi •Eliminato antibiogramma micoplasmi
Diagnostica molecolare	•Estrazione acidi nucleici (Lisi manuale/EasyMag) •Real time PCR per <i>C.trachomatis</i> •Real time PCR per virus (HSV e adeno)	•Estrazione acidi nucleici (Nimbus) e set up Real time PCR multiplex (<i>C.trachomatis</i> , 4 micoplasmi, <i>T.vaginalis</i> e <i>N.gonorrhoeae</i>) in unica processazione automatica sequenziale •Real time PCR per virus (HSV e adeno)	•Aumentati i <i>target</i> genomici (da 1 a 7, oltre ai virus); ridotte la manualità del processo, unica procedura automatica sequenziale per 7 <i>target</i> analitici
Refertazione	•Inserimento manuale risultati es. microscopico, culturali, <i>T.vaginalis</i> , micoplasmi (compreso antibiogramma) •Inserimento risultati <i>C.trachomatis</i> tramite interfaccia con LIS •Inserimento manuale risultati virus (HSV e adeno) •Inserimento note codificate di commento in caso di isolamento micoplasmi	•Inserimento manuale risultati screening UF1000, culturali (se eseguiti) •Trasmissione risultati multiplex tramite interfaccia con LIS •Inserimento manuale risultati virus (HSV e adeno) •Inserimento note codificate di commento in caso di isolamento micoplasmi	•Interfaccia LIS •Limitato inserimento antibiogramma micoplasmi •Inserimento nota terapeutica codificata per micoplasmi
TAT medio	•In media da 56 a 76 ore	•Se screening UF1000 negativo: entro 36 ore •Se screening UF1000 positivo: entro 54 ore	•In media, da -20 a -22 ore
Costi per il laboratorio (comprensivo di canoni e assistenza strumenti)	29 Euro (con cultura micoplasmi, <i>C.trachomatis</i> + estrazione DNA con lisi manuale) Prevista integrazione per eventuale identificazione e antibiogramma micoplasmi; Ricerca HSV1,2 e adenovirus (+8 Euro di estrazione)	30 Euro (comprensiva di 7 <i>target</i> genomici + estrazione DNA in automazione e set up) Prevista integrazione per eventuale ricerca HSV 1,2 e adenovirus; Integrazione per IDANT micoplasmi positivi non più prevista Nessun costo aggiuntivo di estrazione per virus	•A fronte di un profilo più esteso, di una maggiore sensibilità ed efficacia clinica, e di una maggiore efficienza e automazione, i costi di gestione dell'intera diagnostica per il laboratorio aumentano di 1 solo Euro •Nessun costo aggiuntivo (in precedenza 8 Euro) per eventuale estrazione di acidi nucleici per ricerca virus
Aree di esecuzione dei processi e movimentazione dei campioni	•Ambulatori: 1° piano pad.H, stanza 15 •Fase preanalitica: 1° piano pad.H, stanza 13 •Esame microscopico (Gram e <i>T.vaginalis</i>): 1° piano pad.H, stanza 3 •Esami culturali (micoplasmi, <i>N.gonorrhoeae</i> , batteriologia generale): 1° piano pad.H, stanza 3 •Estrazione acidi nucleici e Real time PCR per <i>C.trachomatis</i> e virus: 2° piano pad.H, stanza 3 •Refertazione, validazione, firma: 1° piano pad.H, stanza 5	•Ambulatori: 1° piano pad.H, stanza 15 •Fase preanalitica: 1° piano pad.H, stanza 13 •Esame microscopico (Gram): 1° piano pad.H, stanza 3 •Esami culturali (<i>N.gonorrhoeae</i> , batteriologia generale): 1° piano pad.H, stanza 3 •Estrazione acidi nucleici (Nimbus) e Real time PCR multiplex: 1° piano pad.H, stanza 5 •Virus: 2° piano pad.H, stanza 3 •Refertazione, validazione, firma: 1° piano pad.H, stanza 5	•Intero processo, dal prelievo, alle fasi preanalitico-analitico-postanalitico (esclusi virus) gestibile su un unico piano (1° piano pad.H), anziché su due piani diversi del pad.H •Al 6% delle attività, prima disperse in aree diverse, consolidate in un'unica area (stanza 5), sul medesimo piano delle altre attività (1° piano pad.H), esclusi i virus

