

Linee guida per la gestione dei Programmi di Valutazione Esterna di Qualità

Documento redatto da:

**Ferruccio Ceriotti, Mario Plebani, Sandra Secchiero, Laura
Sciacovelli, Martina Zaninotto e Lorena Zardo**

INDICE:

1. INTRODUZIONE	3
2. SCOPO	5
3. ORIGINI E DIFFUSIONE DELLA VEQ	6
4. OBIETTIVI E PROVE DI EFFICACIA DELLA VEQ	7
5. LEGISLAZIONE ITALIANA	8
6. NETWORK DI PROGRAMMI DI VEQ	9
7. ORGANIZZAZIONE DEI PROGRAMMI DI VEQ	10
7.1 Ente Organizzatore	10
7.1.1 Struttura	10
7.1.2 Personale	10
7.1.3 Comitato Direttivo	12
7.1.4 Collaborazioni e consulenze	12
7.2 Collaborazioni con altri Enti che gestiscono Programmi di VEQ	12
7.3 Sistema informatico	13
7.4 Confidenzialità ed etica	14
7.5 Informativa	14
8. CARATTERISTICHE DEGLI SCHEMI DI VEQ	15
8.1 Organizzazione degli schemi	15
8.1.1 Pannello di analisi	15
8.1.2 Numero minimo di partecipanti	15
8.1.3 Numero di campioni e frequenza	16
8.1.4 Documentazione per i Partecipanti	16
8.2 Materiali di controllo	17
8.2.1 Caratteristiche	17
8.2.2 Selezione dei materiali	18
8.2.3 Produzione	19
8.2.4 Valutazione	19
8.2.5 Spedizione	19
8.3 Trasmissione dei risultati	20
8.4 Trattamento statistico dei dati	21
8.4.1 Criteri di elaborazione per risultati quantitativi	21
8.4.2 Numero minimo di risultati per l'elaborazione statistica e la valutazione della prestazione	21
8.4.3 Definizione dei gruppi omogenei di elaborazione	22
8.4.4 Criteri di esclusione degli aberranti	23
8.4.5 Definizione dei valori bersaglio	23
8.4.6 Criteri di elaborazione per risultati qualitativi	23
8.5 Controllo dei dati	23
8.6 Modalità di valutazione delle prestazioni analitiche	24
8.7 Gestione delle prestazioni non soddisfacenti	25
8.8 Rapporti per i partecipanti	25
8.9 Assistenza ai partecipanti	27
8.11 Implementazione di un nuovo schema	27
8.12 Riconoscimento degli schemi	28
9. PROGRAMMI DI VEQ "SPECIFICI"	28
9.1 Indagini sulla fase pre-analitica	29
9.2 Indagini sulle fase post-analitica	29
9.2.1 Schemi di VEQ per lo studio degli Intervalli di Riferimento/ Livelli decisionali	29
9.2.2 Schemi di VEQ per casi clinici o commenti interpretativi	30
10. BIBLIOGRAFIA	31
APPENDICE 1	33
Rapporti tra VEQ e CQI	33
Programmi inter-laboratorio	34
APPENDICE 2	35
Risoluzione delle prestazioni non accettabili da parte dei laboratori	35
Valutazione a breve termine	35
Valutazione a lungo termine	36
APPENDICE 3: Altre Fonti bibliografiche	38

1. INTRODUZIONE

La definizione più appropriata di Valutazione Esterna di Qualità (VEQ), - External Quality Assessment (EQA) -, è forse quella di Adam Uldall che la ritiene una “*attività professionale integrata di assicurazione di qualità dei laboratori clinici*”. (1)

In tutta Europa la dizione VEQ (EQA) contraddistingue i programmi volontari, a fini prevalentemente educativi, attraverso i quali i laboratori clinici si confrontano per esaminare e migliorare le prestazioni e la concordanza dei risultati.

In accordo con il documento ISO 17043 (2) i programmi di VEQ rientrano nella categoria dei “Proficiency testing (PT)” (esercizi di valutazione delle prestazioni). Fondamentale però è distinguere l'impostazione e l'uso che si fa del risultato dell'esercizio. Diversa è infatti l'impostazione obbligatoria, praticata essenzialmente negli USA, in cui gli esercizi rappresentano prove attraverso le quali viene esaminata la capacità dei laboratori di garantire che i risultati analitici rientrino all'interno di "intervalli di tolleranza" stabiliti attraverso vari criteri. In queste prove sono previste sanzioni legate a prestazioni analitiche inadeguate. Lo scopo primario è quindi la valutazione delle prestazioni analitiche dei laboratori a fini di ordine fiscale; i limiti di accettabilità sono generalmente più ampi rispetto a quelli dei Programmi di tipo educativo poiché l'adozione di limiti troppo stretti condurrebbe alla sanzione di un numero molto elevato di laboratori ed inoltre il fatto che un laboratorio possa essere sanzionato se non supera la prova può indurre l'uso di uno speciale trattamento dei campioni di controllo. Il rischio maggiore intrinseco nei programmi di tipo fiscale è quello che i Partecipanti tendono a finalizzare gli sforzi per ottenere buoni risultati sul controllo allo scopo di rimanere entro i limiti di tolleranza, senza più preoccuparsi se i risultati forniti soddisfano realmente i criteri di utilità clinica. Ne consegue che la limitazione principale è la tendenza a mantenere la qualità a certi livelli e l'incapacità a promuovere un miglioramento della qualità.

Per i programmi di tipo educativo la situazione è per certi versi opposta: dal momento che non sono previste sanzioni legate a risultati non soddisfacenti i campioni di controllo possono- ed anzi devono- essere trattati allo stesso modo dei campioni dei pazienti. Per questo motivo nei programmi di tipo educativo si adottano, usualmente, limiti di accettabilità più ristretti (che rispecchiano lo stato dell'arte) e quindi riflettono in modo più realistico la qualità delle prestazioni dei laboratori. Il vantaggio che ne deriva è che questa modalità di verifica sembra più adatta ad apportare un miglioramento della qualità ed a stimolare la valutazione delle prestazioni in rapporto alle specifiche di qualità. Occorre tuttavia superare la netta ed inconciliabile contrapposizione fra sistemi educativi e sistemi fiscali, cercando un'integrazione fra questi due aspetti. Infatti, se il fine ultimo è quello di garantire ai cittadini la Qualità delle prestazioni dei laboratori ed il laboratorio è

obbligato a partecipare ai Programmi di VEQ, non è sufficiente partecipare a prescindere dai risultati ottenuti, ma la VEQ deve essere uno strumento per giudicare se la qualità dei risultati forniti da un dato laboratorio è sufficiente o meno. L'Ente organizzatore deve mettere in atto dei sistemi di "allarme" per i laboratori che forniscono prestazioni non soddisfacenti, invitandoli a ricercare le cause di tali prestazioni e a porre in atto le azioni correttive del caso. Pertanto, anche se l'Ente che gestisce i programmi di VEQ non può sanzionare il laboratorio interessato, può indurre ed in qualche modo "obbligare" i laboratori a rivedere e correggere i risultati non conformi.

La VEQ, quindi, per essere reale strumento di valutazione e miglioramento, deve essere inserita in un sistema di assicurazione di qualità che garantisca la rispondenza a precisi standard riconosciuti a livello internazionale, gestire l'approvvigionamento secondo criteri che assicurino una totale indipendenza dai produttori di sistemi diagnostici, utilizzare materiali altamente commutabili, preservare la confidenzialità dei dati, utilizzare sistemi statistici per il trattamento dei risultati di riconosciuta validità ed assicurare una numerosità di partecipanti tale da garantire la consistenza dell'elaborazione statistica.

Tutti questi requisiti possono essere soddisfatti solo da programmi gestiti da Organismi Professionali e non da Ditte fornitrici dei sistemi diagnostici sui quali si fornisce una valutazione prestazionale. In questi casi, infatti, risulta problematico garantire l'indipendenza dei materiali di controllo e dei sistemi di elaborazione rispetto al sistema diagnostico in valutazione.

A quali schemi di VEQ partecipare deve altresì rimanere una libera scelta dei laboratori che devono investire nell'acquisizione dei programmi di VEQ alla stessa stregua della scelta di strumenti e sistemi diagnostici, anche dal punto di vista economico e non dovrebbe essere, come in taluni casi avviene, una fornitura "gratuita" da parte delle singole Regioni, poiché l'acquisto centralizzato da parte delle Regioni potrebbe perpetuare la frammentazione dei programmi, lo scarso coinvolgimento da parte dei laboratori ed essere di ostacolo al miglioramento continuo dei programmi stessi. Inoltre potrebbe perpetuare la visione della VEQ come attività obbligatoria e non come reale strumento operativo per il miglioramento della qualità delle prestazioni.

L'adesione e la "buona condotta" nei Programmi di VEQ sono ritenuti elementi fondamentali e qualificanti di tutti i programmi di certificazione e accreditamento professionale: dal DPR del 14 gennaio 1997 sui requisiti minimi per l'esercizio delle attività sanitarie (3), ai Manuali di accreditamento formalizzati a livello regionale, ai Programmi di accreditamento all'eccellenza (es. Clinical Pathology Accreditation) e allo Standard Internazionale ISO 15189:2007 (4).

Pertanto **gli elementi di base** sui quali fonda il documento sono:

1. Scelta del modello di schemi con valore educativo e di promozione della qualità, non di tipo fiscale.
2. Necessità di un **Ente dotato di terzietà**, cioè indipendente da Aziende del Diagnostico ed altre Istituzioni, e con professionalità specifiche per assicurare le finalità del programma, in particolare per la valutazione statistica dei dati e l'assistenza ai laboratori.
3. Necessità di **materiali di controllo commutabili** e con caratteristiche di stabilità e lotti di quantità appropriate. Possibilità di acquisire i materiali da Ditte e Aziende IVD sulla base di specifiche di qualità richieste e valutate al momento dell'offerta dall'Ente organizzatore.
4. Necessità di creare **network e consorzi** di enti che gestiscono specifici programmi VEQ per offrire ai laboratori il pannello più ampio possibile.
5. Necessità di prevedere l'acquisto dei programmi di **VEQ come libera scelta** del laboratorio, alla stessa stregua delle scelte di strumenti, reagenti e sistemi diagnostici, andando oltre le pratiche adottate presso alcune Regioni.
6. Necessità da parte dei laboratori di **documentare non solo la partecipazione, ma la buona performance nei programmi di VEQ** e, per l'Ente che li gestisce, di fornire ai laboratori strumenti per valutare la prestazione stessa e per documentare le azioni correttive/preventive intraprese in caso di prestazioni insoddisfacenti.
7. Necessità di programmi di VEQ che valutino anche le fasi **pre- e post-analitiche** o all'interno degli schemi o con indagini specifiche.
8. Necessità che gli Enti che organizzano programmi di **VEQ siano accreditati e/o dimostrino di essere conformi ai requisiti** presenti nei documenti emanati da Organismi Internazionali (ISO 17043 (2), ISO/IEC Guide 43-1:1997 (5), ISO/IEC Guide 43-2:1997 (6), ILAC-G13:2000 (7)).
9. Necessità da parte dell'Organismo che gestisce i programmi di assicurare confidenzialità, assistenza e consulenza ai laboratori partecipanti.
10. Possibilità di integrare i programmi di tipo educativo con altri con finalità di regolamentazione, senza peraltro confondere queste due tipologie di valutazione esterna.

2. SCOPO

Questo documento ha lo scopo di definire i requisiti di qualità dei programmi di VEQ e, ancor più specificatamente, i criteri che un Ente che gestisce Programmi di Valutazione Esterna di Qualità deve soddisfare per essere qualificato e riconosciuto dalle Società Scientifiche del settore, in

particolare dalla Società Italiana di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica (SIBioC). Nel contempo questo documento ha lo scopo di guidare i laboratori clinici nella scelta dei Programmi di VEQ a cui partecipare.

Ulteriore scopo, è quello di definire i criteri per una armonizzazione dei programmi di VEQ esistenti nel nostro Paese.

3. ORIGINI E DIFFUSIONE DELLA VEQ

La nascita dei Programmi di Controllo di Qualità, come vengono intesi ai nostri giorni, può essere fissata nel 1947, quando Belk e Sunderman pubblicarono sull'*American Journal of Clinical Pathology* i risultati del primo vero studio sull'argomento (8). Dopo questo lavoro iniziale e pionieristico, a partire dagli anni '50 il College of American Pathologists (CAP) iniziò a distribuire campioni a valore incognito per costituenti e analiti di pertinenza delle varie discipline del laboratorio clinico con l'obiettivo di fare il punto sullo stato dell'arte della standardizzazione e della comparabilità dei risultati fra vari laboratori.

Da quel momento in poi i programmi di controllo di qualità, di sicurezza di qualità e di verifica di qualità, termini utilizzati di volta in volta, sono entrati anche nella pratica dei laboratori europei e, ad esclusione di un'esperienza pionieristica di Vanzetti (9) solo negli anni '80 si sono diffusi in alcuni laboratori italiani, pur con diversità fra Regione e Regione e fra discipline del laboratorio. La SIBioC ha da sempre promosso la diffusione ed il miglioramento dei programmi di VEQ anche attraverso la definizione di alcuni requisiti minimi dei programmi stessi (10), sulla base dei quali ha concesso il proprio patrocinio. Benché le esperienze iniziali si siano concentrate sulle aree tradizionali del laboratorio clinico (chimica clinica e immunometria), i principi generali di questo documento mantengono il loro valore anche per tutte le altre aree diagnostiche, inclusa la biologia molecolare clinica.

Allo stato attuale in Italia vi sono alcuni Enti o Organizzazioni Professionali "riconosciuti" quali l'Istituto Superiore di Sanità, il Centro di Ricerca Biomedica (CRB) di Castelfranco Veneto (TV), il Gruppo Valutazione Esterna di Qualità dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, l'Istituto di Fisiologia Clinica del CNR di Pisa, l'Azienda Ospedaliera Careggi di Firenze e l'Istituto San Raffaele di Milano, che gestiscono schemi di VEQ per varie discipline su tutto il territorio nazionale ma solo il CRB risulta possedere un accreditamento di eccellenza.

SIBioC attiverà un'area del proprio sito dove gli Organizzatori degli Schemi di VEQ che godono del patrocinio della Società possano aggiornare l'elenco degli schemi da loro gestiti.

4. OBIETTIVI E PROVE DI EFFICACIA DELLA VEQ

La VEQ deve essere finalizzata a promuovere e supportare il miglioramento delle prestazioni dei servizi di medicina di laboratorio al fine ultimo di migliorare la cura e la sicurezza dei pazienti.

Pertanto la VEQ deve essere in grado di:

1. valutare le prestazioni analitiche del singolo laboratorio e favorirne il miglioramento;
2. identificare il bias (inesattezza) del singolo laboratorio clinico nel confronto con altri laboratori per promuovere l'uniformità dei risultati ottenuti in laboratori differenti;
3. permettere ai laboratori partecipanti di valutare il bias e le eventuali interferenze dei metodi e sistemi diagnostici utilizzati, fornendo quindi un'informazione affidabile sulla qualità dei metodi e sull'eventuale necessità di sostituire il metodo in uso;
4. permettere una valutazione delle prestazioni in rapporto a specifiche di qualità di riconosciuto valore;
5. sostenere l'adozione di metodi con tracciabilità metrologica rispetto al metodo di riferimento, attraverso l'identificazione del valore target (bersaglio);
6. identificare i laboratori a rischio di prestazioni di scarsa qualità;
7. soddisfare i requisiti previsti nei programmi di accreditamento dei laboratori.

Tuttavia, se i programmi di VEQ non sono inseriti all'interno dell'attività del laboratorio in un contesto di sistema di gestione per la qualità, nell'ambito del quale il Controllo Interno di Qualità è parte fondamentale, e se non sono sostenuti da una effettiva attenzione al miglioramento continuo, rischiano di rappresentare solo una sterile prassi con ricadute scarse o nulle sulla qualità effettiva dei risultati.

La VEQ non può essere ritenuta l'unico strumento di governo della qualità, ma sicuramente vi sono ampie evidenze, raccolte in Paesi e tempi diversi, della sua importanza nel valutare la qualità, perlomeno analitica, dei laboratori clinici. I Programmi di VEQ possono essere considerati quindi indicatori della qualità dei laboratori clinici, anche in assenza di un chiaro rapporto fra prestazioni analitiche e esiti clinici, e pertanto ogni test effettuato, in qualsiasi disciplina della medicina di laboratorio, dovrebbe essere sottoposto a VEQ.

Nell'ottica del miglioramento continuo e dello sviluppo di nuove tecnologie all'interno del laboratorio clinico, vanno ormai previsti opportuni programmi di VEQ per gli esami di genetica molecolare.

Gli esami genetici presentano tuttavia le seguenti peculiarità:

1. sono in genere eseguiti una sola volta nella vita del paziente, così da rendere difficile correggere un risultato erraneo;
2. i risultati sono di tipo predittivo, presintomatico o di diagnosi prenatale con importanti ripercussioni nelle decisioni e nella vita del paziente e con poche o nulle possibilità di valutazione critica da parte del medico;
3. i risultati hanno spesso implicazioni nei famigliari.

Quanto detto obbliga i Laboratori Clinici a mettere a punto ed a utilizzare procedimenti analitici intrinsecamente sicuri attraverso ridondanza di operazioni e uso di controlli interni in tutte le fasi operative; a partecipare a schemi di VEQ sia relativi ad aspetti metodologici generali (estrazione, quantificazione acidi nucleici, amplificazione, sequenziamento ecc.) sia alla capacità di identificare specifiche patologie.

5. LEGISLAZIONE ITALIANA

Il Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 10 febbraio 1984 – *indirizzo e coordinamento dell'attività amministrativa delle regioni in materia di requisiti minimi di strutturazione, di dotazione strumentale e di qualificazione funzionale del personale dei presidi che erogano prestazioni di diagnostica di laboratorio* – è il primo a prevedere un Articolo (Art. 15) sulla Valutazione esterna di qualità interlaboratorio (11). In esso veniva sancito che entro tre anni i laboratori di analisi cliniche avrebbero dovuto adottare idonei programmi di controllo di qualità intra ed interlaboratorio, specificando che le modalità esecutive dei Programmi di VEQ e l'analisi dei risultati ottenuti avrebbero dovuto essere predisposti dalle Regioni con riferimento a protocolli standardizzati predisposti dall'Istituto Superiore di Sanità d'intesa con il Consiglio Nazionale delle Ricerche. Tale D.P.C.M. sottolineava inoltre che l'Istituto Superiore di Sanità ed il Consiglio Nazionale delle Ricerche, nella realizzazione e gestione dei Programmi di VEQ, potevano avvalersi di esperti designati dalle maggiori Società Scientifiche del settore.

Prima ancora dell'emanazione del sopra citato D.P.C.M. noto come decreto "Craxi-Degan", semplicemente sulla base della legge istitutiva del Servizio Sanitario Nazionale (Decreto Legge 833 del 23.12.1978), alcune Regioni avevano iniziato a regolamentare l'organizzazione dei laboratori di analisi cliniche e a dettare norme per il controllo di qualità ed in taluni casi (es. Regione Veneto) sono stati istituiti dei Centri di Riferimento allo scopo di fornire il sostegno tecnico alla realizzazione dei programmi per la valutazione della qualità dei laboratori.

Ai Programmi di Verifica della qualità delle prestazioni fa inoltre riferimento tutta la legislazione Italiana in materia di Accredimento, Qualità e Autorizzazione all'esercizio delle

attività sanitarie da parte delle strutture pubbliche e private. In particolare il D.P.R. del 14 gennaio 1997 n.37 sancisce che “... *il laboratorio deve svolgere programmi di Controllo Interno di Qualità e partecipare a programmi di Valutazione Esterna di Qualità promossi dalle Regioni, o, in assenza di questi, a programmi validati a livello nazionale o internazionale*”(3).

Pertanto, benché non tutte le Regioni in questi 12 anni abbiano provveduto ad istituire un Ente per la realizzazione e gestione dei Programmi di VEQ, i laboratori hanno l'obbligo di partecipare a Programmi di VEQ promossi da altre Regioni oppure a programmi di VEQ internazionali, se per una data disciplina non esiste un programma a livello nazionale.

Anche nelle Linee di Indirizzo per la riorganizzazione dei Servizi di Medicina di Laboratorio nel Servizio Sanitario Nazionale emanate dal Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali nel marzo 2009, la verifica esterna della qualità è citata come uno dei dieci principi generali cui ispirarsi: “...*è elemento essenziale per permettere ai laboratori di valutare l'affidabilità dei risultati ed assumere decisioni basate sulle evidenze...*” (12).

6. NETWORK DI PROGRAMMI DI VEQ

In Italia, al contrario di altri Paesi Europei (Regno Unito, Olanda, Belgio, etc.), non esiste un network tra gli Organizzatori di Programmi di VEQ; ciò è legato ai contesti molto differenti in cui i programmi si sono sviluppati e sono gestiti. Basti pensare all'eterogeneità della suddivisione sanità pubblica/privata nelle diverse Regioni. Le Regioni che hanno ottemperato il D.P.R. del 14 gennaio 1997 sono le stesse dove questi Programmi già esistevano (Lombardia, Veneto, Friuli-Venezia Giulia, Emilia Romagna e Toscana con Marche, Umbria e Abruzzo) e la Regione Lombardia è l'unica in cui è prevista la partecipazione obbligatoria per tutti i laboratori (pubblici e privati) ed i cui Programmi non sono accessibili a laboratori fuori Regione.

Pertanto, a più di 12 anni dall'entrata in vigore del suddetto D.P.R. ci si è resi conto che la regionalizzazione dei Programmi di VEQ anziché favorire, può ostacolare la valutazione oggettiva ed affidabile di risultati in molti settori, soprattutto per analiti poco diffusi. L'aver in qualche modo consentito la parcellizzazione delle VEQ in Italia è sicuramente motivo di forte problematicità perché, al contrario, vi è necessità di raccogliere numeri significativi di partecipanti per rendere più sicura ed affidabile la valutazione statistica dei risultati. Per raggiungere tale scopo, sono state sperimentate collaborazioni tra Gestori di VEQ a livello nazionale, come pure internazionale. Da un punto di vista pratico, i progressi tecnologici e telematici degli ultimi anni consentono infatti di scambiare i risultati ottenuti sugli stessi campioni di controllo tra Paesi diversi e, da un punto di vista concettuale, lo scambio di risultati tra Nazioni diverse non è precluso se esistono analogie analitiche e infrastrutturali.

Il confronto tra realtà operanti in paesi anche molto distanti tra loro, ma con pari grado di avanzamento tecnologico, consente invece una condivisione di esperienze più completa e costruttiva.

Anche nelle Linee di Indirizzo per la riorganizzazione dei Servizi di Medicina di Laboratorio nel Servizio Sanitario sopracitate, si precisa che appare sempre più necessario superare la frammentazione dei programmi di VEQ di natura locale-regionale per assicurare qualità, adeguata numerosità e validità del trattamento statistico dei dati.

7. ORGANIZZAZIONE DEI PROGRAMMI DI VEQ

La pianificazione ed implementazione di uno Schema di VEQ che assicuri la valutazione delle prestazioni dei laboratori e la valutazione delle prestazioni dei metodi/sistemi diagnostici in modo obiettivo ed oggettivo così come l'informazione, formazione e consulenza ai laboratori partecipanti per l'adeguato utilizzo delle informazioni fornite richiedono un appropriato ente organizzatore.

7.1 Ente Organizzatore

Questa sezione specifica i requisiti che un Ente organizzatore deve soddisfare per dimostrare di essere in possesso delle competenze tecniche necessarie per poter gestire Programmi di VEQ.

7.1.1 Struttura

L'Ente organizzatore deve necessariamente configurarsi come un Ente professionale che garantisca l'indipendenza da interessi con Ditte produttrici/distributrici di sistemi diagnostici.

L'Ente può essere di natura pubblica (ISS, Regione, Azienda Sanitaria) o Privata (ad es. Istituto di Ricerca) purché siano chiaramente esplicitate la sua indipendenza, missione e modalità gestionali.

Deve possedere una sede idonea in termini di spazio, supporti tecnici ed informatici e numero di personale idoneo e adeguato allo svolgimento delle attività programmate. Deve inoltre garantire lo svolgimento di tutte le attività amministrative necessarie.

Dovrebbe avere un sistema di gestione della qualità conforme a requisiti specifici.

7.1.2 Personale

La dotazione di personale dipende dalle dimensioni dell'ente e dal numero di programmi gestiti, dovrebbe comunque comprendere le seguenti figure: un *Direttore*, responsabile di tutte le attività, *coordinatori* dei programmi di VEQ, eventuali *collaboratori* e uno o più coordinatori tecnici (segreteria) oltre ad eventuale personale specializzato, in organico o in consulenza, per lo svolgimento di attività di implementazione e gestione di software dedicati. Tutto il personale

deve essere libero da interessi commerciali di tipo finanziario e da qualsiasi pressione interna o esterna che possa influire sull'integrità e l'imparzialità con le quali deve svolgere il proprio lavoro.

Direttore

Il Direttore responsabile deve garantire che le attività svolte soddisfino i criteri riportati in questa linea guida. In particolare deve:

- individuare degli obiettivi strategici ed annuali;
- gestire il personale e individuare le necessità di formazione;
- approvare la documentazione di sua pertinenza;
- definire i progetti specifici e identificare le risorse necessarie per la loro realizzazione;
- definire le direttive del sistema qualità;
- gestire la valutazione del personale.

Coordinatore

Il coordinatore responsabile dello specifico schema di VEQ deve garantire l'implementazione e la gestione efficace dello schema di VEQ per il miglioramento della qualità delle prestazioni dei laboratori clinici. La gestione di uno schema di VEQ deve essere assegnata a personale di provata esperienza nella gestione di studi di comparazione interlaboratorio in generale e con conoscenze specifiche sulla disciplina (chimica clinica, ematologia, microbiologia, ecc..) alla quale fa riferimento il programma di VEQ e sui criteri di definizione delle specifiche di qualità approvati dalla comunità scientifica.

Il coordinatore dello schema deve inoltre avere le adeguate conoscenze sul trattamento statistico dei dati ed essere supportato da tecnici informatici che possano realizzare la piattaforma per la gestione dei risultati (trasmissione ed elaborazione dei risultati, preparazione e pubblicazione dei rapporti).

I compiti specifici del coordinatore riguardano tutte le attività necessarie a far sì che lo schema da lui gestito risponda alle caratteristiche indicate in questo documento.

7.1.2.1 Formazione ed Addestramento

La formazione deve consentire al personale l'acquisizione di competenze tecnico-operative e di controllo necessarie per la corretta esecuzione delle attività di propria competenza, nell'ambito dei progressi di aggiornamento e miglioramento del servizio.

Le esigenze di formazione ed addestramento devono essere individuate e programmate tenendo conto: degli obiettivi strategici ed annuali; delle variazioni organizzative; dell'introduzione di nuove tecnologie; delle aree operative critiche che hanno influenza sulla

qualità del Servizio erogato. Il Direttore e/o i Coordinatori dei Programmi di VEQ devono individuare le esigenze e gli argomenti di formazione, suggerire possibili esperti e individuare il Personale che necessita di formazione.

7.1.2.2 Valutazione

Periodicamente ed almeno ogni due anni, deve essere effettuata una valutazione del personale relativamente a: capacità di iniziativa; raggiungimento degli obiettivi prefissati; capacità operative nello svolgimento delle attività di pertinenza; capacità relazionali; raggiungimento degli obiettivi di formazione. Le singole valutazioni dovranno essere oggetto di analisi per individuare le esigenze di formazione e gli obiettivi individuali e di Servizio per l'anno successivo.

7.1.3 Comitato Direttivo

Il Comitato Direttivo deve essere costituito da esperti nelle aree di pertinenza degli Schemi di VEQ gestiti dall'Ente ed indicati dalle Società Scientifiche del settore, ed ha responsabilità di garantire la loro efficacia.

Il compito del Comitato è quello di approvare le proposte dei coordinatori relativamente ai criteri per la gestione degli Schemi di VEQ, l'implementazione di nuovi schemi o la cessazione di schemi attivi e l'analisi e valutazione di non conformità.

7.1.4 Collaborazioni e consulenze

Per alcuni schemi di VEQ e per costituenti di particolare interesse diagnostico è auspicabile che l'Ente si avvalga di Consulenti che devono essere Professionisti di riconosciuta e documentata esperienza nel settore e/o Gruppi di Studio riconosciuti dalle principali Società Scientifiche nazionali del campo della Medicina di Laboratorio.

I rapporti di collaborazione possono prevedere consulenze per quesiti di tipo tecnico-analitico (valutazione e scelta dei materiali di controllo, problematiche inerenti la fase pre-analitica, classificazione delle metodologie, calibrazione, ecc.), oppure aspetti che hanno ricadute a livello di informazione clinico-diagnostica (intervalli di riferimento, livelli decisionali, algoritmi diagnostici ecc...).

7.2 Collaborazioni con altri Enti che gestiscono Programmi di VEQ

La collaborazione con altri Enti professionali che gestiscono Programmi di VEQ può essere contemplata al fine di migliorare le informazioni fornite ai laboratori partecipanti. In particolare per migliorare la significatività statistica delle informazioni fornite nei rapporti di VEQ ed

offrire una gamma di Schemi di VEQ più ampia. Gli Enti che collaborano fra di loro devono dimostrare di soddisfare i criteri definiti dalla presente linea guida.

Vi possono essere diversi livelli di collaborazione, dalla distribuzione di materiali comuni, all'elaborazione congiunta dei dati, alla semplice distribuzione di uno schema gestito da un altro Ente.

7.3 Sistema informatico

La struttura deve essere dotata di un sistema informatico con caratteristiche che consentano l'assoluta sicurezza dei dati e che sia coperto da un contratto di assistenza continua. In particolare deve possedere delle procedure atte a proteggere elettronicamente i dati (per es. deve essere previsto un backup automatico giornaliero) e a prevenire qualsiasi accesso non autorizzato a tali dati.

L'informatizzazione dovrebbe comprendere l'intero processo di gestione dei programmi di VEQ: dalla registrazione delle adesioni, alla raccolta dei risultati fino all'invio dei rapporti periodici, in modo da garantire un controllo adeguato ed una rintracciabilità continua di tutte le fasi operative.

Il software di elaborazione dati deve avere caratteristiche tali da soddisfare i seguenti requisiti:

- essere prodotto secondo le specifiche indicate dai coordinatori degli schemi, specifiche che devono rispondere a precisi requisiti che garantiscano l'affidabilità dell'informazione fornita;
- essere flessibile e quanto più possibile parametrizzato in modo da soddisfare le diverse esigenze di elaborazione (risposte quantitative, qualitative, commenti...) e conformarsi alla continua evoluzione metodologica/ tecnologica del mercato;
- garantire la rintracciabilità di tutte le informazioni, dai dati forniti dal partecipante al rapporto finale prodotto dall'Ente;
- fornire elaborati grafici dei dati, chiari e non equivoci, di facile lettura ed interpretazione, identificati per tipologia, data e revisione del documento;
- garantire la corretta comunicazione con la parte web per tutta la fase di pubblicazione su web degli elaborati prodotti.

La parte internet per la raccolta dei dati e l'invio dei rapporti periodici e di tutte le informazioni connesse deve:

- rispondere ad adeguati criteri di sicurezza di accesso da parte degli utenti;
- garantire la riservatezza delle informazioni diffuse via web mediante un apposito sistema di accesso da parte degli utenti (Password e codice utente);
- garantire la rintracciabilità degli accessi e delle informazioni trasmesse;

- prevedere un'interfaccia con l'utente di facile utilizzo, immediata e non equivoca.

7.4 *Confidenzialità ed etica*

Il personale deve rispettare il codice etico legato alla sua funzione, assumendosi le responsabilità e i doveri richiesti dalla legge. Il principio generale è di garantire ai laboratori partecipanti ai programmi di VEQ informazioni attendibili, derivanti da un sistema di gestione che risponde a requisiti approvati e sotto controllo, e di cui sia garantita la riservatezza e la confidenzialità. Deve essere formalizzato il livello di accesso ai dati per tutto il personale.

L'utilizzo dei dati da parte dei coordinatori degli Schemi di VEQ può avvenire in forma anonima per scopi di formazione ed aggiornamento e di divulgazione nel mondo scientifico. Qualora per indagare su specifiche problematiche fosse necessaria l'analisi dei dati in forma non anonima con altre parti (es. ditte produttrici dei sistemi diagnostici) coinvolte nel processo, è necessaria l'autorizzazione del singolo partecipante coinvolto.

Tutti i dati gestiti dall'Ente devono essere conservati in modo che siano salvaguardati da perdita, accesso non autorizzato, danneggiamento. I tempi di conservazione devono soddisfare i requisiti imposti dalla legge. Qualora questi non fossero definiti per gli Enti che gestiscono Programmi di VEQ, devono essere garantiti i tempi di legge imposti ai laboratori partecipanti (3 anni).

L'Ente non deve avere interessi commerciali con parti che possano essere in qualche modo coinvolte nel processo di valutazione dei risultati.

7.5 *Informative*

Deve essere garantito un sistema di comunicazione con tutte le parti interessate nel processo che consenta la rintracciabilità delle informazioni trasmesse e l'approvazione da parte del personale autorizzato.

L'Ente organizzatore deve preparare e far pervenire a tutti i laboratori (tramite posta e/o tramite la pubblicazione sul sito WEB) le informazioni necessarie per valutare una possibile partecipazione ad uno o più schemi di VEQ.

Il materiale illustrativo deve comprendere:

- una descrizione della struttura dell'Ente organizzatore;
- la gamma degli schemi con il dettaglio del pannello analitico e del numero di campioni distribuiti;
- le modalità di partecipazione;

- le modalità di trasmissione dei risultati;
- il costo degli schemi;
- altri dettagli ritenuti utili per l'adesione dei partecipanti (per es. possono essere forniti dettagli sulla presentazione dei risultati mediante esempi di rapporti periodici).

Queste informazioni devono pervenire in tempo utile affinché l'adesione dei laboratori avvenga entro una data stabilita, ritenuta dall'Ente organizzatore adatta a permettere il regolare svolgimento dell'intero ciclo di VEQ.

8. CARATTERISTICHE DEGLI SCHEMI DI VEQ

8.1 Organizzazione degli schemi

8.1.1 Pannello di analiti

Dato il principio generale che "per ogni parametro analizzato, deve esistere un programma di CQI e VEQ", il pannello di analiti deve essere il più possibile ampio, in modo da poter tenere sotto controllo il maggior numero possibile di costituenti di una specifica area (biochimica clinica, ematologia, coagulazione, immunometria, genetica medica, ecc.), garantendo nel contempo livelli di concentrazione clinicamente significativi ed evitando la presenza di interferenze. In caso non fosse possibile garantire questi requisiti utilizzando un unico materiale andranno utilizzati più materiali di controllo per la determinazione dei diversi analiti afferenti allo stesso schema oppure implementati schemi diversi. Tale aspetto assume particolare rilievo negli schemi volti a valutare le prestazioni di alcuni costituenti, ad esempio nel caso della determinazione di marcatori cardiaci, in particolare le troponine. Poiché lo stato-dell'arte attuale prevede la presenza contemporanea di metodi caratterizzati da diversa sensibilità analitica, e cioè metodi "tradizionali" e metodi ad alta sensibilità, sarà necessario che i materiali distribuiti presentino concentrazioni idonee a valutare le prestazioni di tutte le tipologie analitiche, almeno fino al momento in cui non sarà raggiunto un consenso sulle specifiche di qualità raccomandate.

Per gli esami genetici vanno previsti schemi di VEQ metodologici che valutino gli aspetti del processo (estrazione degli acidi nucleici, amplificazione, sequenziamento, ecc.) più frequentemente utilizzati, da affiancare ai programmi di VEQ specifici, se disponibili. Questa indicazione emerge dall'impossibilità di prevedere programmi di VEQ per tutti i possibili geni "target", in particolare per le condizioni genetiche rare.

8.1.2 Numero minimo di partecipanti

Il numero minimo di partecipanti deve essere deciso in base a:

- elaborazione statistica: indipendentemente dal metodo, per metodo analitico, per sistema diagnostico;
- valore bersaglio utilizzato: valore di riferimento o valore di consenso;
- rapporto costo/beneficio.

Il numero deve essere tale da garantire valutazioni statistiche significative (vedi paragrafo 8.4).

8.1.3 Numero di campioni e frequenza

Il numero di campioni da distribuire in un anno e la relativa frequenza devono essere valutati sulla base della tipologia dello Schema di VEQ tenendo conto della frequenza media di determinazione degli analiti nei laboratori partecipanti. Per le valutazioni di *tipo quantitativo* è in genere consigliabile la determinazione di almeno 8 campioni in un anno da distribuire singolarmente o in coppia (2 per volta) ad intervalli di tempo regolari. Per un numero di campioni superiore è possibile distribuire anche più campioni per volta (3, 4, etc). Nel caso lo stesso campione sia distribuito più volte nel corso del ciclo, deve essere garantito almeno un rapporto di 1:2 fra i campioni con livelli diversi di concentrazione ed il totale di campioni distribuiti (4 livelli su 8 distribuiti; 6 su 12; ecc). Nel caso di valutazioni di tipo qualitativo il numero di esercizi per ciclo di VEQ non dovrebbe essere <3.

Nella definizione dello schema annuale devono essere stabiliti il numero di esercizi da svolgere nell'arco dell'anno, il calendario di esecuzione in modo che i vari esercizi abbiano cadenza regolare nel corso dell'anno ed il numero di campioni da distribuire¹. Per esercizio si intendono tutte le attività relative:

- all'analisi dei campioni di controllo, in un periodo di tempo definito, da parte dei Partecipanti;
- alla raccolta dei risultati da parte dell'Ente organizzatore;
- al controllo e all'elaborazione dei dati;
- alla pubblicazione del rapporto periodico.

8.1.4 Documentazione per i Partecipanti

L'Ente organizzatore deve fornire ai Partecipanti istruzioni dettagliate sullo svolgimento dello specifico schema al quale ha aderito. Alcune istruzioni devono necessariamente accompagnare i materiali di controllo:

- istruzioni relative alla conservazione ed al trattamento dei campioni;

¹ Nella definizione degli esercizi (numero di campioni e frequenza) è importante tenere in considerazione il fatto che la VEQ non deve sostituirsi alle procedure di Controllo di Qualità Interno, ma deve integrarle, non è quindi consigliabile un numero troppo elevato di esercizi.

- schede di sicurezza;
- dettagli sui fattori che possono influenzare la determinazione degli analiti;
- schema di utilizzo dei campioni.

Altre istruzioni devono essere inviate tramite posta o mail al referente dello schema di VEQ del laboratorio:

- codice identificativo del laboratorio e password;
- istruzioni relative alla trasmissione dei risultati;
- calendario;
- **Manuale dei partecipanti** contenente le specifiche dello schema, il tipo di trattamento statistico dei risultati, le modalità di assegnazione dei valori bersaglio, i criteri di valutazione delle prestazioni analitiche e le istruzioni per l'interpretazione dei rapporti;
- un modulo per i reclami;
- un modulo per i suggerimenti.

A fine ciclo l'Ente organizzatore deve rilasciare un **Attestato di Partecipazione** con l'indicazione del nome dei Programmi di VEQ ai quali il laboratorio ha partecipato. Il certificato dovrebbe essere rilasciato ai laboratori che hanno partecipato ad almeno 3/4 degli esercizi previsti.

Ai partecipanti deve essere esplicitamente richiesto di trattare i campioni di controllo allo stesso modo dei campioni dei pazienti senza riservare loro alcun trattamento particolare e, se non sono previste prove di conferma per lo specifico test, di trasmettere il risultato ottenuto da una singola determinazione, esattamente come nella pratica routinaria.

Il valore atteso ovviamente non deve essere comunicato ai partecipanti ma in taluni casi potrebbe essere appropriato informarli sull'ambito di valori attesi.

8.2 **Materiali di controllo**

8.2.1 Caratteristiche

Il materiale di controllo utilizzato in un programma di VEQ deve essere conforme a specifiche di qualità ben definite, non essere possibilmente riconducibile ad alcuna fonte commerciale, avere valori o tipologia incogniti ed essere diverso dal materiale utilizzato per il Controllo di Qualità Interno (CQI). I campioni di controllo devono rispondere a requisiti di omogeneità, stabilità, non contaminazione, appropriatezza della matrice e commutabilità. La commutabilità, definita come *“proprietà di un materiale di riferimento dimostrata dalla concordanza fra la relazione tra i risultati analitici per una data grandezza in questo materiale, ottenuti con due*

procedimenti di misura, e la relazione ottenuta su altri specifici materiali [di solito campioni umani]"

(VIM 5.15) (13), comporta il fatto che i materiali debbano il più possibile somigliare ai campioni utilizzati nelle diverse tipologie di analisi, dai fluidi biologici (sangue, siero, plasma, liquor, urine, feci...) ai tessuti, agli strisci di sangue o altro materiale per la lettura microscopica.

I materiali di controllo possono essere di tipo commerciale o campioni clinici. Per i test genetici risulta utile affiancare all'uso del DNA estratto da pazienti o da linee cellulari immortalizzate quello di plasmidi ricombinanti che garantiscono una migliore stabilità e riproducibilità del risultato.

Raramente e solo per specifici schemi di VEQ vengono utilizzati campioni clinici (sangue fresco, strisci di sangue, tessuti umani, pool di sieri) fondamentalmente per problemi etici, per gli eccessivi costi di produzione, per difficoltà gestionali e perché per alcuni materiali tipo il siero, senza alcun arricchimento con materiali esogeni, è impossibile coprire un ampio range di concentrazione per tutti gli analiti da monitorare. L'utilizzo di sangue intero appare tuttavia utile nei programmi di VEQ di genetica molecolare, in quanto le esperienze pilota effettuate, mostrano notevoli difficoltà di standardizzazione nella fase di estrazione degli acidi nucleici e solo il 10-20% dei laboratori ne stima la quantità e la qualità.

Idealmente si dovrebbero scegliere materiali di controllo commutabili per tutti gli analiti previsti dallo schema poiché la mancanza di commutabilità si riflette in una errata classificazione delle differenze sistematiche tra i sistemi analitici.

Dato che questo oggi non è realistico, per gli analiti o per i metodi per i quali non è provata la commutabilità del materiale, il Coordinatore dello specifico schema di VEQ deve individuare un trattamento statistico appropriato dei risultati .

8.2.2 Selezione dei materiali

L'Ente Organizzatore deve documentare i criteri su cui ha basato la scelta dei materiali utilizzati ad es.:

- credibilità e solidità del fornitore (ci deve essere la garanzia che la produzione, il confezionamento e la spedizione del materiale siano mantenuti per l'intero ciclo di VEQ);
- formulazione dei materiali (liquidi, liofilati o altro) disponibili;
- pannello di analiti;
- numero di livelli di concentrazione;
- ambito di concentrazione coperto;
- costi del materiale.

8.2.3 Produzione

Il fornitore deve garantire che la produzione sia conforme alle specifiche di qualità proprie di tutti i materiali di controllo (sicurezza, commutabilità, omogeneità, stabilità) e di specifiche aggiuntive indicate dall'Organizzatore di VEQ.

Per le determinazioni quantitative i materiali di controllo devono avere concentrazioni che comprendano i livelli decisionali e il range analitico della maggior parte dei sistemi diagnostici del mercato. La quantità di materiale per flacone dovrà essere sufficiente per la determinazione dell'intero pannello analitico, tenendo conto del fatto che un'aliquota può essere indispensabile per la determinazione di alcuni analiti su strumentazione diversa.

I produttori dei materiali di controllo devono inoltre assicurare l'omogeneità e la stabilità degli stessi.

Nel caso in cui dovessero verificarsi problemi legati a questi due aspetti (omogeneità e stabilità) il gestore del Programma di VEQ, deve invalidare l'esercizio, aprire una non conformità al fornitore e provvedere a far effettuare una spedizione aggiuntiva di idonei materiali di controllo.

Per le determinazioni qualitative o commenti interpretativi legati alla lettura di immagini o vetrini i materiali di controllo devono coprire il maggior numero di casistiche clinicamente significative o comunque presenti nella normale attività di laboratorio.

8.2.4 Valutazione

L'Ente organizzatore deve dimostrare che il materiale scelto sia stato sottoposto a prove per valutare stabilità, omogeneità e commutabilità (almeno per tutti i casi in cui si utilizza un unico valore bersaglio) e che tali prove ne garantiscano l'adeguatezza al suo utilizzo nello schema di VEQ.

L'Ente organizzatore può richiedere al fornitore una preventiva campionatura di materiali di controllo in modo da poter effettuare una loro valutazione, in uno o più laboratori prescelti, per verificare la presenza degli analiti alle concentrazioni effettivamente richieste.

L'Ente organizzatore deve poter dimostrare che i materiali utilizzati nei programmi di VEQ di genetica molecolare siano stati testati da almeno due laboratori indipendenti di riferimento e con diversa metodologia tra quelle maggiormente disponibili dai centri partecipanti.

8.2.5 Spedizione

L'Ente organizzatore deve garantire che tutto il processo di confezionamento e spedizione avvenga nel rispetto delle specifiche procedure, sia se a carico dell'ente di VEQ (qualora abbia

la struttura adatta per la conservazione ed il confezionamento del materiale ed il personale preposto), sia se a carico di un ente terzo (ad es. la Ditta fornitrice dei materiali di controllo).

Deve essere assicurata un'adeguata etichettatura dei flaconi (i campioni devono essere identificati in modo univoco) e della confezione.

Deve essere assicurata un'adeguata consegna del materiale (temperatura controllata o in ghiaccio se necessario, ecc..) ai laboratori e prevedere spedizioni aggiuntive in forma gratuita ogni qualvolta si verifichi una perdita o danneggiamento di materiale.

8.3 *Trasmissione dei risultati*

I risultati di uno schema di VEQ possono essere trasmessi all'Ente organizzatore con diverse modalità: modulo prestampato, referto in uso nel laboratorio o via web. Quest'ultima modalità negli ultimi anni ha soppiantato, per la velocità e la sicurezza di trasmissione, tutte le altre per cui è adottata dalla maggior parte degli Enti organizzatori. Tuttavia, vista l'importanza della verifica di aspetti post-analitici (unità di misura, intervalli di riferimento ed eventuali limiti decisionali ecc.), è opportuno prevedere, almeno una volta all'anno o all'interno di un ciclo, l'invio dei risultati tramite un reale referto di laboratorio dal quale è possibile evincere le informazioni precedentemente ricordate (vedi paragrafo 9.2).

Se i risultati vengono trasmessi tramite un modulo cartaceo questo deve essere predisposto dal Coordinatore del Programma in forma chiara, avere un codice di registrazione e riportare la data di scadenza dell'esercizio.

I risultati dell'analisi del campione di controllo che il laboratorio trasmette all'Ente organizzatore di VEQ devono essere corredati da tutte le informazioni utili all'interpretazione del dato:

- il sistema diagnostico utilizzato (strumento, reagente e quando necessario calibratore);
- l'unità di misura (che deve essere la stessa che il laboratorio utilizza nel referto);
- l'intervallo di riferimento e/o il livello decisionale;
- eventuali problemi associati all'utilizzo del materiale;
- eventuali valori non determinabili (per es. per misure quantitative, valori inferiori al limite di sensibilità o superiori al limite di linearità);
- eventuali note che il partecipante ritenga importante segnalare.

I risultati devono essere trasmessi entro la data indicata nel calendario.

L'Ente organizzatore deve avere una procedura che descriva i casi in cui si possono accettare risultati oltre la data di scadenza (per es. il laboratorio ha ricevuto in ritardo i materiali di

controllo oppure ha ricevuto materiali non conformi per cui ha dovuto attendere un secondo invio).

Eventuali deroghe al calendario da parte dell'Ente organizzatore devono essere comunicate al laboratorio tempestivamente.

8.4 *Trattamento statistico dei dati*

Un appropriato disegno statistico è essenziale nella conduzione di uno schema di VEQ.

L'Ente organizzatore deve documentare il modello statistico ed i criteri di elaborazione utilizzati e descrivere le ragioni di scelta.

8.4.1 Criteri di elaborazione per risultati quantitativi

Per risultati quantitativi si intendono tutte determinazioni di concentrazioni, attività, percentuali e quant'altro che forniscono un valore numerico su scala continua della loro misura ².

Nella scelta del trattamento statistico più appropriato per l'insieme di risultati quantitativi in valutazione si devono tenere in considerazione i seguenti punti:

- la dispersione dei risultati attesa;
- il numero di risultati;
- il criterio da utilizzare per la stima del valore bersaglio;
- il criterio da utilizzare per identificare i dati aberranti.

L'applicazione di metodi di elaborazione statistica di tipo parametrico o non parametrico deve essere decisa in base alla tipologia dei dati e la validità deve essere verificata. Il documento ISO 13528:2005 presenta indicazioni su come ottenere una media ed una deviazione standard "robuste"(14).

8.4.2 Numero minimo di risultati per l'elaborazione statistica e la valutazione della prestazione

Quando un gruppo omogeneo di dati presenta una numerosità molto ridotta (≤ 7) gli indici statistici quali media/mediana, CV% e DS assumono solo un valore indicativo e non dovrebbero essere forniti (ovvero il loro valore limitato dovrebbe essere chiaramente segnalato). Nel caso in cui i parametri sopra menzionati siano utilizzati per la valutazione della prestazione, oltre al dato della numerosità è indispensabile considerare anche la dispersione dei risultati. Si suggerisce che per gruppi di numerosità compresa tra 7 e 15 il valore bersaglio sia calcolato solo con metodi statistici "robusti" e solo quando il CV interlaboratorio (cioè la

² Nel caso il valore numerico fornito dal partecipante sia espresso come $< o >$ di un certo valore non potrà essere incluso nell'elaborazione.

deviazione standard robusta relativa) è \leq all'errore totale accettabile definito dal programma. Infatti nel caso in cui questi criteri non siano rispettati l'incertezza attorno al valore bersaglio risulterà così elevata da rendere il valore stesso inutilizzabile.

La valutazione della prestazione può essere effettuata indipendentemente dalla numerosità dei risultati se il valore bersaglio è definito con il metodo di riferimento, in questo caso il confronto è effettuato direttamente fra il risultato del laboratorio ed il valore "vero" del campione.

8.4.3 Definizione dei gruppi omogenei di elaborazione

Ai partecipanti allo schema generalmente è permesso utilizzare un metodo o una procedura di misura di loro scelta, che deve coincidere con la procedura usata nella routine clinica

Il coordinatore di uno schema di VEQ deve pertanto richiedere ai partecipanti i dettagli del metodo utilizzato. Se ciò avviene in modo informatico nel sito web dovrà essere predisposta una maschera di inserimento di queste informazioni, con tutte le possibili opzioni ma che nel contempo guidi il partecipante a scegliere in modo corretto il metodo utilizzato.

Il coordinatore dovrà quindi individuare il criterio con cui definire un gruppo omogeneo di elaborazione. Questo criterio è influenzato da due fattori: il grado di standardizzazione dell'analita in questione (esistenza o meno di un sistema di riferimento, presenza di risultati metodo - dipendenti) e la commutabilità dei materiali.

Il livello di dettaglio della classificazione è funzione anche della numerosità dei partecipanti. In condizioni ideali (materiali commutabili e valore bersaglio assegnato mediante metodo di riferimento) i gruppi omogenei di metodo forniscono solo informazioni relative al livello di standardizzazione del metodo o sistema analitico, ma non sono utilizzati per la valutazione delle prestazioni. In tutte le altre situazioni rappresentano la base per l'elaborazione dei dati e la conseguente valutazione delle prestazioni³.

Un'elaborazione statistica sull'insieme dei dati non ha alcun valore in presenza di distribuzioni plurimodali (risultati metodo – dipendenti come nel caso delle attività enzimatiche ottenute con metodi non in grado di fornire risultati tracciabili al metodo di riferimento).

I gruppi omogenei devono essere definiti in modo non equivoco ed il partecipante deve poter facilmente riconoscere il gruppo a cui appartiene.

³ La definizione del gruppo omogeneo di elaborazione è un punto cruciale perché condiziona il giudizio della prestazione analitica.

8.4.4 Criteri di esclusione degli aberranti

L'influenza di risultati estremi sull'insieme dei dati in valutazione deve essere minimizzata attraverso l'utilizzo di appropriati test statistici per rivelare la presenza di dati aberranti.

I criteri di esclusione dei dati aberranti devono essere definiti. I dati aberranti che possono chiaramente essere ricondotti ad errori grossolani (scambio di campioni, errata unità di misura, ecc...) possono essere corretti prima dell'elaborazione, ma l'ente organizzatore dovrebbe dare comunicazione al laboratorio del tipo di errore individuato e della correzione apportata.

8.4.5 Definizione dei valori bersaglio

Per tutti quegli *analiti per i quali esiste un sistema di riferimento* ed in presenza di materiali commutabili il *valore bersaglio* dovrebbe essere assegnato mediante metodo di riferimento.

In tutti gli altri casi come valore assegnato va assunto il *valore "di consenso"* (media, media robusta o mediana di un gruppo omogeneo di risultati).

8.4.6 Criteri di elaborazione per risultati qualitativi

Per risultati qualitativi si intendono risultati del tipo positivo/negativo, presente/assente, rari/alcuni/molti, ecc.

L'elaborazione statistica dei risultati di tipo qualitativo deve prevedere un conteggio delle risposte uguali ed eventualmente la loro percentualizzazione.

La valutazione della prestazione è intesa come risposta uguale a quella attesa. La risposta attesa è la più frequente fra quelle fornite a meno che non sia un campione con valore assegnato in partenza, nel qual caso il confronto sarà fra la risposta del laboratorio e la risposta definita a monte in fase di preparazione del campione. E' auspicabile un commento interpretativo ai risultati ottenuti dall'elaborazione dei dati o una segnalazione per quei risultati che si discostano notevolmente dal risultato atteso o più frequente.

8.5 *Controllo dei dati*

Il coordinatore dello schema di VEQ deve garantire una procedura di controllo dei dati forniti dai partecipanti in tutte le fasi del processo. Il controllo quindi deve essere eseguito prima e dopo il trattamento statistico dei risultati e prima della pubblicazione dei rapporti.

Una corretta procedura di controllo dei dati deve essere in grado di:

- identificare gli errori di tipo non analitico, come lo scambio di campioni, l'utilizzo di unità di misura errate, errori di trascrizione/inserimento e tutti quegli errori grossolani che possono inficiare l'attendibilità dell'elaborazione;

- individuare comportamenti anomali di gruppi di risultati associati ad un particolare campione, sistema diagnostico, o tecnica analitica.

Nessuna elaborazione statistica può essere fornita ai partecipanti senza aver attuato la procedura di controllo perché può essere compromessa la correttezza dei parametri statistici e, di conseguenza, l'informazione che ne deriva. Il controllo dei dati va effettuato quando si è concluso l'inserimento da parte dei laboratori perché ogni risultato inserito a posteriori può portare a variazioni delle informazioni finali. Qualsiasi aggiunta di risultati dopo chiusura dell'esercizio va effettuata secondo precise procedure di gestione e revisione di un esercizio al fine di garantire a tutti i partecipanti lo stessa informazione finale.

8.6 Modalità di valutazione delle prestazioni analitiche

Il parametro per la valutazione dello scostamento del valore fornito dal laboratorio dal valore atteso è l'Errore Totale (ET), ed i limiti di accettabilità (o traguardi analitici) possono essere definiti con differenti criteri. Ciascun programma deve fornire una valutazione delle prestazioni e documentare i criteri utilizzati.

Per fissare i limiti di accettabilità delle prestazioni analitiche, qualora non siano disponibili criteri basati sull'outcome clinico, si suggerisce di utilizzare modelli basati sulla variabilità biologica (15) correggendoli eventualmente in base allo stato dell'arte.

I limiti di accettabilità calcolati in base alla variabilità biologica possono essere modulati in funzione della concentrazione dell'analita nel singolo materiale di controllo per tutte le situazioni in cui l'imprecisione analitica rappresenta una componente rilevante dell'errore totale. Lo stato dell'arte, in termini di coefficiente di variazione interlaboratorio, è influenzato da:

- numerosità dei partecipanti;
- distribuzione dei sistemi diagnostici utilizzati;
- criteri diversi di raggruppamento dei risultati per l'elaborazione;
- trattamento statistico;
- modalità di esclusione dei dati aberranti;
- concentrazione dei materiali di controllo.

Lo stato dell'arte è quindi tipico di un dato schema, poco standardizzabile e non favorisce il confronto fra i vari schemi. L'utilizzo di uno stato dell'arte desumibile da pubblicazioni internazionali (quando disponibile) potrebbe essere una soluzione per una maggiore omogeneità di valutazione delle prestazioni nei vari schemi. Ciascun Ente organizzatore deve

monitorare periodicamente lo stato dell'arte dei laboratori partecipanti ed eventualmente rivedere i limiti in uso, soprattutto se questi sono più ampi di quelli proposti a livello nazionale o internazionale.

Un programma di VEQ, per poter promuovere il miglioramento della qualità, dovrebbe rivedere periodicamente i limiti di accettabilità, che -se sono troppo stretti rispetto allo stato dell'arte e di conseguenza con un numero di prestazioni non accettabili molto elevato- potrebbe portare i laboratori a scoraggiarsi. D'altro canto, se i limiti risultano troppo ampi rispetto allo stato dell'arte, non stimolano i laboratori al progressivo e continuo miglioramento delle prestazioni.

L'Ente organizzatore può inoltre prevedere la formulazione di un giudizio complessivo della prestazione del laboratorio che tenga in considerazione, oltre alle singole prestazioni analitiche, il numero di errori grossolani riscontrati, attribuendo loro un "peso" codificato in base al tipo di errore.

8.7 Gestione delle prestazioni non soddisfacenti

L'Ente organizzatore deve stimolare il miglioramento delle prestazioni analitiche del laboratorio mediante la segnalazione delle prestazioni non accettabili (PNA) e consigliando il laboratorio ad indagare le possibili cause e a mettere in atto le opportune azioni correttive.

La segnalazione delle PNA deve essere effettuata ad ogni esercizio nel rapporto periodico ed è consigliabile evidenziarla con specifica comunicazione. Qualora per lo stesso analita si verifici il perpetuarsi di PNA per tre esercizi consecutivi, è consigliabile evidenziare il problema con specifica comunicazione.

Periodicamente il coordinatore dello Schema deve effettuare un'analisi delle percentuali di PNA ottenute per ogni gruppo omogeneo di elaborazione al fine di monitorare nel tempo le prestazioni dei metodi/sistemi diagnostici ed evidenziare eventuali criticità da indagare ulteriormente e risolvere in collaborazione con le parti coinvolte nel processo (ditte produttrici di diagnostici, consulenti, esperti, gruppi di studio, ecc.).

8.8 Rapporti per i partecipanti

I rapporti per i partecipanti devono essere emessi prima dell'esercizio successivo, in tempo utile perché il laboratorio possa individuare la causa di eventuali prestazioni non soddisfacenti e porre in atto le azioni correttive del caso. Ogni rapporto deve contenere i seguenti aspetti identificativi: codice del laboratorio, nome dello schema di VEQ, numero dell'esercizio e data, codifica del(i) materiale(i), data di pubblicazione e numero di revisione. Il numero di revisione

risulta importante nei casi in cui vi sia la necessità di emettere una versione aggiornata del rapporto in seguito al riscontro di errori da parte dell'Ente organizzatore.

Il contenuto di un rapporto periodico può essere diverso in base allo scopo dello specifico schema ma devono essere riportate in modo chiaro e semplice tutte le informazioni necessarie al Partecipante per valutare le proprie prestazioni analitiche.

Le seguenti informazioni devono essere normalmente incluse in un rapporto periodico:

Giudizio sulle prestazioni: il rapporto periodico deve sempre contenere una valutazione delle singole prestazioni fornite per un dato esercizio, il risultato atteso o quello più frequente (moda) per quel campione. La valutazione può essere espressa da un giudizio esplicativo e/o da un punteggio (score); nei casi in cui questo non sia possibile il rapporto periodico deve contenere un'indicazione di come si posiziona il risultato fornito dal laboratorio rispetto a quello degli altri laboratori.

Istogrammi: quando i dati sono di tipo quantitativo, il rapporto periodico deve contenere un grafico con la distribuzione di tutti i risultati indipendente dal metodo utilizzato, la distribuzione dei risultati forniti dai laboratori che utilizzano lo stesso metodo e/o sistema diagnostico del partecipante e l'indicazione del risultato del laboratorio.

Dati statistici: è opportuno che siano riportati i dati statistici relativi all'elaborazione dei risultati ottenuti con i vari metodi e/o sistemi analitici (media, DS e CV% se si è utilizzata l'elaborazione parametrica; mediana, DS robusta e CV% se si è utilizzata una elaborazione di tipo non parametrico).

Monitoraggio delle prestazioni analitiche: per gli schemi di VEQ in cui è possibile seguire l'andamento delle risposte, il rapporto periodico dovrà contenere dei grafici che consentano al laboratorio di visualizzare l'andamento delle prestazioni sia in funzione della concentrazione che in funzione del tempo.

Altre informazioni (es. punteggio relativo alle prestazioni di una singola analisi come lo z-score), grafici (es. diagramma di Youden, Errors bars, ecc...) o commenti (es. considerazioni sull'andamento delle prestazioni nel tempo) possono essere inclusi nel rapporto.

Il rapporto può contenere anche altri tipi di valutazioni oltre quella analitica:

- valutazione complessiva che tenga conto anche di eventuali errori ascrivibili alle fasi extra-analitiche;
- valutazioni del risultato in confronto all'Intervallo di Riferimento dichiarato.

Per schemi di VEQ particolari, che prevedono lo studio di casi clinici o di commenti interpretativi il rapporto dovrà riportare la valutazione dell'associazione clinica o della diagnosi fornita dal partecipante ed un commento sulla diagnosi corretta.

I rapporti di fine ciclo normalmente includono un riassunto delle prestazioni del laboratorio e /o dei metodi e sistemi diagnostici ed un commento sull'andamento delle stesse.

8.9 Assistenza ai partecipanti

I coordinatori dei programmi ed i collaboratori devono essere a disposizione dei Partecipanti durante l'orario di servizio, per qualsiasi chiarimento, richiesta, suggerimento inerente i Programmi.

In particolare durante la fase di avvio di uno schema di VEQ devono essere coordinate tutte le operazioni che assicurino il ricevimento dei materiali di controllo ai laboratori e devono essere fornite eventuali ulteriori delucidazioni sul loro utilizzo rispetto a quelle già indicate nelle modalità operative inviate congiuntamente ai materiali stessi.

In qualsiasi momento si devono fornire chiarimenti sulle modalità di invio dei risultati e di elaborazione degli stessi.

Il coordinatore dello Schema di VEQ deve fornire assistenza qualora il partecipante chieda chiarimenti relativi al giudizio sulle prestazioni ricevute e suggerimenti su come individuare le cause che hanno portato ad eventuali prestazioni non soddisfacenti. In particolare il coordinatore dello schema, analizzato il problema, può a) fornire adeguati suggerimenti, b) mettere in contatto il partecipante con un consulente più esperto sullo specifico argomento, c) creare un gruppo ristretto di lavoro con i laboratori interessati alla stessa problematica ed eventualmente con le ditte del diagnostico coinvolte.

8.10 Riunioni

È opportuno che siano programmate riunioni periodiche con tutti i partecipanti (meglio se in occasione di qualche incontro nazionale per poter permettere una maggior affluenza) dove i coordinatori dei vari schemi possano illustrare i risultati ed i partecipanti mettere in luce eventuali criticità e problematiche e suggerire miglioramenti dello schema.

I verbali di tali riunioni devono essere notificati a tutti i partecipanti.

È opportuno che siano programmate, inoltre, riunioni ristrette per gruppi di partecipanti interessati ad uno specifico argomento.

8.11 Implementazione di un nuovo schema

La pianificazione ed attivazione di un nuovo Schema di VEQ deve rispondere ai seguenti requisiti:

- rilevanza delle analisi oggetto di valutazione, con particolare attenzione a quelle di nuova introduzione;
- non disponibilità a livello nazionale dello specifico Schema (tipologia di analiti valutati);
- esigenze espresse dai laboratori clinici o da Gruppi di Studio di Società Scientifiche;
- necessità di indagine su specifici aspetti.

La pianificazione ed implementazione di un nuovo schema dovrebbe prevedere *un'indagine conoscitiva* (per esempio mediante un questionario da distribuire a tutti i laboratori), per conoscere l'effettivo interesse verso il nuovo schema, l'orientamento sul numero di eventuali partecipanti e la disponibilità a partecipare alla fase sperimentale dello schema.

Se il numero di laboratori interessati raggiunge la numerosità minima richiesta per l'introduzione del nuovo Programma di VEQ, l'ente potrà attivare la *fase sperimentale* per conoscere la diffusione delle metodologie/tecnologie utilizzate dai partecipanti, il livello di performance dei sistemi diagnostici, eventuali problematiche legate ai materiali di controllo utilizzati, le informazioni da inserire nella reportistica da fornire al partecipante, il tempo medio di refertazione degli analiti inseriti nel pannello. Sulla base dei risultati ottenuti nella fase sperimentale, l'Ente organizzatore dovrà definire le specifiche del nuovo schema (pannello di analiti, materiali di controllo, frequenza di distribuzione, modalità di ricevimento dei risultati, modalità di elaborazione, scelta dei limiti di accettabilità, informazioni contenute nella reportistica).

8.12 Riconoscimento degli schemi

La garanzia della conformità ai criteri di affidabilità, trasparenza ed efficacia può essere dimostrata mediante il riconoscimento formale degli Schemi di VEQ da un parte di un Ente preposto sulla base di specifici Standard riconosciuti a livello internazionale. L'unico sistema di accreditamento europeo attualmente riconosciuto è quello basato sugli "*Standards for EQA Schemes in Laboratory Medicine*" del *Clinical Pathology Accreditation, del Regno Unito*.

9. PROGRAMMI DI VEQ "SPECIFICI"

In passato la VEQ si è concentrata prevalentemente sulla fase analitica del processo. Tuttavia secondo la definizione di errore di laboratorio proposta dall'ISO Technical Report 22367 - "*difetto che si verifica in qualunque parte del ciclo del laboratorio, dal momento della richiesta dell'esame alla refertazione, all'interpretazione corretta dell'esame ed alla appropriata reazione a questa informazione*" - il laboratorio deve, quindi, assumersi la responsabilità dell'intero ciclo analitico,

dalla richiesta dell'esame da parte del medico al riconoscimento del significato del risultato refertato nella gestione del paziente. La VEQ pertanto deve andare a coprire aspetti che riguardano anche le altre fasi del processo analitico.

E' opportuno che l'Ente organizzatore effettui valutazioni specifiche su aspetti relativi alle fasi pre e post-analitiche, mediante Schemi di VEQ o indagini specifiche.

9.1 Indagini sulla fase pre-analitica

I Programmi di VEQ sulla fase pre-analitica si focalizzano principalmente sull'analisi delle cause di rigetto dei campioni normalmente raccolti nei laboratori: al Partecipante viene chiesto di registrare il numero di campioni rigettati e le cause. Anche in Italia sono state condotte indagini specifiche sul comportamento dei partecipanti relativamente al trattamento di campioni non idonei (emolisi, ittero, lipemia, ecc.), effettuate mediante questionari o mediante campioni artificiali che simulavano la presenza di tali interferenze. Tuttavia occorrono sforzi maggiori da parte degli Enti organizzatori, per ideare e gestire un Programma di VEQ completo e sistematico su questi aspetti della fase pre-analitica in collaborazione con il Gruppo di Studio Intersocietario SIBioC-SIMeL-CISMEL sulla variabilità extra-analitica del dato di laboratorio.

9.2 Indagini sulle fase post-analitica

La produzione ed il rilascio del referto di laboratorio rappresenta una fase cruciale delle procedure post-analitiche, ed il suo formato, il contenuto e la maniera di comunicare i dati di laboratorio ne influenzano in modo significativo l'interpretazione e l'uso da parte dei clinici.

Solo il referto utilizzato normalmente in laboratorio per trasmettere i dati ai clinici può permettere una valutazione completa di tipo post-analitico: controllo delle unità di misura, dei fattori di trasformazione tra le unità tradizionali e le unità SI, controllo degli intervalli di riferimento adottati, ecc. Perciò è opportuno che possano essere organizzati esercizi in cui la trasmissione dei dati avviene tramite il referto in uso presso il laboratorio.

9.2.1 Schemi di VEQ per lo studio degli Intervalli di Riferimento/ Livelli decisionali.

Una fonte ben riconosciuta di problemi post-analitici è la variabilità interlaboratorio e l'inaccuratezza degli Intervalli di Riferimento (IR).

La verifica dell'appropriatezza degli intervalli di riferimento/livelli decisionali (IR / LD) adottati dai laboratori deve pertanto rientrare tra gli scopi di un Programma di VEQ.

L'Ente organizzatore può valutare gli IR / LD dichiarati dai Partecipanti chiedendo queste informazioni ad ogni esercizio, congiuntamente ai risultati dei campioni di controllo o predisponendo esercizi specifici per lo studio degli IR.

Deve essere predisposta un'opportuna reportistica che metta in relazione il risultato del laboratorio con il proprio IR / LD e con quello degli altri laboratori che utilizzano lo stesso metodo/sistema diagnostico.

Il professionista del laboratorio che, dall'analisi del rapporto di VEQ, evidenzia che l'IR / LD si discosta notevolmente da quello degli altri partecipanti, a volte in maniera tale da fornire un'informazione clinica scorretta, ha il compito di verificare la correttezza dell'IR / LD riportato, di risalire alla fonte di origine ed eventualmente di cambiarlo con uno più congruente.

9.2.2 Schemi di VEQ per casi clinici o commenti interpretativi.

Standard internazionali e raccomandazioni scientifiche enfatizzano l'importanza di inserire appropriati commenti interpretativi nei referti come un ruolo essenziale del servizio del laboratorio. Emerge quindi la necessità di individuare personale qualificato e opportunamente formato per espletare questa attività e, congiuntamente, vi è la necessità di valutare le informazioni fornite dal laboratorio sottoforma di commenti interpretativi mediante schemi di VEQ.

Per far fronte a questa esigenza, alcuni programmi di VEQ hanno ampliato il loro campo di indagine, promuovendo lo studio di casi clinici con lo scopo di valutare la concordanza dell'informazione clinica fornita da laboratori diversi per uno stesso campione riconducibile ad un paziente con una particolare patologia (renale, cardiaca, epatica, etc...).

Anche in questi esercizi può essere valutata la prestazione del laboratorio (in termini di informazione clinica) con un giudizio (es. corretto, parzialmente corretto, scorretto) ed eventualmente uno score relativo.

In questo tipo di schemi di VEQ, per la refertazione dei risultati, viene richiesta una valutazione soggettiva da parte del professionista di laboratorio; questi esercizi sono pertanto utili al laboratorio per evidenziare eventuali necessità di formazione / aggiornamento e rappresentano uno stimolo per il personale preposto ad approfondire le conoscenze su una determinata patologia e sui test più appropriati per la sua diagnosi e/o monitoraggio.

Ci sono sempre più evidenze che dimostrano come effettivamente l'analisi di commenti interpretativi e casi clinici siano aspetti che possono essere gestiti all'interno di Programmi di VEQ o come specifici Schemi. L'aspetto saliente nella gestione di questi Programmi di VEQ è

che l'Ente organizzatore si deve avvalere di uno o più consulenti molto esperti della patologia inerente i casi clinici che vengono trattati e disponibili a fornire assistenza al riguardo.

Quanto detto va anche previsto e supportato per i test genetici, in quanto il risultato fornito dal laboratorio non si limita ormai solo agli aspetti puramente analitici (genotipizzazione) ma si completa con l'interpretazione clinica e si integra alla consulenza genetica al paziente e ai suoi familiari. In questo contesto lo schema di VEQ deve prevedere l'interpretazione clinica e biologica e gli aspetti formali (es. tempo di risposta, struttura del referto, tipo di comunicazione).

10. BIBLIOGRAFIA

- 1) Uldall A. Origin of EQA programmes and multidisciplinary cooperation between EQA programme organizers within laboratory medicine. *EQA News* 1997;8:1-27.
- 2) Conformity assessment – General requirements for proficiency testing. ISO 17043 2008
- 3) D.P.R. 14 gennaio 1997 n.37 (Gazz.Uff. 20 febbraio 1997, n.42, S.O.). Decreto sui requisiti minimi strutturali, tecnologici ed organizzativi per l'esercizio delle attività sanitarie da parte delle strutture pubbliche e private.
- 4) ISO 15189:2007. Medical laboratories - Particular requirements for quality and competence. Ginevra: ISO 2007.
- 5) ISO/IEC Guide 43-1:1997. Proficiency Testing by interlaboratory comparison – Part 1. Development and operation of proficiency testing schemes. Geneva: International Organization for Standardization; 2 nd ed., 1997.
- 6) ISO/IEC Guide 43-2:1997. Proficiency testing by interlaboratory comparison – Part 2. Selection and use of proficiency testing schemes by laboratory accreditation bodies. Geneva: International Organization for Standardization; 2nd ed., 1997.
- 7) ILAC. Guidelines for the requirements for the competence of providers of Proficiency Testing Schemes. ILAC-G13:2000.
- 8) Belk WP, Sunderman FW. A survey of the accuracy of chemical analyses in clinical laboratories. *Am J Clin Pathol* 1947;17:853-96.
- 9) Vanzetti G. A survey on a national scale in the field of clinical chemistry: results and prospects. *Minerva Med.* 1967;58:2724-35.
- 10) Ceriotti F. per il Direttivo SIBioC. Requisiti minimi dei programmi di VEQ. *Biochim Clin* 2001;25:463-465.

- 11) D.P.C.M. 10 febbraio 1984 (Gazz.Uff. 24 febbraio 1984, n.55). Indirizzo e coordinamento dell'attività amministrativa delle regioni in materia di requisiti minimi di strutturazione, di dotazione strumentale e di qualificazione funzionale del personale dei presidi che erogano prestazioni di diagnostica di laboratorio.
- 12) Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali. Linee di Indirizzo per la riorganizzazione dei Servizi di Medicina di Laboratorio nel Servizio Sanitario Nazionale. Age.na.s, Marzo 2009.
- 13) International vocabulary of metrology — Basic and general concepts and associated terms (VIM) JCGM 200:2008
- 14) ISO 13528: 2005 Statistical methods for use in proficiency testing by interlaboratory comparisons. Ginevra ISO 2005.
- 15) Fraser CG. The application of theoretical goals based on biological variation in proficiency testing. Arch Pathol Lab Med 1988;112:404-15.

APPENDICE 1

Rapporti tra VEQ e CQI

Le procedure di CQI sono ben note al laboratorio. La letteratura scientifica descrive i criteri e le modalità più adeguate per implementare e gestire un CQI ed in particolare si farà riferimento alle Linee-guida emanate da SIBioC. Tuttavia il rischio di effettuare una validazione analitica dei risultati dei pazienti sulla base di un CQI non gestito correttamente è un'eventualità da considerare sempre. Inoltre occorre sempre considerare che esiste una stretta relazione tra VEQ e CQI. Il CQI da solo può bastare ad individuare errori dovuti a *fattori variabili*, sia esterni (variazioni nella produzione dei lotti, sia per quanto riguarda i reagenti che i calibratori) che interni (preparazione, conservazione dei reagenti, etc.), che sono i diretti responsabili dell'esito di una seduta analitica. Tuttavia gli errori dovuti a fattori *permanenti* (tracciabilità dei calibratori, principio del metodo, implementazione ecc..) non possono essere individuati per mezzo del solo CQI senza l'aiuto di Sistemi di Valutazione Esterna di Qualità che siano in grado di dare informazioni sulla valutazione per gruppo omogeneo di metodi.

I risultati ottenuti nei Programmi di VEQ, se attentamente analizzati, possono evidenziare errori nelle procedure di CQI. Per esempio, una prestazione non soddisfacente ottenuta nella VEQ innesca una serie di verifiche delle procedure analitiche interne del laboratorio, fra cui in primo luogo il CQI. La semplice verifica dell'assenza di segnali di allarme nella seduta analitica in questione potrebbe allontanare ogni dubbio sull'attendibilità di quel risultato, almeno relativamente la fase strettamente analitica. In realtà un'analisi più approfondita potrebbe evidenziare una carenza nelle procedure del CQI. Per esempio i limiti di accettabilità impostati potrebbero essere troppo ampi e non fare emergere situazioni di allarme, oppure i livelli di concentrazione dei controlli di CQI potrebbero non coprire tutto l'intervallo analitico, lasciando fuori controllo alcune zone.

La miglior strategia per tenere sotto controllo l'intero processo è quella di integrare le informazioni che derivano dalla VEQ con il CQI.

Programmi inter-laboratorio

I cosiddetti programmi “inter-lab” non rappresentano un sostituto dei programmi di VEQ/PT, pur avendo una validità intrinseca per i seguenti motivi:

- a) adottano materiali di controllo conosciuti ed utilizzati nelle pratiche di controllo interno di qualità. In tal senso, non rispondono al requisito di “anonimato” richiesto ai materiali utilizzati nella VEQ/PT.
- b) I programmi sono interamente gestiti da Aziende IVD. Pertanto, sia la qualità dei materiali che il trattamento statistico non rispondono necessariamente alle specifiche richieste ai programmi di VEQ/PT.
- c) La natura dei materiali e dei programmi stessi può selezionare gruppi di laboratori omogenei per metodi e modalità di esecuzione dei programmi di controllo e valutazione della qualità. Viene, quindi, meno la verifica della rappresentatività delle prestazioni reali.
- d) Basandosi, per definizione, sul valore di consenso, questi programmi eludono l’esigenza di identificare - ove possibile - il valore target con metodi di riferimento.

APPENDICE 2

Risoluzione delle prestazioni non accettabili da parte dei laboratori

Il laboratorio che ottiene prestazioni non accettabili e/o insoddisfacenti nei rapporti di VEQ è tenuto ad indagare sulle possibili cause e ad individuare le opportune azioni correttive da mettere in atto. Infatti tutti i programmi di accreditamento e di certificazione richiedono la documentazione attestante che ogni risultato inaccettabile sia stato opportunamente investigato, al fine di trovarne e rimuoverne le cause.

L'adesione ad un programma di VEQ conforme a specifiche di qualità raccomandate, di per sé non ne garantisce l'efficacia se il professionista di laboratorio non diventa parte attiva e responsabile nell'utilizzare le informazioni che gli vengono fornite mediante i rapporti periodici e di fine ciclo. Al momento del ricevimento di queste informazioni, il referente del laboratorio (comunemente è il responsabile di settore per lo specifico schema) coinvolgendo tutto il personale interessato in quell'attività, deve analizzare i risultati ottenuti sotto due aspetti: 1) capire se è necessaria qualche azione correttiva (valutazione a breve termine); e 2) confrontare i risultati dell'ultimo esercizio con quelli degli esercizi precedenti (valutazione a lungo termine) per evidenziare variabilità potenziali o fenomeni asintomatici di imprecisione o errore sistematico.

Valutazione a breve termine

Il CLSI (Clinical and Laboratory Standard Institute, ex NCCLS) propone un algoritmo per indagare sui risultati non accettabili.

Deve essere effettuata una revisione sistematica dei dati che prenda in considerazione tutti gli aspetti, in modo da poter classificare il problema nel modo seguente:

- problema legato al trattamento dei materiali di controllo (conservazione non idonea, ricostituzione errata, eccessivo ritardo dell'analisi dopo la ricostituzione, etc...);
- errore di trasmissione (trascrizione o inserimento) dei risultati all'Ente organizzatore dello schema, per es. inversione risultati tra due campioni, inversione risultati di due analiti per lo stesso campione, errore di unità di misura o virgola decimale. Non tutti gli errori di questo tipo infatti appaiono come errori grossolani che il coordinatore dello schema può aver identificato e corretto;
- errore di comunicazione del metodo/sistema diagnostico utilizzato. La valutazione della prestazione in questo caso non risulta attendibile perché i dati trasmessi vengono elaborati con un gruppo di risultati non appropriato;

- problema di calibrazione (calibrazione scorretta, calibratori o reagenti ricostituiti o conservati non correttamente o scaduti, parametrizzazione strumento);
- problema strumentale (pipettatore automatico non calibrato, ostruzione idraulica, trascinamento, etc...);
- problema metodologico (limiti di sensibilità o di linearità del metodo, prestazioni insoddisfacenti);
- problema connesso al Controllo di Qualità Interno (per esCQI con risultati ancora entro i limiti ma con una tendenza alla sovrastima o alla sottostima, al momento dell'esecuzione del campione di VEQ) oppure utilizzo di limiti di accettabilità troppo ampi nel CQI.

Quando tutte queste cause di errore sono state valutate ed il problema non è riconducibile a nessuna di queste, occorre considerare l'ipotesi che i risultati non accettabili nelle VEQ a volte non dipendono da problemi del laboratorio, ma possono essere legati ai campioni distribuiti. Anche in questo caso un'attenta analisi dei rapporti periodici può indirizzare verso l'ipotesi di un effetto matrice, in presenza di elevate differenze tra gruppi, o di materiale non omogeneo, in presenza di un elevato CV interlaboratorio.

Infine, esiste una probabilità finita che in assenza di problemi analitici, o di errori legati alla VEQ, il risultato ottenuto non sia accettabile. Si tratta di un fenomeno puramente statistico, legato alla distribuzione casuale dei risultati che deriva da un certo valore di inaccuratezza (anche pari a zero) al quale si aggiunge un "certo" valore di imprecisione (diverso da zero). Si tratta dei cosiddetti "*falsi positivi non evitabili*". Nei casi in cui il risultato sia grossolanamente errato da causa inspiegabile occorre evitare qualsiasi manomissione o corruzione del sistema analitico ed aspettare i risultati dell'esercizio successivo.

In tutti i casi in cui invece il problema sia stato individuato e classificato, occorre mettere in atto le opportune azioni preventive, effettuare una valutazione delle ricadute che tale errore potrebbe aver avuto sui risultati dei pazienti e, se appropriato, intervenire con opportune azioni correttive.

Tutte le fasi dell'indagine devono essere documentate.

Valutazione a lungo termine

Il monitoraggio delle prestazioni è essenziale anche quando i risultati dell'ultimo esercizio dovessero essere soddisfacenti. Il laboratorio deve infatti riuscire ad individuare la variabilità, la presenza di tendenze e l'effetto dei cambiamenti nel processo analitico.

Una prestazione ottima che da un esercizio all'altro diventa accettabile può essere spia di un sistema che sta andando fuori controllo.

A maggior ragione una prestazione che risulta ripetutamente non soddisfacente per lo stesso costituente non può essere considerata un errore casuale, anche se non si riesce ad individuarne la causa. L'indagine va approfondita, magari cercando l'assistenza del Coordinatore del Programma di VEQ o la collaborazione di laboratori che utilizzano lo stesso sistema diagnostico e del produttore.

Il laboratorio deve saper interpretare i segnali che le informazioni sull'andamento delle prestazioni sono in grado di fornire. In particolare con il monitoraggio dei risultati di VEQ c'è la possibilità di identificare:

- problemi di sensibilità o di linearità del sistema diagnostico utilizzato valutando l'andamento delle prestazioni in funzione della concentrazione;
- tendenze di scostamenti dal valore atteso nella stessa direzione (grafici sull'andamento delle prestazioni in funzione del tempo);
- problemi intrinseci al laboratorio ed indipendenti dal sistema diagnostico utilizzato (grafici che mettono a confronto l'andamento delle prestazioni del laboratorio - non soddisfacenti - con quelle del sistema diagnostico - soddisfacenti);
- problemi legati al sistema diagnostico utilizzato (grafici che mettono a confronto l'andamento delle prestazioni del laboratorio e del sistema - stessa tendenza).

I dati statistici relativi ai diversi sistemi diagnostici, possono fornire al laboratorio importanti informazioni relative alle prestazioni del proprio sistema diagnostico in relazione ai sistemi utilizzati dagli altri laboratori. Il laboratorio deve valutare lo stato dell'arte e come il suo sistema si colloca nel contesto e considerare l'opportunità/necessità di un cambiamento qualora il metodo risulti obsoleto o il sistema fornisca prestazioni insoddisfacenti.

Il monitoraggio delle prestazioni permetterà quindi di valutare l'effetto dei cambiamenti nel processo analitico, dopo l'introduzione di un nuovo metodo o l'adozione di un nuovo sistema diagnostico.

APPENDICE 3: Altre Fonti bibliografiche

Legislazione

1. D.Lgs. 30 dicembre 1992, n.502 (Gazz.Uff. 30 dicembre 1992, n.305, S.O.). Riordino della disciplina in materia sanitaria, a norma dell'art.1 della legge 23 ottobre 1992, n.421.
2. Norme Regionali di Autorizzazione e di Accreditamento Istituzionale delle strutture sanitarie pubbliche e private, in attuazione del D.P.R. 14 gennaio 1997 n.37.
3. Accreditamento Professionale di Eccellenza. EC4 (European Communities Confederation of Clinical Chemistry, representing the national Clinical Chemistry Societies within the European Union). Essential Criteria for Quality Control Systems for Medical Laboratories. 08 Analytical Phase. 8.4 Quality Control and Assesment.
4. US Dept of health and Human Services. Medicare, Medicaid and CLIA Programs: regulations implementing the Clinical laboratory Improvements Amendments of 1988 (CLIA). Final Rule. Federal Register 1992;57:7151-62.
5. CDC (Centers for Disease Control and Prevention), Department of Health and Human Services (USA). Inventory of External Quality Assurance (EQA) Programs for Clinical (Medical) Laboratories.

Linee Guida

6. Büttner J, Both R, Boutwell JH, Broughton PMG, Bowyer RC. Capitolo V. Controllo di Qualità esterno. Clin Chim Acta 1978;83:F189-F202. Biochimica Clinica 1992;16:447-54.
7. WHO, External Quality Assessment of health laboratories. Report of a WHO Working Group, Brussels, 4-7 December 1979. Euro. Rep. Stud 1981;36:1-23.
8. Protocollo della Valutazione esterna di Qualità (Protocollo VEQ)*. Conferenza Europea degli Organizzatori della Valutazione Eterna di Qualità (ECEQAO). News Bulletin of the World Association of Societies of Pathology (anatomic and Clinical) 1993, No. 5. Med lab 1995;3(1):93-8. Documenti CISMEL.
9. Minimal requirements for External Quality Assessment schemes for clinical laboratories in Europe. EQAnews. News Sheet for External Quality Assurance (EQA) Scheme Organizers in medical Laboratories. 1994; vol 5, No 2.
10. Wilding P. Fundamentals for External Quality Assessment (EQA). Monograph. IFCC, 1996.
11. Hill P, Uldall A, Wilding P. Fundamentals in External Quality Assessment (EQA). Guidelines on improving analytical quality by establishing and managing EQA schemes. Examples from basic clinical chemistry using limited resources. IFCC, 1996.
12. Jansen RTP, Blaton V, Burnett D, Huismann W, et al. European Communities Confederation of Clinical Chemistry: Essential criteria for quality systems of medical laboratories. Eur J Clin Chem Clin Biochem 1997;35(2):123-32.
13. England JM, Rowan RM, van Assendelft OW, et. Al. Guidelines for organisation and management of external quality assessment using proficiency testing. Int J Hematol 1998;68:45-52.
14. Mazziotta D, Harel D, Schumann G, Libeer J-C. Guidelines for the Requirement for the Competence of EQAP organizers in medical laboratories. IFCC/EMD/C-AQ, 2003.

15. Clinical Pathology Accreditation (UK) Ltd. Standards for EQA schemes in Laboratory Medicine. Version 4.02, December 2004.
16. CLSI (Clinical and Laboratory Standard Institute, ex NCCLS). Document GP27-A2 - Using Proficiency Testing to Improve the Clinical Laboratory; Approved Guideline – Second Edition, February 2007.
17. CLSI (Clinical and Laboratory Standard Institute, ex NCCLS). Document GP29-A2 Assessing of Laboratory Tests When Proficiency Testing is not Available; Approved Guideline – Second Edition, August 2009.
18. EQALM (European Committee for External Quality Assurance Programmes in Laboratory Medicine). EQA Bodies (www.eqalm.org/EQAlinks.htm).
19. Libeer JC, Baadenhuijsen H, Fraser CG, Petersen PH, Ricós C, Stöckl D, Thienpont L. Characterization and classification of External Quality Assessment Schemes (EQA) according to objectives such as evaluation of method and participant bias and standard deviation. Discussion paper from the members of the External Quality Assessment (EQA) Working Group A) on analytical goals in laboratory medicine. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1996;34:665-78.
20. Middle JG, Libeer JC, Malakhov V, Penttilä I. Characterization and evaluation of External Quality Assessment Scheme serum. Discussion paper from the European External Quality Assessment (EQA) Organizers Working Group C. *Clin Chem Lab Med* 1998;36:119-30.
21. Cembrowski GS, Carey RN. Adding value to proficiency testing programs. *Clin Chem* 2000;46:7-8.
22. Libeer JC. Role of external quality assurance schemes in assessing and improving quality in medical laboratories. *Clin Chim Acta*. 2001;20;309,2:173-7.
23. Sciacovelli L, Secchiero S, Zardo L, M, Plebani M. External Quality Assessment Schemes: need for recognised requirements. *Chim Clin Acta* 2001;20;309,2:183-99.
24. Rej R. Proficiency testing and external quality assurance: crossing borders and disciplines. *Accred Qual Assur* 2002;7:335-40.
25. Sciacovelli L, Secchiero S. I programmi di assicurazione della qualità per la riduzione del rischio. *RIMeL / IJLaM* 2006;2(Suppl.):94-101.
26. Sciacovelli L, Secchiero S, Zardo L, Zaninotto M, Plebani M. External Quality Assessment: an effective tool for Clinical Governance in laboratory medicine. *Clin Chem Lab Med* 2006;44(6):740-9.

Origini, diffusione in ITALIA

27. Zucchelli GC, Pilo A, Malvano R, Signorini C, Bolelli GF, Albertini A. External quality assessment of assays for hormones and tumor markers in Italian laboratories. *Ann Ist Super Sanita* 1991;27(3):479-86.
28. Pizzocolo G, Malvano R, Pilloton E, Signorini C, Zanetti A, Albertini A. Immunoassy external quality assessment in Italy: HbsAg and anti-HBs tests. *Ann Ist Super Sanita* 1991;27(3):487-93.
29. Borsotti M, Valenza T. External quality assessment in therapeutic drug monitoring: an Italian experience. *Ann Ist Super Sanita* 1991;27(3):517-21.
30. Zucchelli GC, Ferdeghini M, Pilo A, Clerico A, Masini S, Prontera C. External quality assurance of the carcinoembryonic antigen (CEA) assay: main findings in six years' experience. *Int J Biol Markers* 1992;7(3):154-9.

31. Burlina A, Pradella M, Salmeri L, et al. Valutazione esterna di qualità (VEQ) in chimica clinica della Regione Veneto: risultati 1986/1990. *Progr Med Lab* 1992;6,1:29-34.
32. Hamlin WB. The history of evaluation criteria for CAP surveys. *Clin Chem* 1993;39:1456-60.
33. Libeer J.C. External Quality Assessment in clinical laboratories. European perspectives: today and tomorrow. University of Antwerp. PhD thesis, 1993.
34. Besozzi M. Indagine conoscitiva sui programmi regionali di Valutazione esterna di Qualità in Italia. *Biochimica Clinica* 1994;18:780-5.
35. Burlina A, Bacelle L, Bonvicini P, et al. Valutazione Esterna di Qualità in chimica clinica: esperienza della Regione Veneto dal 1986 al 1993. Castelfranco Veneto: Centro di Ricerca Biomedica, 1995.
36. Buratta A, Carreri V, Franzini C. Valutazione esterna della qualità in chimica clinica della regione Lombardia: risultati del primo semestre 1994. *Biochimica Clinica* 1995;19,1:35-44.
37. Menditto A, Patriarca M, Chiodo F, Morisi G. The Italian external quality assessment scheme for trace element analysis in body fluids. *Ann Ist Super Sanita* 1996;32(2):261-70.
38. Pradella M. Come si partecipa ad un programma di Valutazione Esterna di Qualità (VEQ) o una Prova di Abilità (Proficiency Test, PT): Standard NCCLS GP27-A. *Med lab* 1999;7:203-6.
39. Giavarina D, Soffiati G. Valutazione Esterna di Qualità: esperienza con il programma del College of American Pathologists. *Riv Med Lab - JLM* 2000;1,3:41-5.
40. Guder WG, Boisson RC, Fogazzi G, Galimany R, Kouri T, Malakhov VN, Plebani M. External quality assessment of urine analysis in Europe. Results of a round table discussion during the Symposium 'From uroscopy to molecular analysis', Seon, Germany, September 18-20, 1999. *Clin Chim Acta* 2000;297:275-84.
41. Franzini C, Secchiero S, Zucchelli GC. Programmi di Valutazione Esterna di Qualità (VEQ) in Italia. *Bioch Clin* 2001; 25,5:395-9.
42. Paradiso A, Volpe S, Iacobacci A, et al.; Italian Network for Quality Assessment of Tumor Biomarkers. Quality control for biomarker determination in oncology: the experience of the Italian Network for Quality Assessment of Tumor Biomarkers (INQAT). *Int J Biol Markers* 2002;17(3):201-14.
43. Cassani M, Giuliani L, Amigoni M, Buratta A, Marocchi A. Experience with external quality assessment of drugs of abuse testing in the Lombardy Region in Italy. *Clin Chem Lab Med* 2002;40(2):156-64.
44. Marubini E, Verderio P, Raggi CC, Pazzagli M, Orlando C; Italian Network for Quality Assessment of Tumor Biomarkers; Italian Society of Clinical Chemistry and Clinical Molecular Biology. Statistical diagnostics emerging from external quality control of real-time PCR. *Int J Biol Markers* 2004;19(2):141-6.
45. Zaninotto M, Sciacovelli L, Pagani F, Panteghini M, Plebani M. External quality assessment for biochemical markers of myocardial damage: an Italian experience. *Clin Chem Lab Med* 2004;42(12):1434-41.
46. Paleari R, Giambona A, Cannata M, Leto F, Maggio A, Mosca A; IFCC Working Group Standardization of HbA2. External quality assessment of hemoglobin A2 measurement: data from an Italian pilot study with fresh whole blood samples and commercial HPLC systems. *Clin Chem Lab Med* 2007;45(1):88-92.

47. Verderio P, Dittadi R, Marubini E, Pizzamiglio S, Gion M, De Apollonia L, Paradiso A; Italian Network for Quality Assessment of Tumor Biomarkers (INQAT) Group. An Italian program of External Quality Control for chromogranin A (CgA) assay: performance evaluation of CgA determination. *Clin Chem Lab Med* 2007;45(9):1244-50.
48. Tripodi A, Chantarangkul V. Performance of quantitative D-dimer methods: results of the Italian external quality assessment scheme. *J Thromb Haemost* 2007;5(1):184-5.
49. Florida G, Falbo V, Censi F et al. The Italian External Quality Assessment in classical cytogenetics: four years of activity. *Community Genet* 2008;11(5):295-303.
50. Plebani M, Sanzari MC, Zardo L. Quality control in coagulation testing. *Semin Thromb Hemost* 2008;34(7):642-6.

Materiali di controllo

51. Ferrero CA, Carobene A, Ceriotti F, Modenese A, Arcelloni C. Behaviour of frozen serum pools and lyophilized sera in an External Quality-Assessment scheme. *Clin Chem* 1995;41(4):575-80.
52. Stöckl D, Libeer JC, Reinauer H, et al. Accuracy-based assessment of proficiency testing results with serum from single donations: possibilities and limitations. *Clin Chem* 1996;42:469-70.
53. Hill P, Mazziotta D, Schumann G, Wilding P, Uldall A. Acquisition of quality control products to facilitate the operation of External Quality Assessment Schemes in developing countries. *EQA news* 1997;15-187.
54. Guidelines for EQA Scheme organisers. In the management of problems with EQA performance of in vitro diagnostic medical devices. Drafted for Joint Working Group on Quality Assurance by the British In Vitro Diagnostics Association (BIVDA)/EQA Forum. (www.bivda.co.uk)
55. Directive 98/79/EC of the European Parliament and of the Council of 27 October 1998 on in vitro diagnostic medical devices. *Official Journal of the European Communities* 1998; (Dec 7):L331/1- L331/37.
56. Dati F. The new European directive on in vitro diagnostics. *Clin Chem Lab. Med* 2003;41:1289-98.
57. Use of external Quality Assessment Schemes in the Assessment of the performance of in Vitro Diagnostic Procedures. EN 14136.
58. Thienpont LM, Stöckl D, Kratochvila J, Friedecky, Budina M. Pilot External Quality Assessment Survey for post-marked vigilance of *In Vitro* Diagnostic Medical Devices and investigation of trueness of participants' results. *Clin Chem Lab Med* 2003;41,2:183-6.
59. Henriksen GM, Pedersen MM, Nørgaard I, et al. Minimally processed fresh frozen human reference sera: preparation, testing, and application to international external quality assurance. *Scand J Clin Lab Invest* 2004;64(4):293-308.
60. Kristensen GBB, Christensen NG, Thue G, Sandberg S. Between-lot variation in External Quality Assessment of glucose: clinical importance and effect on participant performance evaluation. *Clin Chem* 2005;51(9):1632-6.

Tracciabilità/Commutabilità

61. Franzini C. Commutability of reference materials in clinical chemistry. *J Int Fed Clin Chem* 1993;5:169-73.

62. Tietz NW. Accuracy in clinical chemistry - does anybody care? *Clin Chem* 1994;40:859-61.
63. Thienpont LM, Franzini C, Kratochvila J, et al. Analytical quality specifications for reference methods and operating specifications for network of reference laboratories. Recommendations of the European EQA-organizers Working Group B. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1995;33:949-57.
64. Moss DW, Whicher JT. Reference materials and reference measurement systems in laboratory medicine. Commutability and the problem of method-dependent results. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1995;33:1003-7.
65. Franzini C, Ceriotti F. Impact of reference materials on accuracy in clinical chemistry. *Clin Biochem* 1998;31:449-57.
66. Müller MM. Implementation of reference systems in laboratory medicine (Opinion). *Clin Chem* 2000;46:1907-9.
67. In Vitro Diagnostic Medical Devices. Measurement of quantities in biological samples - Metrological traceability of values assigned to calibrators and control materials. EN/ISO 17511. Geneva: International Organization for Standardization;2002.
68. In Vitro Diagnostic Medical Devices. Measurement of quantities in samples of biological origin - Metrological traceability of values for catalytic concentration of enzymes assigned to calibrators and control materials. EN/ISO 18153. Geneva: International Organization for Standardization;2002.
69. In Vitro Diagnostic Systems. Measurement of quantities in samples of biological origin - Presentation of Reference Measurement Procedures. ISO 15193 (EN12286)
70. In Vitro Diagnostic Medical Devices. Measurement of quantities in samples of biological origin - Description of Reference Materials. ISO 15194 (EN12287).
71. In Vitro Diagnostic Systems. Measurement of quantities in samples of biological origin - Presentation of Reference Measurement Procedures. ISO 15193 (EN12286)
72. Thienpont LM, Van Uytvanghe K, De Leenheer AP. Reference measurement systems in clinical chemistry. *Clin Chim Acta* 2002;323:73-87.
73. Müller MM. Traceability in laboratory medicine. *Accred Qual Assur* 2003;8:340-5.
74. Thienpont LM, Stöckl D, Friedecky B, Kratochvila J, Budina M. Trueness verification in European External Quality Assessment schemes: time to care about the quality of samples. *Scand J Clin Lab Invest* 2003;63,2:195-202.
75. Miller WG. Specimens materials, bersaglio values and commutability for external quality assessment (proficiency testing) schemes. *Clin Chim Acta* 2003;327:25-37.
76. Thienpont LM, Van Uytvanghe K, Cabaleiro DR. Metrological traceability of calibration in the estimation and use of common medical decision-making criteria. *Clin Chem Lab Med* 2004;42:842-50.
77. Baadenhuijsen H, Kuypers A, Weykamp C, Cobbaert C, Jansen R. External Quality Assessment in the Netherlands: time to introduce commutable survey specimens. Lessons from the Dutch "Calibration 2000" project. *Clin Chem Lab Med* 2005;43,3:304-7.
78. Database of higher-order reference materials and reference measurement methods/procedures (<http://www.bipm.org/en/committees/jc/jctlm/jctlm-db>).
79. CLSI (Clinical and Laboratory Standard Institute, ex NCCLS). EP14-A2 - Evaluation of matrix effects; Approved Guideline – Second Edition, January 2005.
80. Miller WG, Myers GL, Rej R. Why commutability matters. *Clin Chem* 2006;52:553-4.

81. ISO/IEC Guide 99:2007. International vocabulary of metrology - basic and general concepts and associated terms (VIM). Geneva: International Organization for Standardization, 2007.
82. Panteghini M. Traceability, Reference systems and result comparability. *Clin Biochem Rev* 2007;28:97-104.
83. Thienpont LM. Accuracy in clinical chemistry - who will kiss Sleeping beauty awake? *Clin Chem Lab Med* 2008;46(9):1220-2.
84. Miller WG, Myers GL, Ashwood ER, et al. State of the art in trueness and interlaboratory harmonization for 10 analytes in general clinical chemistry. *Arch Pathol Lab Med* 2008;132(5):838-46.
85. Gould , Møller J, Andrieux L. The commutability of external quality assurance serum and reference serum materials between the VITROS Albumin Slide and four other routine albumin methods. *Ann Clin Biochem* 2008;45:76-82.
86. CLSI (Clinical and Laboratory Standard Institute, ex NCCLS). Document C53-P - Characterization and Qualification of Commutable Reference Materials for Laboratory Medicine; Proposed Guideline – October 2008.
87. Friedecky B, Kratochvila J, Budina M. Estimation of trueness of measurement results obtained in external quality assessment. *Clin Chem Lab Med* 2009;47(4):489-90.

Trattamento statistico

88. NIST (National Institute of Standards and Technology). Measures of Scale. Robustness. NIST/SEMATECH e- Handbook of Statistical Methods. 1.3.5.6
89. CLSI (Clinical and Laboratory Standard Institute, ex NCCLS). Document C24-A3, Statistical Quality Control For Quantitative Measurement Procedures: Principles And Definitions; Approved Guideline – Third Edition, June 2006
90. Stöckl D, Dewitte K, Thienpont L. Validity of linear regression in method comparison studies: is it limited by the statistical model or the quality of the analytical input data? *Clin Chem* 1998;44(11):2340-2346.
91. NIST (National Institute of Standards and Technology). What are aberranti in the data? NIST/SEMATECH e-Handbook of Statistical Methods. 7.1.6
92. Healy MJR. Aberranti in clinical chemistry Quality-Control schemes. *Clin Chem* 1979;25(5):675-7.
93. Thienpont L, Steyaert HL, De Leenheer AP. A modified statistical approach for the detection of outlying values in external quality control: comparison with other techniques. *Clin Chim Acta* 1987;168(3):337-46.
94. Burke S. Missing values, aberranti, robust statistics & non-parametric methods. *LCGC Europe* 2001;14(2)19-24.
95. García-Santamarina S, Suárez-Vega I, Fuentes-Arderiu X. Significant decimals and rounding. *Clin Chem lab Med* 2004;42(9):1071-2. Letter.

Errori

96. Witte DL, VanNess SA, Angststadt DS, Pennell BJ. Errors, mistake, blunders, aberranti, or unacceptable results: how many? *Clin Chem* 1997; 43:1352-6.

97. Sciacovelli L, Secchiero S, Zardo L, Bonvicini P, Plebani M. Analisi delle improprietà e degli errori nella refertazione mediante Programmi di Valutazione Esterna di Qualità. *Biochim Clin* 1999;23,1:16-9.
98. WG Wood. Questionable results – who directs the EQAS organisers? *Clin Chem Lab Med* 2004;42(9):1073.
99. Secchiero S, Sciacovelli L, Zardo L, Plebani M. Reply to W.G. Wood. Questionable results - who directs the EQAS organisers? *Clin Chem Lab Med* 2005;43(3):346-8.
100. Krouwer JS. Recommendations to treat continuous variable errors like attribute errors. *Clin Chem Lab Med* 2006;44(7):797-8.
101. Maitrejean M, Morandi PA, Deom A. Mistakes encountered during external quality assessment schemes (EQAS): illustrated and categorized examples. *Clin Lab* 2007;53(7-8):483-4.

Specifiche di qualità

102. Tonks DB. A study on the accuracy and precision of clinical chemistry determinations in 170 Canadian laboratories. *Clin Chem* 1963;9:217-21.
103. Fraser CG, Hyltoft Petersen P, Ricós C, Haeckel R. Proposed quality specifications for the imprecision and inaccuracy of analytical systems in clinical chemistry. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1992;30:311-7.
104. Boone DJ. Governmental perspectives on evaluating laboratory performance. *Clin Chem* 1993;39(7):1461-7.
105. Hamlin WB. The history of evaluation criteria for CAP surveys. *Clin Chem* 1993;39(7):1456-60.
106. Klee GG. Tolerance limits for short-term analytical bias and analytical imprecision derived from clinical assay specificity. *Clin Chem* 1993;39:1514-8.
107. Stöckl D, Baadenhuijsen H, Fraser CG, Libeer JC, Petersen PH, Ricós C. Desirable routine analytical goals for quantities assayed in serum. Discussion paper from the members of the External Quality Assessment (EQA) Working Group A) on analytical goals in laboratory medicine. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1995;33:157-69.
108. Ricós C, Baadenhuijsen H, Libeer JC, Hyltoft Petersen P, et al. External quality assessment: currently used criteria for evaluating performance in European countries, and criteria for future harmonization. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1996;34:159-65.
109. Fraser GC. Quality specification in laboratory medicine. *Clin Biochem Revs* 1996;17:109-14.
110. UK NEQAS Scheme Handbook. Rev. Edn, 1997. Cumulative Bias (BIAS) and Variability of the Bias (VAR) Interpretation, pag.11-12; Performance Criteria, pag.13; Calculation, pag.21.
111. Kallner A, McQueen M, Heuck C. The Stockholm Consensus Conference on quality specifications in laboratory medicine, 25-26 April 1999. *Scand J Clin Lab Invest* 1999;59:475-6.
112. Kaplan LA. Determination and application of desirable analytical performance goals: the ISO/TC 212 approach. *Scand J Clin Lab Invest* 1999;59:479-82.
113. Kenny D, Fraser CG, Hyltoft Petersen P, et al. Consensus agreement. *Scand J Clin Lab Invest* 1999;59:585.
114. Hyltoft Petersen P, Fraser CG, Kallner A, et al. Strategies to set global analytical quality specifications in laboratory medicine. *Scand J Clin Lab Invest* 1999;59:475-586.

115. Klee GG, Schryver PG, Kisabeth RM. Analytical bias specifications based on the analysis of effects on performance of medical guidelines. *Scand J Clin Lab Invest* 1999;59:509-12.
116. Hyltoft Petersen P, Sandberg S, Fraser CG, Goldschmidt H. A model for setting analytical quality specifications and design of control measurements on the ordinal scale. *Clin Chem Lab Med* 2000;38(6):545-551.
117. Boley N, De Bièvre P, Taylor P, Uldall A. Requirements *vs* acceptability in proficiency testing schemes and other interlaboratory comparisons. *Accred Quality Assurance* 2001;6:244-251.
118. UK NEQAS (Birmingham) Participants' Manual. Data processing, Calculation of performance scores. BIAS & VAR system, Acceptable performance criteria.
119. Taylor A, Angerer J, Claeys F, et al. Comparison of procedures for evaluating laboratory performance in external quality assessment schemes for lead in blood and aluminium in serum demonstrates the need for common quality specifications. *Clin Chem* 2002;48(11):2000-7.
120. Sciacovelli L, Zardo L, Secchiero S, Plebani M. Quality specifications in EQA schemes: from theory to practice. *Clin Chim Acta* 2004;346:87-97.
121. Scherrer F, Boisson RC, Cartier R, et al. About the choice of acceptability limits in external quality assessment schemes. *Ann Biol Clin* 2007;65(6):677-84.
122. Plebani M. Quality specifications: self pleasure for clinical laboratories or added value for patient management? *Clin Chem Lab Med* 2007;45(4):462-6.
123. Borsotti M, Quercioli M, Franzini C. Criteri per la selezione dei limiti di accettabilità dei risultati nei programmi di Valutazione Esterna della Qualità. *Biochimica clinica* 2008,32,4:260-8.

Variabilità biologica

124. Stöckl D. Desirable performance criteria for quantitative measurements in medical laboratories based on biological analyte variation - hindrances to reaching some and reasons to surpass some. *Clin Chem* 1993;39:913-4.
125. Fraser CG, Hyltoft Petersen P, Libeer JC, et al. Proposal for setting generally applicable quality goals solely based on biology. *Ann Clin Biochem* 1997;34:8-12.
126. Ricós C, Alvarez V, Cava F, et al. Current databases on biological variation: pros, cons and progress. *Scand J Clin Lab Invest* 1999;59:491-500.
127. Hyltoft Petersen P, Fraser CG, Jorgensen L, et al. Combination of analytical quality specifications based on biological within- and between - subject variation. *Ann Clin Biochem* 2002;39:543-50.
128. Fraser CG. *La variabilità biologica: dai principi alla pratica*. Milano: Biomedica, 2004.
129. <http://www.westgad.com/biodatabase1.htm>

Prestazioni

130. Tietz NW, Rodgerson DO, Laessing RH. Are clinical laboratory proficiency tests as good as they can be? *Clin Chem* 1992;38:473-5.
131. Lapworth R, Teal TK. Laboratory blunders revisited. *Ann Clin Biochem* 1994;31:78-84.
132. Steindel SJ, Howanitz PJ, Renner SW. Reasons for proficiency testing failures in clinical chemistry and blood analysis. *Arch Pathol Lab Med* 1996;120:1094-101.

133. Jenny RW, Jackson-Tarentino KY. Causes of unsatisfactory performance in proficiency testing. Clin Chem 2000;46:89-99.
134. International Standard ISO/FDIS 15189. Medical laboratories-particular requirement for quality and competence. Final draft;2002.
135. Kazmierczak SC. Laboratory quality control: using patient data to assess analytical performance. Clin Chem Lab Med 2003;41(5):617-27.
136. CLSI (Clinical and Laboratory Standard Institute, ex NCCLS). EP21-A - Estimation of Total Analytical Error for Clinical Laboratory Methods; Approved Guideline – 2003.
137. Sciacovelli L, Secchiero S, Zardo L, D'Osulado A, Plebani M. Risk management in laboratory medicine: quality assurance programs and professional competence. Clin Chem Lab Med 2007;45(6):756-65.
138. Westgard JO. Internal quality control: planning and implementation strategies. Ann Clin Biochem 2003;40:593-611.
139. Ottomano C, Ceriotti F, Galeazzi M, et al. Linee guida per gestione dei programmi di Controllo di Qualità Interno. Documento preparato a cura del Gruppo di Lavoro SIBioC (Società Italiana di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica). Linee guida sul Controllo di Qualità Interno. Biochimica Clinica, 2008, vol. 32, n.2, 102-121.

VEQ "speciali"

Errori e Fasi extraanalitiche

140. ISO/TS 22367 Medical laboratories -- Reduction of error through risk management and continual improvement. 2008
141. Plebani M, Carraro P. Mistakes in a stat laboratory: types and frequency. Clin Chem 1997;43:1348-51.
142. Bonin P, Plebani M, Ceriotti F, Rubboli F. Errors in laboratory medicine. Clin Chem 2002;48:691-8.
143. Plebani M, Ceriotti F, Messeri G, Ottomano C, Pansini N, Bonini P. Laboratory network of excellence: enhancing patient safety and service effectiveness. Clin Chem Lab Med 2006;44(2):150-60.
144. Plebani M. Errors in clinical laboratories or error in laboratory medicine? Clin Chem Lab Med 2006;44(6):750-9.
145. Plebani M. Errors in laboratory medicine and patient safety: the road ahead. Clin Chem Lab Med 2007;45(6):700-7.
146. Carraro P, Plebani M. Errors in a stat laboratory: types and frequencies 10 years later. Clin Chem 1997;53(7):1338-42.
147. Plebani M. Exploring the iceberg of errors in laboratory medicine. Clin Chim Acta 2009;401(1):16-23.
148. CLSI (Clinical and Laboratory Standard Institute, ex NCCLS). EP18-P3 - Risk Management Techniques to Identify and Control Laboratory Error Sources; Proposed Guideline – Third Edition, 2009
149. Manochiopini S, Sirisali K, Leelahakul P. Effects of non-analytical factors on the quality of laboratory results. Southeast Asian J Trop med Public Health 1999;30 Suppl 3:50-3.
150. Plebani M. Pre and Post examination aspects. eJIFCC 2004;15,4:1-5.

151. Plebani M. Towards quality specifications in extra-analytical phases of laboratory activity. *Clin Chem Lab Med* 2004;42(6):576-7.
152. Ricós C, García-Victoria M, de la Fuente B. Quality indicators and specifications for the extra-analytical phases in clinical laboratory management. *Clin Chem Lab Med* 2004;42(6):578-82.
153. Plebani M. Le specifiche di qualità delle fasi extra analitiche. *RIMeL / IJLaM* 2006;2:20-3.
154. Kirchner Mj, Funes VA, Adzet CB, et al. Quality indicators and specifications for key processes in clinical laboratories: a preliminary experience. *Clin Chem Lab Med* 2007;45(5):672-7.

Fase pre-analitica

155. Lippi G, Guidi GC, Mattiuzzi C, Plebani M. Preanalytical variability: the dark side of the moon in laboratory testing. *Clin Chem Lab Med* 2006;44(4):358-65.
156. Lippi G, Bassi A, Guidi GC. La variabilità preanalitica. *RIMeL / IJLaM* 2006;2:24-31.
157. Lippi G, Montagnana M, Giavarina D on behalf of the SIBioC - SIMeL -CISMeL Inter-associative Study Group on the Extra-Analytical Variability of Laboratory Testing. National survey on the pre-analytical variability in a representative cohort of Italian laboratories. *Clin Chem Lab Med* 2006;44(12):1491-4.
158. Lippi G, Banfi G, Buttarello M, et al. Recommendations for detection and management of unsuitable samples in clinical laboratories. *Clin Chem Lab Med* 2007;45(6):728-36 e *RIMeL / IJLaM* 2007;3:124-34.
159. Jones BA, Meier F, Howanitz PJ. Complete blood count specimen acceptability: a College of American pathologists Q-probes study of 703 laboratories. *Arch Pathol Lab Med* 1995;119:203-8.
160. Jones BA, Callam RR, Howanitz PJ. Chemistry specimen acceptability: a College of American pathologists Q-probes study of 453 laboratories. *Arch Pathol Lab Med* 1997;121:19-26.
161. Secchiero S, Sciacovelli L, Giurato E, Bonvicini P, Plebani M. External Quality Assessment scheme: tentative trial on pre-analytical phase. Part I. *Clin Chem Lab Med* 1999;37;Special Supplement:S296.
162. Secchiero S, Sciacovelli L, Giurato E, Bonvicini P, Plebani M. External Quality Assessment Scheme: tentative trial on pre-analytical phase. Part II. *Clin Chem Lab Med* 1999;37;Special Supplement:S282.
163. Alsina MJ, Álvarez V, Cortés M, et al. Programs de evaluación externa de la calidad para la fase preanalitica. *Química Clínica* 2003;22:359-62.
164. Alsina MJ, Álvarez V, Barba N et al. Preanalytical quality control program - an overview of results (2001-2005 summary). *Clin Chem Lab Med* 2007;45(6):849-54.

Fase post-analitica

165. Goldschmidt HM. Postanalytical factors and their influence on analytical quality specification. *Scand J Clin Lab Invest* 1999;59:551-4.
166. Secchiero S, Sciacovelli L, Bonvicini P, Siviero A, Plebani M. EQA Programs for Biomedical Research Centers: (tentative) trial on the post-analytical phase. *Clin Chem Lab Med* 1999;37;Special Supplement:S282.

167. Carraro P, Plebani M. Post-analytical errors with portable glucose meters in the hospital setting. *Clin Chim Acta* 2009;401(1):65-7.

Intervalli di Riferimento

168. Koivula T. Possibilities for quality assurance of reference intervals. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 1995;222:17-20.
169. Zardo L, Secchiero S, Sciacovelli L, Bonvicini P, Plebani M. Reference intervals: are interlaboratory differences appropriate? *Clin Chem Lab Med* 1999;37:1131-3.
170. Secchiero S, Sciacovelli L, Zardo L, Plebani M. Appropriateness of cholesterol and triglycerides reporting checked by External Quality Assessment Programs. *Clin Chim Acta* 2003;333:221-30.
171. Henny J, Peterson HP. Reference values: from philosophy to a tool for laboratory medicine. *Clin Chem Lab Med* 2004;42:686-91.
172. Gräsbeck R. The evolution of the reference value concept. *Clin Chem Lab Med* 2004;42:692-7.
173. Solberg HE. The IFCC recommendation on estimation of reference intervals. The RefVal Program. *Clin Chem Lab Med* 2004;42:710-4.
174. Klee GG. Clinical interpretation of reference intervals and reference limits. A plea for assay harmonization. *Clin Chem Lab Med* 2004;42:752-7.
175. Ricós C, Domenech MV, Perich C. Analytical quality specifications for common reference intervals. *Clin Chem Lab Med* 2004;42:858-62.
176. Henny J. Interpretation of laboratory results: the reference intervals, a necessary evil? *Clin Chem Lab med* 2007;45:939-41.
177. Boyd JC. Cautions in the adoption of common reference intervals. *Clin Chem* 2008;54:238-9.
178. CLSI (Clinical and Laboratory Standard Institute, ex NCCLS). Document C28-A3, Defining, Establishing, and Verifying Reference intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline – Third Edition, November 2008.
179. Haeckel R, Wosniok, Arziedeh F. Proposed classification of various limit values (guide values) used in assisting the interpretation of quantitative laboratory results. *Clin Chem Lab Med* 2009;47(4):494-7.

Commenti interpretativi

180. The Royal College of Pathologists. Guidelines for the provision of interpretative comments on biomedical reports. *Bull R Coll Pathol* 1998;104:25
181. Sandeberg S, Thue G. External quality assurance of test requesting and test interpretation. *Accredit Qual Assur* 1999;4:414-5.
182. Challand GS. Assessing the quality of comments on reports: a retrospective study. *Ann Clin Biochem* 1999;36:316-22.
183. Li P, Challand GS. Experience with assessing the quality of comments on Clinical Biochemistry reports. *Ann Clin Biochem* 1999;36:759-65.
184. Marshall WJ, Challand GS. Provision of interpretative comments on biochemical reports forms. *Ann Clin Biochem* 2000;37:758-63.
185. Vasikaran SD, Penberthy L, Gill J, Scott S, Sikaris KA. Review of a pilot quality-assessment program for interpretative comments. *Ann Clin Biochem* 2002;39:250-60.

186. Sciacovelli L, Zardo L, Secchiero S, Zaninotto M, Plebani M. Interpretative comments and reference ranges in EQA Programs as a tool for improving laboratory appropriateness and effectiveness. *Clin Chim Acta* 2003;333:209-19.
187. Lim EM, Vasikaran SD, Gill J, Calleja J, et al. A discussion of cases in the 2001 RCPA-AQAP Chemical Pathology Case Reports Comments Program. *Pathology*, 2003;35(2):145-50.
188. Lim EM, Sikaris KA, Gill J, Calleja J, Hickman PE, Beilby J, et al. Quality assessment of interpretative commenting in clinical chemistry. *Clin Chem* 2004;50(3):632-7.
189. Challand GS. The Assessment of interpretation in clinical biochemistry. *Ann Clin Biochem* 2007;44:101-5.
190. Plebani M. Interpretative commenting: A tool for improving the laboratory-clinical interface. *Clin Chim Acta* 2009;401(1):46-51.
191. CLSI (Clinical and Laboratory Standard Institute, ex NCCLS). GP21-A3 - Training and Competence; Approved Guideline – Third Edition, February 2009.