

Standardizzazione e armonizzazione: SIBioC in prima linea

Ferruccio Ceriotti

Servizio di Medicina di Laboratorio, Ospedale San Raffaele

ABSTRACT

Standardization and harmonization: SIBioC at the front line. Standardization and harmonization are probably the most relevant challenge for Laboratory Medicine. Rapidly available and precise results can indeed be of very limited value if they cannot be compared with each other, are produced on a wrong material or within an inappropriate diagnostic workflow. SIBioC is starting a strategy devoted to develop guidelines and to produce scientific evidence in order to improve harmonization of the total testing process. This paper summarizes all initiatives in the field that SIBioC has implemented, is developing or will try to develop in the foreseeable future to increase harmonization, by categorizing them in the different phases of the testing process, from pre-pre-analytical to post-post-analytical phase. A list of the proposed and programmed actions is further presented. An harmonized context will increase the value of laboratory results facilitating their interpretation and thus improving the patient's outcome.

INTRODUZIONE

Affinché la Medicina di Laboratorio possa significativamente incrementare il suo contributo alla cura del Paziente è indispensabile migliorare il livello di armonizzazione di tutte le fasi che compongono l'intero processo relativo agli esami di laboratorio. L'approccio di armonizzazione non può, infatti, esclusivamente limitarsi alla parte analitica (naturalmente essenziale), ma si deve estendere alle fasi operative che la precedono e la seguono. È quindi necessario mettere in atto una strategia globale che parta dalla guida alla richiesta di esami per arrivare all'interpretazione del risultato degli stessi. Che questo argomento sia oggi di grande rilievo è dimostrato dal fatto che il numero di maggio 2014 di *Clinica Chimica Acta*, curato da Jillian Tate, Roger Johnson, Julian Barth e Mauro Panteghini, è stato completamente dedicato all'armonizzazione degli esami di laboratorio (1). Devo confessare che buona parte degli spunti presenti in questa mia nota derivano dai suggerimenti contenuti nei vari lavori pubblicati in quel fascicolo e, anzi, invito il Lettore a consultarlo direttamente se interessato ad approfondire l'argomento.

Nel campo dell'armonizzazione appare chiara l'esigenza di "mettere a sistema" tutti i vari aspetti delle fasi operative che riguardano gli esami di laboratorio e di coordinarli per cercare di fare passi avanti concreti sulla strada del miglioramento dell'efficacia del nostro lavoro di laboratoristi, essendo tra l'altro questo il più importante

modo per accrescere la visibilità della nostra professione. Per "mettere a sistema" intendo integrare in modo sistematico tutto quanto a livello nazionale la SIBioC ha fatto negli anni (e non è poco), presentarlo in modo schematico e incisivo, attivarsi per completare quanto manca, ma soprattutto cercare di farlo diventare pratica quotidiana condivisa.

Il primo passo su questa difficile strada è appunto comprendere cosa già abbiamo a disposizione e di promuoverlo al meglio, il secondo è quello di decidere quali sono gli aspetti principali su cui lavorare e il terzo è quello di attivarci per completare le parti mancanti. La Tabella 1 sintetizza le principali attività che si possono mettere in atto. È organizzata secondo le fasi del processo, prendendo spunto, integrando e personalizzando sulla nostra realtà nazionale quanto presentato nei lavori internazionali (2-4).

FASE PRE-PREANALITICA

Relativamente alla fase pre-preanalitica è necessario intervenire sia fornendo specifiche indicazioni sull'approccio diagnostico ottimale nelle diverse patologie, sia sulle modalità di utilizzo appropriato dei vari esami. Molti di questi temi sono connessi più o meno direttamente anche alla fase post-post-analitica in quanto il "brain-to-brain loop", così come descritto da Lundberg (5), si chiude adeguatamente solo se l'approccio iniziale è corretto. Si potrebbe obiettare che

Corrispondenza a: Ferruccio Ceriotti, Servizio di Medicina di Laboratorio, Ospedale San Raffaele, Via Olgettina 60, 20132 Milano. Tel. 02 26432282; Fax 0226432640, E-mail ceriotti.ferruccio@hsr.it

Ricevuto: 29.09.2014

Revisionato: 01.10.2014

Accettato: 02.10.2014

Tabella 1

Principali aspetti e interventi per migliorare il livello di armonizzazione dell'intero processo relativo all'esecuzione dell'esame di laboratorio (continua)

Fase del processo	Aspetti da armonizzare	Iniziative da attuare	
		Cosa fare	Come fare
Pre-preanalitica	Approccio diagnostico alle specifiche patologie	Indicazioni sulle modalità ottimali	Linee guida sulla diagnostica di: - celiachia - infarto miocardico acuto - trombosi venosa profonda - ecc.
	Modalità di utilizzo degli esami	Indicazioni sulle modalità ottimali	Linee guida (esempio in rif.11)
	Ripetizione degli esami	Indicazione dei tempi	Raccolta di dati della letteratura (12) Preparazione di documenti specifici
	Test riflessi		Raccogliere prove a favore di quelli già definiti; definirne di nuovi in base alle linee guida
	Esami obsoleti		Raccogliere dati di letteratura e produrre nuovi dati, indicare gli esami da eliminare
Pre-analitica	Prelievo	Definire l'effetto di: - ritmi circadiani - digiuno - modalità di prelievo	Raccolta di dati della letteratura Esecuzione di sperimentazioni specifiche Verifica, aggiornamento e implementazione di raccomandazioni esistenti (15, 17)
		Armonizzare le modalità di esecuzione	Utilizzo di "check-list" (16)
	Conservazione e trasporto del campione	Indicare tempi e temperature, con relative tipologie di campioni	Raccolta di dati della letteratura Esecuzione di sperimentazioni specifiche
Analitica	Risultati	Promuovere l'uso di metodi riferibili al sistema di riferimento così come definito internazionalmente	Stimolare la disponibilità di informazioni accurate (18) Pubblicare lavori di verifica (esempio in rif. 18) Emanare raccomandazioni Attuare attività di standardizzazione tramite implementazione di VEQ appropriate (51)
	Calcolo dell'incertezza delle misure	Definire modalità per il calcolo dell'incertezza	Verificare l'accuratezza delle informazioni disponibili Sperimentare, con coinvolgimento di più metodologie e sistemi analitici
	Modalità di esecuzione di CQI e VEQ	Aggiornare le linee guida su CQI e VEQ	Inserire il concetto di riferibilità metrologica Definire gli obiettivi in maniera oggettiva e verificarne il raggiungimento Uniformarne l'utilizzo Organizzare esperimenti di VEQ pilota, che funzionino da riferimento per gli attuali "provider"
	Criteri di accettabilità delle prestazioni	Rivalutare le fonti da cui derivare i criteri (ad es., variabilità biologica)	Ricerca di letteratura (30-32) Attività sperimentali (se necessarie) (30, 33)
	Gestione dei campioni emolizzati, itterici e lipemici	Rivalutare le fonti di informazione e i criteri di interferenza	Aggiornare e pubblicizzare raccomandazioni esistenti (34) Promuovere la rilevazione automatica delle interferenze (35)

Tabella 1

Principali aspetti e interventi per migliorare il livello di armonizzazione dell'intero processo relativo all'esecuzione dell'esame di laboratorio (segue)

Fase del processo	Aspetti da armonizzare	Iniziative da attuare	
		Cosa fare	Come fare
Post-analitica	Denominazione degli esami	Promuovere l'utilizzo di modalità uniforme di denominazione degli esami	Publicazione di un documento specifico con riferimenti a database internazionali ["Logical Observation Identifiers Names and Codes" (LOINC)] Campagna di sensibilizzazione dei laboratori
	Unità di misura	Promuovere il passaggio di tutti i laboratori a unità del Sistema Internazionale di misura (SI)	Preparazione di documenti specifici che motivino il passaggio Campagne di sensibilizzazione dei clinici Raccomandazioni ai docenti universitari Impiego esclusivo da parte dei programmi di VEQ
	Intervalli di riferimento e livelli decisionali	Promuovere l'utilizzo di limiti/livelli riferibili	Preparare specifici documenti e legare gli aspetti analitici di riferibilità metrologica con i corrispondenti limiti/livelli riferibili (46)
Post-post-analitica	Definizione di "valore critico" e degli analiti per i quali è importante definirli	Dare un'evidenza a quanto selezionato	Aggiornare documenti esistenti (47)

questi aspetti spesso trascendono le nostre responsabilità di laboratoristi e questo, almeno in parte, nella situazione attuale è vero. Tuttavia, quello da cui non dovremmo esimerci è la necessità di dare indicazioni accurate sull'appropriatezza dell'impiego degli esami nelle diverse situazioni cliniche e, in tutti i casi in cui ci sono prove scientifiche chiare (che sfortunatamente non sono moltissimi), promuovere o addirittura pretendere il rispetto di determinate modalità prescrittive. Esempi ce ne sono [diagnostica dell'infarto del miocardio (6), del danno renale (7) o della ricerca di componenti monoclonali (8)], ma spesso rimangono inapplicati. La difficoltà di questo punto è la necessità e il modo di porci nei rapporti con i clinici: solo se le nostre indicazioni sono condivise, esiste la possibilità che siano applicate, e per essere condivise devono essere metodologicamente e fisiopatologicamente ineccepibili, oltre che approfonditamente discusse. L'uso appropriato degli esami di laboratorio non solo certamente migliora la gestione del Paziente, ma fornisce anche la certezza di ridurre la spesa sanitaria sia relativa al costo per esame che, soprattutto, quella complessiva, collegata alla migliore gestione del Paziente. Questo aspetto richiede quindi un intervento anche di tipo politico e ci dà l'opportunità di migliorare la nostra visibilità, se riusciamo a governare piuttosto che subire il processo. SIBioC ha prodotto e sta producendo numerosi documenti (esempi nei rif. 9-11): la sfida è quella di trasformarli da semplice teoria a pratica quotidiana. La tempistica per la ripetizione degli esami rappresenta un

altro possibile campo di armonizzazione nel quale molto deve essere ancora fatto (12). Infine, l'eliminazione di esami obsoleti è un campo dove un'azione di omogeneizzazione sarebbe auspicabile. È un'area difficile (le abitudini sono dure da scalfire) e trovare le prove dell'utilità di qualcosa è forse più facile che trovarne della sua inutilità, ma liberarci definitivamente da alcuni residui del passato sarebbe senz'altro economico e potrebbe lasciare spazio a qualcosa di nuovo (13).

FASE PREANALITICA

Come Plebani da sempre insegna (14), in questa fase si annida un notevole numero di problemi, spesso fonte di errori. Problemi che potrebbero aumentare se alcune idee relative all'apertura di ambulatori per prelievi biologici senza opportune considerazioni di tipo, appunto, biologico si tramutassero in realtà. Gli effetti dei ritmi circadiani e del mancato digiuno non sono completamente noti, diventando quindi materia di necessaria armonizzazione. Sulle modalità di prelievo esistono già documenti dettagliati prodotti da SIBioC, sia relativamente al sangue (15, 16) che alle urine (17), ma quanti laboratoristi li conoscono e, soprattutto, quanti laboratori li applicano quotidianamente? Rivediamoli, magari aggiornandoli, controlliamone soprattutto l'applicabilità, ma poi implementiamoli senza indugio in ciascuna delle nostre realtà. Un altro punto importante da armonizzare è quello relativo alla conservazione del

campione biologico e alle indicazioni sul tipo di campione ottimale da utilizzare. La centralizzazione e il consolidamento delle analisi (soprattutto di quelle specialistiche) è un processo spesso irreversibile. La corretta conservazione del campione diventa quindi un punto cruciale se non si vuole sprecare la qualità analitica di analisi centralizzate, effettuate su un campione inadeguato.

FASE ANALITICA

Quando usiamo una bilancia o misuriamo una temperatura con un termometro non ci poniamo il problema del tipo di bilancia o di termometro che stiamo utilizzando e della possibilità di ottenere risultati differenti in base al tipo di strumento. Quindi, nella vita di tutti i giorni, questo tipo di misure (massa e temperatura) non sono considerate un problema dal punto di vista della loro armonizzazione: possiamo dire lo stesso, ad esempio, per la misura del colesterolo nel sangue? Per il Paziente medio e forse anche per un buon numero di clinici probabilmente è così: quel numero rappresenta "la verità", salvo poi scandalizzarsi quando da un esame ripetuto in un altro laboratorio si ottengono risultati differenti. Come specialisti in Medicina di Laboratorio sappiamo invece che i numeri ottenuti in due laboratori diversi e/o con sistemi analitici diversi possono differire tra loro, in alcuni casi in modo rilevante. Dal punto di vista analitico, infatti, nonostante i notevoli progressi fatti, possono esistere ancora differenze legate al principio metodologico, ma soprattutto alle caratteristiche del calibratore utilizzato, oltre che a tutte quelle situazioni di contorno che incidono sulla riproducibilità del risultato (manutenzione dell'analizzatore, modalità di conservazione e preparazione dei reattivi, modalità di esecuzione della calibrazione, ecc.). Senza parlare delle variabili preanalitiche sopra discusse.

Questo è l'aspetto che più direttamente riguarda una professionalità che è esclusivamente nostra, un "sapere esclusivo", che però sembriamo avere dimenticato affidandoci ciecamente all'industria, quando non addirittura alla logica del prezzo più basso (18, 19). È fondamentale che come professionisti riprendiamo un maggior governo di questi aspetti. A livello internazionale un buon numero di comitati IFCC hanno lavorato o stanno lavorando a progetti di standardizzazione delle misure (20, 21); il "Joint Committee on Traceability in Laboratory Medicine" (JCTLM) rappresenta il riferimento per una serie di misure (22); la Direttiva europea 98/79 impone all'industria di fornire sistemi analitici in grado di produrre risultati standardizzati, riferibili ai riferimenti internazionali esistenti (23), ma quanti di noi sono veramente consapevoli di stare effettivamente utilizzando sistemi in grado di produrre risultati correttamente riferibili a materiali e/o metodi di riferimento? E se così fosse, questo requisito fa parte dei capitolati delle nostre gare e abbiamo uno strumento pratico per verificare quanto eventualmente affermato dai produttori? Sono profondamente convinto che

SIBioC debba fare qualcosa per aiutare i professionisti di laboratorio a rispondere a queste domande e a riprendere la consapevolezza del grandissimo valore che ha la qualità analitica dei nostri risultati. Un esempio per tutti: in una donna di 50 anni un valore di creatinemia di 88 $\mu\text{mol/L}$ (1,00 mg/dL) corrisponde a una velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) di 66 mL/min x 1,73 m² [se calcolata con la formula della "Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration" (CKD-EPI) (7)]; se il valore di creatinemia misurato diventa 97 $\mu\text{mol/L}$ (1,10 mg/dL) la eGFR scende a 59 mL/min x 1,73 m², cioè al di sotto della soglia che definisce la malattia renale cronica. Utilizzando metodi basati sul principio analitico del picrato alcalino invece di quelli enzimatici, la possibilità di aver a che fare con una simile differenza (97 vs. 88 $\mu\text{mol/L}$) è molto probabile (24), innescando spesso ulteriori costose e molte volte inutili reazioni, quali visite specialistiche e controlli clinici, vissute dai Pazienti con disagio. È quindi necessario lavorare sia sotto l'aspetto teorico che supportando eventuali attività sperimentali (ad es., adeguati programmi di VEQ) per verificare e implementare il livello di standardizzazione e promuovere i sistemi analitici che abbiamo le caratteristiche più idonee a raggiungere i traguardi di qualità necessari. L'aspetto della qualità analitica è fondamentale per permettere un'adeguata interpretazione dei risultati: se l'imprecisione si riduce avremo differenze critiche più contenute e se l'inesattezza migliora minori errori di classificazione rispetto a un livello decisionale prestabilito o a specifici limiti di riferimento.

Per migliorare in questa fase del processo di laboratorio non è sufficiente scegliere i sistemi analitici che garantiscano la necessaria specificità analitica e la riferibilità ai sistemi di riferimento, ma è anche necessario mettere in atto un sistema di controllo di qualità adeguato (18). A questo proposito un salto di qualità sarà senz'altro ottenuto con l'implementazione del calcolo dell'incertezza di misura. Questo parametro definisce una regione attorno al valore misurato in cui, con una certa probabilità (in genere il 95%), è contenuto il valore "vero" (25). Lo standard ISO 15189 ne richiede la definizione "per ciascuna misura" (par. 5.5.1.4) (26), ma le modalità con cui calcolarla possono essere differenti e di conseguenza anche i risultati che si possono ottenere. I documenti su questo aspetto non mancano (27, 28), ma quasi sempre si fermano all'aspetto teorico, senza arrivare a definire concrete modalità operative applicabili nella quotidianità. Per questo motivo, SIBioC dovrebbe dare indicazioni pratiche in merito a come agire. La necessità di calcolare l'incertezza porta come conseguenza anche l'esigenza di pensare agli obiettivi da raggiungere affinché il suo valore non diventi troppo grande da vanificare l'utilità della misura. A titolo di esempio, sono in atto iniziative per rivalutare e "rivalidare" i dati sulla variabilità biologica, che costituiscono il fondamento per la definizione dei traguardi analitici di molti analiti (29-33).

Un ultimo argomento, per altro a ponte con la fase

precedente (pre-) e la successiva (post-), è la gestione dei campioni itterici, emolitici o torbidi, tali da fornire significative interferenze nella misurazioni di laboratorio. Anche qui si dovrebbe armonizzare la gestione e i comportamenti da tenere sia dal punto di vista analitico, sia di comunicazione al clinico. Raccomandazioni già esistono (34, 35); si tratta di rivalutarle, eventualmente aggiornarle, ma soprattutto fare in modo che siano adottate dal maggior numero possibile di laboratori.

FASE POST-ANALITICA

Gli aspetti post-analitici non sono meno problematici. Mi riferisco, in particolare, alla denominazione delle analisi e alle unità di misura per l'espressione dei risultati. In questo campo, e non solo in Italia, la confusione non manca. Qui si annidano rischi potenziali di errore di notevoli proporzioni. Se in due laboratori la proteina C-reattiva si referta in uno in mg/L [l'unità corretta, coerente con il Sistema Internazionale di misura (SI), raccomandata da tutta la letteratura] e nell'altro in mg/dL, uno stesso paziente potrebbe ottenere un valore di 30 o 3,0, con il clinico, che difficilmente guarda le unità di misura utilizzate, abituato a valutare in mg/dL che potrebbe considerare 30 un valore particolarmente elevato e magari prendere misure terapeutiche (ad es., terapia antibiotica), mentre quello solito a risultati in mg/L, che si ritrovasse un 3,0, potrebbe considerare il dato fisiologico e trascurare invece una situazione che potrebbe rapidamente evolvere in senso patologico.

Il discorso si può allargare al passaggio all'uso delle unità che utilizzano la quantità di sostanza (moli o loro sottomultipli) al posto delle tradizionali unità di massa. Il passaggio, proposto 40 anni fa (36), sembrava dovesse essere imminente alla fine degli anni '80, sulla scia di quanto era avvenuto nel nord Europa (37) e anche SIBioC, con la sua Commissione Grandezze e Unità di Misura, pubblicò a tal proposito nel 1989 il volume "Espressione dei risultati nel laboratorio di chimica clinica" (38). Sfortunatamente il processo abortì, in buona parte anche a causa della decisione americana di non proseguire su quella strada (39). Ora in Italia la situazione si presenta a macchia di leopardo (a tale proposito, per conoscere con più accuratezza i dati è stato recentemente distribuito un questionario). Non esiste un quadro aggiornato neppure della situazione in Europa, ma, ad es., in Belgio la situazione è ibrida ed è stata presa la decisione di mantenerla tale, confermando l'indicazione per l'uso delle unità di sostanza solo per gli elettroliti (40).

L'intenzione dovrebbe essere quella di introdurre in modo sistematico l'uso delle moli in tutti i casi in cui questo è possibile. La logica di questo passaggio era ben spiegata già da Young nel 1974 (36): esprimendo i risultati in termini di concentrazione di sostanza le relazioni fisiologiche tra i vari analiti diventano ovvie, cosa che non accade invece se si esprimono in concentrazione di massa. Questo appare particolarmente evidente quando nella chetoacidosi diabetica tutti i componenti sono misurati in mmol, piuttosto che nei

rapporti tra sideremia e bilirubinemia, tanto per fare degli esempi. È indubbio che il processo è complesso e richiede un notevole sforzo educativo, ma vale la pena che venga discusso e magari implementato "step-by-step".

Anche la modalità con cui descriviamo sui referti le determinazioni eseguite deve essere standardizzata. Seppur, immagino, nessuno usa più termini come "azotemia", non sono per niente sicuro che, anche per gli analiti più comuni (ad es., le transaminasi), la modalità di descrizione sia omogenea. Già il volume citato in precedenza (38), sulla scia di raccomandazioni internazionali (41), indicava una precisa modalità di refertazione, in particolare relativamente all'uso dei prefissi per l'identificazione del materiale biologico su cui si esegue l'analisi. Non sto qui teorizzando l'uso del termine chimico corretto a ogni costo: "creatininio" lascerebbe perplessi, ma più o meno tutti capirebbero di cosa stiamo parlando, anche se forse penserebbero a un errore di stampa, ma se refertassimo "carbammide" credo che in pochi capirebbero che stiamo parlando dell'urea. Sarebbe però importante evitare che l'emoglobina glicata fosse definita emoglobina "glicosilata" oppure che vengano utilizzati termini non sbagliati, ma tra loro diversi, come HbA_{1c} o glicemoglobina, a secondo del laboratorio che esegue l'esame. Un altro aspetto da armonizzare è rappresentato dall'uso delle cifre decimali significative: può sembrare banale, ma l'utilizzo di una sola cifra decimale quando si referta la creatinemia in mg/dL o il glucosio plasmatico in mmol/L costituisce una limitazione importante alla qualità dell'informazione fornita [l'esempio della creatinina riportato in precedenza lo mostra chiaramente, tanto è vero che la linea guida della "Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) initiative" dà esplicite indicazioni sul numero di cifre da utilizzare dopo la virgola se si referta la creatinina sierica in mg/dL (due) o in $\mu\text{mol/L}$ (nessuna)] (7).

Lascio in conclusione di questo paragrafo l'argomento più spinoso: gli intervalli di riferimento. Qui sono stati utilizzati fiumi di inchiostro, ma spesso con poco costruito, e quindi non è il caso di aggiungere altro. Coerentemente con quanto teorizzato qualche anno fa (42-44), il principio base da applicare dovrebbe essere il seguente: in tutti i casi in cui esistono intervalli di riferimento per analiti misurati con metodi standardizzati, definiti in modo adeguato, se si utilizza un metodo altrettanto standardizzato, si possono direttamente adottare gli intervalli di riferimento proposti, a meno che non ci siano chiare indicazioni che la popolazione servita dallo specifico laboratorio è biologicamente diversa (ad es., pediatrica). Se non esistono le condizioni indicate in precedenza, anche se probabilmente almeno il 50% dei risultati prodotti può ricadervi, i comportamenti da adottare possono essere vari, sempre privilegiando l'adozione di intervalli di riferimento definiti mediante studi di buona qualità rispetto a dati ottenuti in condizioni sperimentali inadeguate, sia come numerosità che come scelta dei soggetti (45, 46).

FASE POST-POST-ANALITICA

Un punto cruciale, su cui è indubbiamente necessario un intervento di armonizzazione, è rappresentato dalla gestione dei cosiddetti "valori critici", intesi come quei risultati che necessitano una comunicazione immediata perché implicano la necessità di un intervento in tempi brevi sul paziente. Si tratta di un punto molto delicato in quanto impatta direttamente sulla salute del paziente, ma che è gestito spesso in modo difforme nelle varie realtà, a partire dalla lista degli analiti da includere tra quelli che possono generare risultati critici per arrivare ai valori da considerare "critici" e alla modalità per effettuarne la comunicazione. Anche su questo argomento SIBioC ha dato indicazioni (47): si tratta di riprenderle, eventualmente aggiornarle e soprattutto stimolarne l'implementazione.

L'armonizzazione della fase di interpretazione dei risultati dipende direttamente dall'attivazione di tutto quanto detto in precedenza: se gli esami sono stati richiesti sulla base di presupposti razionali, se l'errore di misura e l'incertezza attorno ai risultati analitici sono tollerabili perché la fase pre-analitica e quella analitica sono ben controllate, se gli intervalli di riferimento e i livelli decisionali sono armonizzati, diventa più semplice suggerire un'interpretazione univoca del dato e un conseguente intervento sul paziente.

ALCUNE PROPOSTE NELL'IMMEDIATO

SIBioC si sta attivando per pubblicare un'edizione aggiornata del volume: "Espressione dei risultati nel laboratorio di chimica clinica", che rappresenterà il punto di riferimento per le denominazioni degli analiti e le unità di misura da adottare. La Società inoltre interagirà con gli organizzatori di VEQ per sollecitarli a richiedere ai partecipanti ai propri programmi di esprimere i risultati nelle unità di misura più corrette. I gruppi di studio SIBioC stanno lavorando per proporre alcuni elementi di armonizzazione sui temi specifici di loro competenza: sono in corso di sviluppo linee guida e indicazioni sulla fase pre-preanalitica e preanalitica [tempi per la ripetizioni degli esami, modalità di conservazione dei campioni, prelievo, raccolta informazioni anamnestiche in campi specifici (ad es., allergologia)], analitica (enzimi, autoimmunità, farmacotossicologia) e post-analitica (refertazione dei marcatori di metabolismo osseo, autoimmunità).

In attesa di tutto questo, ci sono alcuni aspetti su cui ciascuno di noi può agire fin da subito, con un impegno non eccessivo. Nell'indicarle, di seguito riporto anche i potenziali termini temporali entro cui effettuare le modifiche; ritengo, infatti, che, per arrecare il minor disagio possibile agli utenti, sia opportuno che queste variazioni siano effettuate in maniera il più possibile coordinata, in contemporanea fra i diversi laboratori.

Refertare l'emoglobina glicata in mmol/mol

SIBioC da tempo sostiene la necessità di passare a questa unità di misura. Su sollecitazione di SIBioC, ora

anche l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) utilizza questa unità di misura nei suoi piani terapeutici. E' quindi davvero il momento in cui tutti i laboratori passino alla nuova unità SI. Questo passaggio è possibile entro il 31.03.2015.

Refertare sodio, potassio e cloruri in mmol/L

Utilizzare mmol/L, e non mEq/L, è una variazione che non comporta alcuna differenza nei risultati numerici, quindi di facile e immediata attuazione. Questo passaggio è possibile entro il 31.03.2015.

Esprimere i risultati di troponina I e T in ng/L

Con il passaggio ai metodi dotati di elevata sensibilità analitica, questa variazione diventa indispensabile (48, 49). Questo passaggio è possibile entro il 31.03.2015.

Esprimere i risultati di proteina C-reattiva in mg/L

Come già detto, l'uniformità di refertazione di questo parametro è fondamentale ed è quindi indispensabile allinearsi a quanto indicato in proposito dalla letteratura internazionale (50). Questo passaggio comporta un incremento dei valori di 10 volte e un conseguente necessario aggiustamento degli intervalli di riferimento e dei livelli decisionali, che rende indispensabile un'informazione preventiva agli utilizzatori clinici e ai pazienti. Questo passaggio è possibile entro il 30.06.2015.

Refertare proteine totali e albumina in g/L

Anche questa variazione, come la precedente comporta un incremento dei valori di 10 volte, con il necessario aggiustamento dei limiti di riferimento. Nel momento del cambiamento, si dovrebbe considerare la possibilità di sostituire 'L' a 'dL' come denominatore per tutte le proteine plasmatiche misurate in laboratorio. Questo passaggio è possibile entro il 30.06.2015.

CONFLITTO DI INTERESSI

Nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. Tate J, Johnson R, Barth J, et al. A special issue for Clinica Chimica Acta "Harmonization of laboratory testing - A global activity". Clin Chim Acta 2014;432:1-3.
2. Tate JR, Johnson R, Barth J, et al. Harmonization of laboratory testing - current achievements and future strategies. Clin Chim Acta 2014;432:4-7.
3. Aarsand AK, Sandberg S. How to achieve harmonisation of laboratory testing - the complete picture. Clin Chim Acta 2014;432:8-14.
4. Plebani M, Panteghini M. Promoting clinical and laboratory interaction by harmonization. Clin Chim Acta 2014;432:15-21.
5. Lundberg GD. Acting on significant laboratory results. JAMA 1981;245:1762-3.
6. Casagrande I, Cavazza M, Clerico A, et al. Proposal for the use in emergency departments of cardiac troponins measured with the latest generation methods in patients

- with suspected acute coronary syndrome without persistent ST-segment elevation. *Clin Chem Lab Med* 2013;51:1727-37.
7. Graziani MS. Un aggiornamento delle linee guida internazionali per la valutazione e la gestione della malattia renale cronica. *Biochim Clin* 2014;38:32-8.
 8. Caldini A, Graziani MS, Basile U, et al. Il contributo della diagnostica proteica nella gestione delle gammopatie monoclonali. *Biochim Clin* 2014;38:47-53.
 9. Lippi G, Cervellin G, Casagrande I, et al. Documento di consenso di "Academy of Emergency Medicine and Care", Comitato Italiano per la Standardizzazione dei Metodi Ematologici e di Laboratorio, SIBioC - Medicina di Laboratorio e Società Italiana di Medicina di Laboratorio sull'utilizzo del dosaggio del D-dimero per il sospetto di tromboembolismo venoso in condizioni di urgenza. *Biochim Clin* 2014;38:136-8.
 10. Mussap M, Graziani MS, Caldini A, et al. Documento di consenso SIBioC e Società Italiana di Radiologia Medica (SIRM) sulla richiesta di esami di laboratorio per la valutazione del danno renale da mezzi di contrasto. *Biochim Clin* 2014;38:139-42.
 11. Graziani MS, Caldini A, Basile U, et al. Indicazioni per la misura delle principali proteine sieriche. *Biochim Clin* 2012;36:244-67.
 12. Lang T. The Association for Clinical Biochemistry & Laboratory Medicine. National minimum re-testing interval project. Prepared for the Clinical Practice Group of the ACB and supported by the Royal College of Pathologists, 2013:1-36.
 13. Castaldo G. Le "coppie celebri" in Medicina di Laboratorio. *Biochim Clin* 2014;38:307-13.
 14. Plebani M. The detection and prevention of errors in laboratory medicine. *Ann Clin Biochem* 2010;47:101-10.
 15. Lippi G, Caputo M, Banfi G, et al. Raccomandazioni per il prelievo di sangue venoso. *Biochim Clin* 2008;32:569-77.
 16. Lippi G, Mattiuzzi C, Banfi G. Proposta di una "checklist" per il prelievo di sangue venoso. *Biochim Clin* 2013;37:312-7.
 17. Manoni F, Caleffi A, Gessoni G, et al. L'esame chimico, morfologico e culturale delle urine: proposta di linea guida per una procedura standardizzata della fase preanalitica. *Biochim Clin* 2011;35:131-9.
 18. Braga F, Panteghini M. Verifica della riferibilità metrologica dei dispositivi medico-diagnostici in vitro: responsabilità e strategie. *Biochim Clin* 2013;37:470-8.
 19. Ceriotti F. L'importanza della qualità analitica. *Biochim Clin* 2013;37:452-3.
 20. Panteghini M, Young I, Gillery P. IFCC Scientific Division. *Clin Chem Lab Med* 2010;48:1529-30.
 21. Gillery P, Young IS; IFCC Scientific Division. Progress towards standardization: an IFCC Scientific Division perspective. *Clin Chem Lab Med* 2013;51:915-8.
 22. Infusino I, Braga F, Paleari R, et al. Il "Joint Committee for Traceability in Laboratory Medicine" (JCTLM): una cooperazione internazionale per promuovere la standardizzazione dei risultati in Medicina di Laboratorio. *Biochim Clin* 2011;35:377-81.
 23. Direttiva 98/79/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 27 Ottobre 1998 relativa ai dispositivi medico-diagnostici in vitro. *Gazzetta Ufficiale delle Comunità Europee* 07.12.1998, L331:1-37.
 24. Carobene A, Ceriotti F, Infusino I, et al. Valutazione dell'impatto del processo di standardizzazione sulla qualità della misura della creatinemia nei laboratori italiani. *Biochim Clin* 2012;36:414-24.
 25. Rozet E, Marini RD, Ziemons E, et al. Total error and uncertainty: Friends or foes? *Trends Anal Chem* 2011;30:797-806.
 26. ISO 15189:2012. Medical laboratories – Requirements for quality and competence. 3rd ed. Geneva, Switzerland: International Organization for Standards, 2012.
 27. CLSI. Expression of measurement uncertainty in laboratory medicine; Approved guideline. CLSI document EP29-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2012.
 28. Ellison SLR, Williams A, eds. Eurachem/CITAC guide: Quantifying uncertainty in analytical measurement. 3rd ed., 2012. <http://www.eurachem.org>
 29. Braga F, Dolci A, Mosca A, et al. Variabilità biologica dell'emoglobina glicata: un'analisi sistematica della letteratura. *Biochim Clin* 2009;33:297-302.
 30. Braga F, Dolci A, Montagnana M, et al. Reevaluation of biological variation of glycosylated hemoglobin (HbA1c) using an accurately designed protocol and an assay traceable to the IFCC reference system. *Clin Chim Acta* 2011;412:1412-6.
 31. Carobene A, Braga F, Roraas T, et al. A systematic review of data on biological variation for alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase and γ -glutamyl transferase. *Clin Chem Lab Med* 2013;51:1997-2007.
 32. Braga F, Panteghini M. Biologic variability of C-reactive protein: is the available information reliable? *Clin Chim Acta* 2012;413:1179-83.
 33. Braga F, Ferraro S, Mozzi R, et al. The importance of individual biology in the clinical use of serum biomarkers for ovarian cancer. *Clin Chem Lab Med* 2014;52:1625-31.
 34. Lippi G, Caputo M, Banfi G, et al. Raccomandazioni di consenso SIBioC-SIMeL per la rilevazione e gestione dei campioni emolisi e utilizzo dell'indice di emolisi. *Biochim Clin* 2011;35:481-90.
 35. Dolci A, Panteghini M. Harmonization of automated hemolysis index assessment and use: Is it possible? *Clin Chim Acta* 2014;432:38-43.
 36. Young DS. Standardized reporting of laboratory data. The desirability of using SI units. *N Engl J Med* 1974;290:368-73.
 37. Young DS. Implementation of SI units for clinical laboratory data: style specification and conversion tables. *Ann Intern Med* 1987;106:114-29.
 38. Besozzi M, De Angelis G, Franzini C. Espressione dei risultati nel laboratorio di chimica clinica. http://www.bayes.it/download/Espressione_dei_risultati.pdf
 39. Campion EW. A retreat from SI units. *N Engl J Med* 1992;327:49.
 40. Cammaert P, Martens F, Van de Walle P, et al. Uniformisation of units of measurement in clinical chemistry in Belgium starting December 2012. *Acta Clin Belgica* 2012;67:385-6.
 41. Dybkaer R. International Union of Pure and Applied Chemistry and International Federation of Clinical Chemistry. IUPAC Section on Clinical Chemistry; Commission on Quantities and Units in Clinical Chemistry and IFCC Committee on Standards, Expert Panel on Quantities and Units; Approved recommendation (1978). List of quantities in clinical chemistry. *Clin Chim Acta* 1979;96:185F-204F.
 42. Ceriotti F. Gli intervalli di riferimento nel nuovo millennio. *Biochim Clin* 2007;31:254-66.
 43. Ceriotti F. Prerequisites for use of common reference intervals. *Clin Biochem Rev* 2007;28:115-21.
 44. Ceriotti F, Hinzmann R, Panteghini M. Reference intervals: the way forward. *Ann Clin Biochem* 2009;46:8-17.
 45. Panteghini M, Ceriotti F. Obtaining reference intervals traceable to reference measurement systems: it is possible, who is responsible, what is the strategy? *Clin*

- Chem Lab Med 2012;50:813-7.
46. Ceriotti F, Infusino I, Panteghini M. Teoria e pratica degli intervalli di riferimento riferibili. *Biochim Clin* 2012;36:171-6.
 47. Lippi G, Caputo M, Banfi G, et al. Raccomandazioni per l'identificazione e la gestione dei valori critici nei laboratori clinici. *Biochim Clin* 2008;32:209-16.
 48. Barth JH, Panteghini M, Bunk DM, et al. Recommendation to harmonize the units for reporting cardiac troponin results. *Clin Chim Acta* 2014;432:166.
 49. Aakre KM, Langlois MR, Barth JH, et al. The quality of laboratory aspects of troponin testing in clinical practice guidelines and consensus documents needs to be improved. *Clin Chim Acta* 2014;437:58-61.
 50. NACB LMPG Committee Members: Myers G, Christenson RH, Cushman M, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Emerging biomarkers for primary prevention of cardiovascular disease. *Clin Chem* 2009;55:378-84.
 51. Braga F, Panteghini M. Standardizzazione della misura e traguardi analitici per l'emoglobina glicata. *Biochim Clin* 2012;37:100-7.