

Garantire la comparabilità dei risultati nel rispetto dei requisiti di qualità e delle esigenze organizzative: l'esempio di una procedura operativa

Andrea Padoan^{1,2}, Giorgia Antonelli^{1,2}, Ada Aita^{1,2}, Laura Sciacovelli², Mario Plebani^{1,2}.

¹Dipartimento di Medicina-DIMED, Università degli Studi di Padova

²Unità Operativa Complessa Medicina di Laboratorio, Azienda Ospedale-Università di Padova

ABSTRACT

How to guarantee the comparability of test results in compliance with the quality requirements and organizational needs: the example of an operative procedure. Medical laboratories are responsible for the quality of test results, also when the same patient sample is evaluated using different analytical systems within the same lab. Indeed, as stated by ISO 15189:2012, laboratories should define means to compare procedures for evaluating the comparability of patients' samples results within the same healthcare system. In this study we report the approach used to define a procedure for assessing results comparability, developed in our laboratory before the ISO 15189:2012 accreditation in 2016. Firstly, the approach was focused on the identification of all the different situations that may potentially require alignment of test results within the laboratory. Therefore, after evaluating guidelines and documents available in the literature, we defined a workflow applicable both to quantitative and qualitative methods. For quantitative methods, bias was estimated by means of statistical analyses such as Bland Altman and Passing Bablok. For qualitative methods, results comparability was assessed by concordance. Criteria for defining the acceptability of systematic errors were also included in the procedure.

INTRODUZIONE

L'innovazione tecnologica e la riorganizzazione delle strutture regionali che erogano prestazioni di base e specialistiche di laboratorio, basate su un modello a reti cliniche integrate, di tipo "hub & spoke", hanno portato negli ultimi anni alla copresenza di sistemi analitici simili e/o diversi per l'esecuzione delle medesime analisi nello stesso laboratorio o in laboratori diversi appartenenti alla stessa rete. In questo contesto, garantire la congruenza tra i risultati misurati su sistemi analitici diversi (o uguali), dislocati nella stessa sede o in sedi diverse, diventa un compito fondamentale del professionista di laboratorio. A tale scopo, in letteratura sono disponibili documenti di consenso riconosciuti dalla comunità scientifica (primi fra tutti i documenti del *Clinical Laboratory Standards Institute - CLSI*) che descrivono le migliori modalità operative da adottare per la valutazione della comparabilità dei risultati. Tuttavia, sebbene dal punto di vista teorico queste raccomandazioni siano efficienti e robuste, nei laboratori è necessario definire una procedura operativa pragmatica che tenga conto delle peculiarità di ogni esame, dei differenti contesti organizzativi, dei limiti pratici dovuti alle risorse

disponibili, senza tuttavia rinunciare ad una metodologia statisticamente valida e clinicamente rilevante. Le cause riconosciute di non comparabilità dei risultati possono essere molteplici; le principali sono riportate nella Tabella 1.

Un'efficace procedura per la valutazione della comparabilità dei risultati misurati su più di un sistema analitico, conosciuta come "valutazione dell'allineamento strumentale", dovrebbe prendere in considerazione le seguenti condizioni:

- strumenti identici per quanto riguarda la ditta fornitrice e la tecnologia applicata (strumenti gemelli) situati all'interno di una stessa sezione, in diverse sezioni o in sedi diverse afferenti al medesimo laboratorio;
- strumenti con tecnologie differenti situati all'interno di una stessa sezione, in sezioni diverse o in sedi diverse al medesimo laboratorio;
- strumenti utilizzati solo in caso di malfunzionamento dello strumento usualmente utilizzato in routine (strumenti di *back-up*).

La situazione più favorevole all'ottenimento di comparabilità dei risultati può essere quella in cui l'analisi del campione avviene su strumenti identici (strumenti gemelli). Questa circostanza si realizza, per

Corrispondenza a: Andrea Padoan, Dipartimento di Medicina – DIMED, Università degli Studi di Padova, Via Giustiniani 2 35128 Padova. Tel: 049 8212801; E-mail: andrea.padoan@unipd.it

Ricevuto: 28.11.2018

Revisionato: 18.01.2019

Accettato: 21.01.2019

Publicato on-line: 12.04.2019

DOI: 10.19186/BC_2019.016

Tabella 1
Principali cause riconosciute di non comparabilità dei risultati

Cause

Differenti metodologie analitiche;
 differenze nell'imprecisione tra procedure analitiche;
 differenze nella calibrazione tra procedure analitiche;
 differenti lotti di calibratori;
 esistenza di errori nell'assegnazione del valore e variazioni della commutabilità tra lotti di calibratori;
 differente grado di commutabilità dei calibratori utilizzati in procedure analitiche diverse e/o relative a produttori diversi;
 differente stato di degradazione (tempo dipendente) del calibratore;
 degradazione dei reagenti dopo calibrazione;
 uso di differenti lotti di reagenti o differenze nello stato di conservazione quando è usato lo stesso metodo;
 differenze nei parametri analitici strumentali, come i rapporti di diluizione e tempi di incubazione, tra strumenti differenti che usano lo stesso reagente;
 guasti strumentali;
 effetti pre-analitici sul campione, incluse le differenze nel trattamento del campione tra differenti sistemi di misura.

esempio, nel caso di strutture con elevato numero di campioni, in cui le analisi vengono effettuate contemporaneamente, e più o meno indistintamente e casualmente su più di una strumentazione, o in contesti in cui la presenza di uno strumento di *back-up* risulta indispensabile per garantire risultati in urgenza/emergenza. Nei casi in cui lo stesso esame possa essere effettuato su strumenti con principi analitici differenti (può essere il caso dei laboratori decentrati o dislocati in ospedali differenti ma afferenti alla stessa direzione), garantire la comparabilità dei risultati è più problematico, così come è più indaginosa la gestione dell'applicazione delle procedure di valutazione.

Lo scopo di questo lavoro è descrivere il flusso operativo generale adottato dall'Unità Operativa Complessa Medicina di Laboratorio dell'Azienda Ospedale-Università di Padova per garantire la comparabilità dei risultati relativi ad esami che vengono eseguiti su più di un sistema analitico.

METODI

La metodologia utilizzata per definire le modalità operative da adottare per garantire la comparabilità dei risultati ottenuti su sistemi analitici diversi ha previsto le seguenti fasi operative:

- valutazione dei requisiti richiesti dalla norma ISO 15189:2012 dei documenti di riferimento e delle pubblicazioni disponibili sulla tematica in oggetto;
- definizione del flusso operativo;
- identificazione della tipologia di esami da sottoporre alla valutazione della comparabilità (metodi quantitativi e qualitativi);
- sperimentazione della procedura operativa.

Per le analisi statistiche, in particolare per il grafico di Bland Altman e la regressione di Passing Bablok, è stato usato il software MedCalc versione 18.2.1 (MedCalc Software, v 18.2.1, Ostend, Belgium). La linearità della risposta tra i due metodi è stata valutata con il test Cumsum, dove un valore di probabilità $p < 0,05$ è stato considerato come indicativo di deviazione dalla linearità. L'esame parametrico *t* di Student per dati appaiati è stato utilizzato per valutare la presenza di un bias statisticamente significativo, considerando un valore di probabilità $p < 0,05$ come significativo. Come bias si intende la stima dell'errore sistematico ottenuta dal confronto dei risultati di più sistemi analitici (1).

RISULTATI

Valutazione dei requisiti richiesti dalla norma ISO 15189:2012 e dei documenti di riferimento sulla tematica in oggetto

La norma per l'accreditamento dei laboratori medici, ISO 15189:2012 riporta (punto 5.6.4 *Comparability of examination results*): "There shall be a defined mean of comparing procedures, equipment and methods used and establishing the comparability of results for patient samples throughout the clinically appropriate intervals. This is applicable to the same or different procedures, equipment, different sites, or all of these"(2).

Pertanto, la verifica della comparabilità dei risultati dei pazienti ottenuti su più sistemi analitici, uguali o differenti, impone:

- la definizione di una istruzione operativa interna che descriva criteri e modalità operative da adottare;
- che la valutazione sia effettuata ai livelli di concentrazione dell'analita clinicamente significativi in relazione allo scopo dell'esame;
- la definizione delle modalità di gestione delle situazioni di non comparabilità dei risultati;
- la definizione delle modalità di notifica agli utilizzatori dell'eventuale non comparabilità dei risultati;
- la registrazione dei dati e di tutte le azioni intraprese in seguito all'analisi dei dati ottenuti dalla verifica della comparabilità dei dati.

In letteratura sono presenti due raccomandazioni CLSI: EP09C-ED3:2018 (Measurement Procedure Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples, 3rd Edition) e EP31-A-IR:2012 (Verification of Comparability of Patient Results Within One Health Care System, 1st Edition) (3,4).

Il documento CLSI EP09C-ED3:2018 descrive il disegno e i metodi di analisi da utilizzare per misurare il bias tra sistemi analitici, utilizzando campioni dei pazienti. Questa raccomandazione limita le valutazioni ai soli metodi quantitativi e nel punto 2.2.2.3 definisce che l'ambito di applicazione ai laboratori medici è principalmente la valutazione del bias all'introduzione in routine di una nuova procedura analitica (3). Il documento CLSI EP31-A-IR:2012 fornisce una guida su come verificare la comparabilità dei risultati dei pazienti, ottenuti con metodi quantitativi, su un massimo di 10

sistemi analitici, specificando che al momento dell'introduzione in laboratorio di un nuovo sistema, deve essere utilizzata una metodologia più completa, come quella proposta nella CLSI EP09-ED3:2018 (3,4). Il documento suggerisce anche le procedure da intraprendere in seguito alla non comparabilità dei risultati ed alla valutazione del rischio ad essa associata, ai criteri da adottare per la definizione della frequenza della verifica, delle concentrazioni dei campioni da utilizzare, e dei criteri di accettabilità dei risultati della comparazione.

Definizione del flusso operativo

Per la definizione del flusso operativo si è fatto riferimento oltre che ai due documenti CLSI già citati, ad altre pubblicazioni sulla comparazione dei risultati identificate in letteratura (3-9).

Un punto particolarmente rilevante e affrontato inizialmente nella valutazione della stesura della procedura, che ha richiesto un'analisi approfondita, riguarda l'identificazione delle situazioni che richiedono necessità di valutazione della comparabilità dei risultati. In particolare, abbiamo ritenuto fondamentale implementare la verifica della comparabilità tra i risultati ottenuti su uno strumento di nuova introduzione con quello in uso, prima della sua implementazione nella routine (fase di validazione) (3,5), come pure è importante il monitoraggio della stabilità della comparabilità tra strumentazioni nel tempo (4,9).

Per chiarire questo concetto e facilitare l'applicazione, sulla base anche di quanto definito dalla CLSI EP09C-ED3:2018, la procedura è stata concettualmente suddivisa in due fasi: verifica, e monitoraggio. La prima fa riferimento principalmente (ma non esclusivamente) alla verifica iniziale, eseguita prima dell'introduzione o della sostituzione di un nuovo sistema analitico e a tutte quelle situazioni che hanno evidenziato problemi che mettono in discussione la stabilità del sistema, o quando siano necessari interventi che possono influenzare la stabilità del sistema. I criteri di confronto utilizzati in questa fase sono principalmente statistici e rigorosi. La seconda fase, quella di monitoraggio, dovrebbe essere eseguita periodicamente e solo in seguito alla verifica iniziale, con una tempistica adatta alle esigenze del laboratorio, in relazione alle caratteristiche analitiche del sistema.

Per quanto riguarda la procedura di valutazione, la maggior parte della documentazione consultata prevede l'utilizzo di sistemi statistici, principalmente la regressione lineare secondo i modelli di Passing-Bablok o Deming e il grafico di Bland Altman, allo scopo di rilevare l'assenza di bias proporzionale e di stimarne l'entità, rispettivamente (10,11) o il *range test* come suggerito dal documento CLSI EP31-A-IR (4). I modelli di regressione di Passing-Bablok o Deming e il grafico di Bland Altman presentano il vantaggio di consentire di effettuare la valutazione su un ampio intervallo di misura.

Nel caso di più di due sistemi analitici, sia la verifica sia il monitoraggio sono stati effettuati mediante

l'identificazione di uno strumento di riferimento, verso il quale allineare tutti gli altri.

È da osservare che la valutazione crociata (a due a due) di tutti i sistemi analitici presenti, sperimentata su tre strumenti dell'area ematologia-coagulazione, si è dimostrata una valida procedura alternativa.

La frequenza della verifica e del monitoraggio è stata definita sulla base della stabilità dei sistemi analitici, il carico di lavoro, l'andamento dei risultati di CQI e di VEQ, tenendo in considerazione anche la valutazione dei costi necessari per la realizzazione della procedura.

In accordo a quanto suggerito dai documenti consultati (3-9), il nostro protocollo prevede che la verifica sia sempre effettuata:

- al cambio di strumentazione/sistema analitico;
- in caso di variazione delle procedure analitiche;
- qualora si verificano situazioni che possono far dubitare della stabilità del sistema (ad esempio in caso di ripetute prestazioni non soddisfacenti nella VEQ);
- in presenza di eventi che possono aver inficiato i risultati degli esami;
- in caso di esito negativo del monitoraggio della comparabilità.

Il monitoraggio è effettuato almeno due volte l'anno utilizzando i campioni dei pazienti e, sulla base del volume di richieste dello specifico esame, utilizzando anche i campioni di CQI con tempistica più frequente (mensilmente per elevato volume, almeno al cambio lotto per gli esami a basso volume di richiesta).

Identificazione della tipologia di esami per la verifica della comparabilità dei risultati

Considerando la necessità di definire un flusso operativo che tenesse conto delle differenti tipologie di analisi, è stato necessario individuare un differente percorso operativo sulla base della tipologia della procedura di determinazione (quantitativa o qualitativa).

Determinazioni quantitative

Verifica. La verifica della comparabilità dei risultati, in relazione ai requisiti sopra specificati, viene eseguita mediante una valutazione iniziale tramite il grafico di Bland Altman (considerando come risultato il bias percentuale) su almeno 40 campioni di pazienti, selezionati in modo da coprire tutto l'intervallo di misura clinicamente rilevante, evidenziando inizialmente situazioni di proporzionalità del bias, aiutandosi con la sovrapposizione al grafico Bland Altman della retta di regressione (Figura 1).

Successivamente, solo nel caso di bias proporzionale, o di un bias statisticamente significativo evidenziato dal grafico di Bland Altman, è stata eseguita una valutazione mediante l'analisi di Passing Bablok. In questo caso, si può definire un bias proporzionale quando gli intervalli di confidenza al 95% (95%CI) del coefficiente angolare della regressione non comprendono l'unità, e un bias costante quando i 95%CI

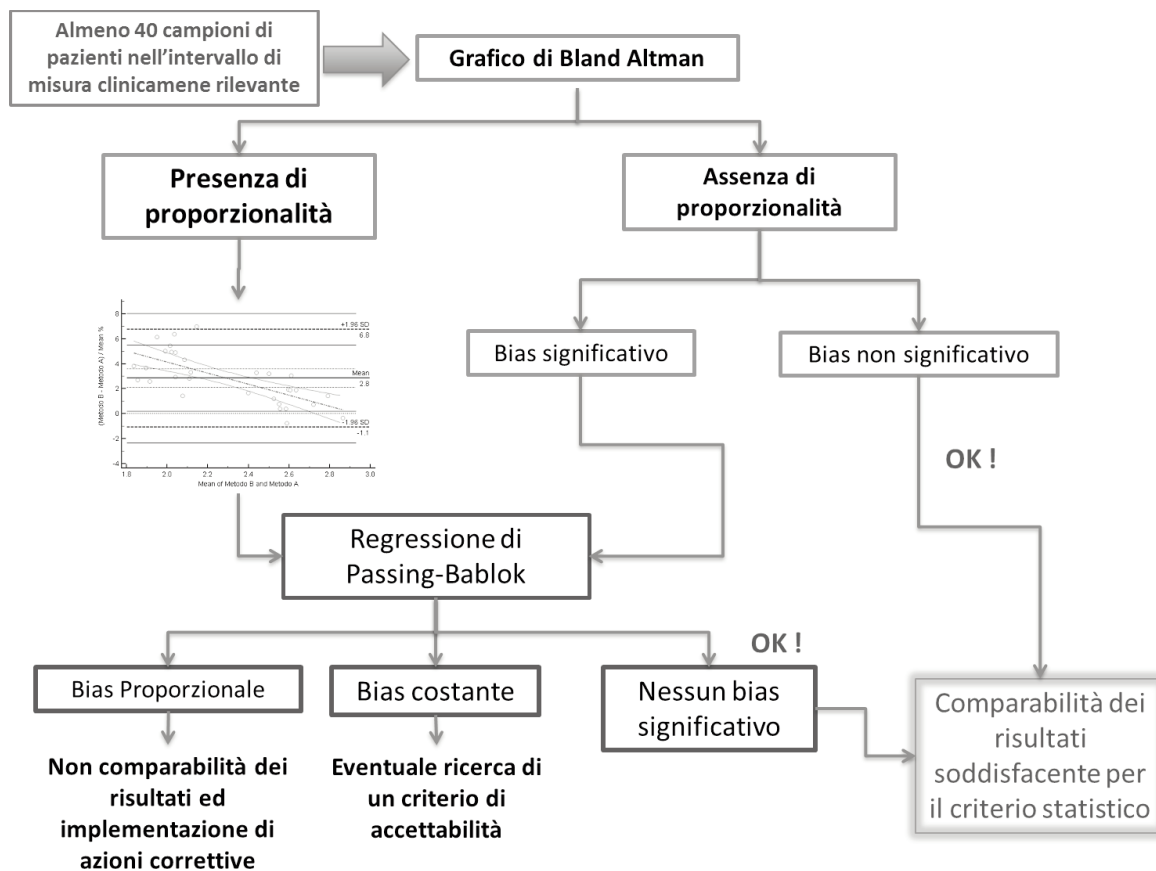


Figura 1

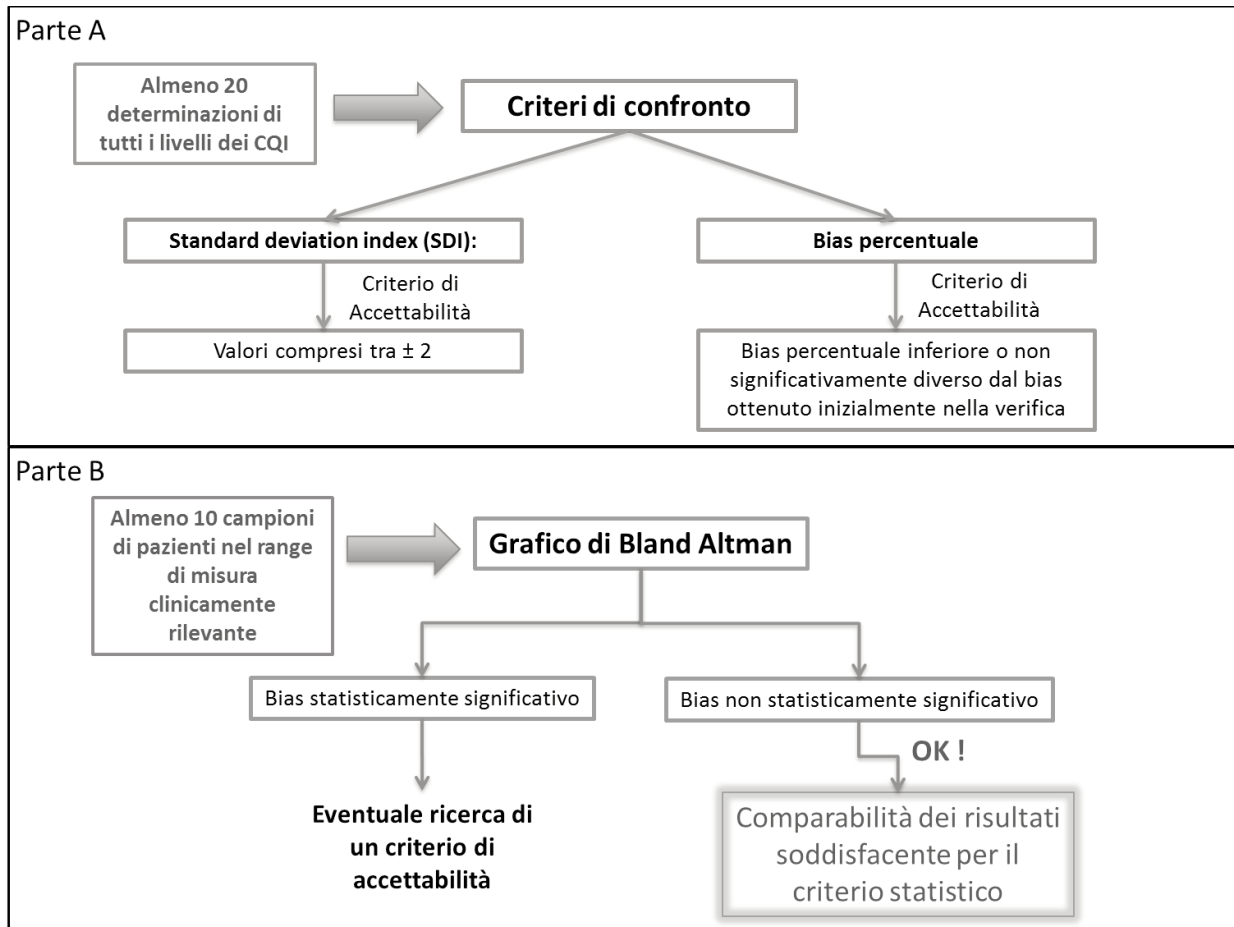
Diagramma di flusso identificato per la verifica della comparabilità dei risultati utilizzando campioni di pazienti, selezionati in modo da coprire l'intervallo di misura clinicamente significativo. Come illustrato, la presenza di un bias proporzionale può essere valutata con la sovrapposizione al grafico Bland Altman della retta di regressione e/o verificando che il coefficiente angolare sia significativamente diverso da zero.

dell'intercetta non comprendono lo zero. Durante l'analisi di Passing Bablok è stata valutata la linearità tramite il test di Cumsum. Nei casi in cui tra due tecnologie differenti si evidenzia una situazione di non linearità dall'analisi di Passing Bablok e dal relativo esame di Cumsum, i metodi sono stati valutati anche con una analisi polinomiale, utilizzando procedure adeguate allo scopo, come quelle suggerite nel documento CLSI EP06-A (12).

Monitoraggio. La comparabilità dei risultati viene valutata utilizzando un numero di 20 campioni, comunque non <10 nel caso di scarso numero di campioni disponibili (ad esempio nel caso di esami rari) purché siano indicativi dell'intervallo di misura clinicamente rilevante. In questo caso, essendo stata già stata esclusa la possibilità di avere un bias proporzionale durante la fase di verifica iniziale, l'analisi di Passing Bablok non risulta necessaria (Figura 2).

Una seconda modalità introdotta per il monitoraggio della comparabilità dei risultati, prevede l'utilizzo dei valori di almeno 20 determinazioni dei livelli disponibili del CQI, eseguite in condizioni stabili del sistema. In questo caso, l'utilizzo dei risultati del CQI è ammesso nel

caso di sistemi analitici gemelli. Questa modalità, considerata la dotazione di strumenti software per la gestione dei risultati del CQI, [in particolare nel nostro laboratorio è utilizzato il sistema Unity Real Time™ ver 2.4.3.002 (Bio-Rad laboratories, Hercules, CA, USA)], risulta di facile utilizzo e permette di tenere sotto controllo con elevata frequenza la comparabilità dei risultati. Utilizzando il sistema Unity Real Time™, l'accettabilità della comparabilità dei risultati è valutata sulla base dell'indice di deviazione standard (*standard deviation index*, SDI), calcolato rispetto al valore medio dei risultati dei CQI dei diversi strumenti. Il criterio di accettabilità adottato nel nostro flusso operativo prevede un SDI compreso tra ± 2 . In alcune circostanze è stato anche utilizzato un bias medio percentuale, che deve risultare inferiore al bias definito inizialmente accettabile per la verifica della comparabilità dei risultati. Tuttavia, quando sono stati utilizzati i campioni di CQI per il monitoraggio della comparabilità dei risultati, è stata comunque programmata una valutazione con almeno 10 campioni di pazienti, seppur con frequenza temporale più dilazionata, e definita sulla base del carico di lavoro, e comunque non inferiore a due volte l'anno (Figura 2).

**Figura 2**

Flusso di lavoro per il monitoraggio della comparabilità dei risultati. Parte A: modalità operativa che utilizza i materiali di controllo di qualità interno (CQI); Parte B: modalità operativa che utilizza i campioni dei pazienti.

Criteri di accettabilità. Una volta definiti gli strumenti necessari a determinare un eventuale scostamento statisticamente significativo tra i sistemi analitici (grafico di Bland Altman e regressione di Passing Bablok), è stato necessario definire gli eventuali criteri di accettabilità per il bias identificato (13-16). Da un esame della letteratura, sono stati identificati i seguenti tre criteri utilizzabili allo scopo di definire il bias identificato come accettabile: criterio clinico (in base alle linee guida e raccomandazioni di società scientifiche) (13-15); criterio della variabilità biologica [il bias percentuale calcolato deve essere inferiore a 0,33 moltiplicato il coefficiente di variazione intra individuale (CVI) ricavato dalle fonti esistenti sulla variabilità biologica] (14-20); stato dell'arte delle prestazioni relative al sistema diagnostico in uso (14, 15).

Esempi di applicazione. Nella Figura 3 è riportato un esempio della verifica della comparabilità dei risultati per la determinazione della troponina T durante un cambio di metodo sul sistema analitico Roche Cobas 6000, e601 (Roche Diagnostics, Rotkreuz, Switzerland) da troponina T hs a troponina T hs STAT. In questo caso, il grafico di

Bland Altman non evidenzia né un bias statisticamente significativo ($p=0,0817$) né la presenza di una tendenza di proporzionalità, come confermato successivamente dall'analisi di Passing Bablok (95%CI del coefficiente angolare: 0,9898-1,0145; 95%CI dell'intercetta: -0,6091-0,09102).

Nella Figura 4 è rappresentato un esempio di monitoraggio della comparabilità dei risultati del calcio tra i due sistemi analitici Roche Cobas e Abbott Architect (Abbott Diagnostics, Lake Forest, IL, U.S. In questo caso il bias ottenuto (-0,6%), benché statisticamente significativo ($p < 0,01$), è stato valutato come accettabile adottando il criterio della variabilità biologica ($0,33 \times CVI = 0,33 \times 2,1 = 0,69\%$).

Determinazioni qualitative

Verifica. In analogia con la verifica dei metodi quantitativi, la verifica della comparabilità per i metodi qualitativi ha incluso la valutazione di almeno 40 campioni di pazienti. La procedura adottata è quella identificata nel documento CLSI EP12-A2 (21). Nella selezione dei campioni particolare attenzione è stata

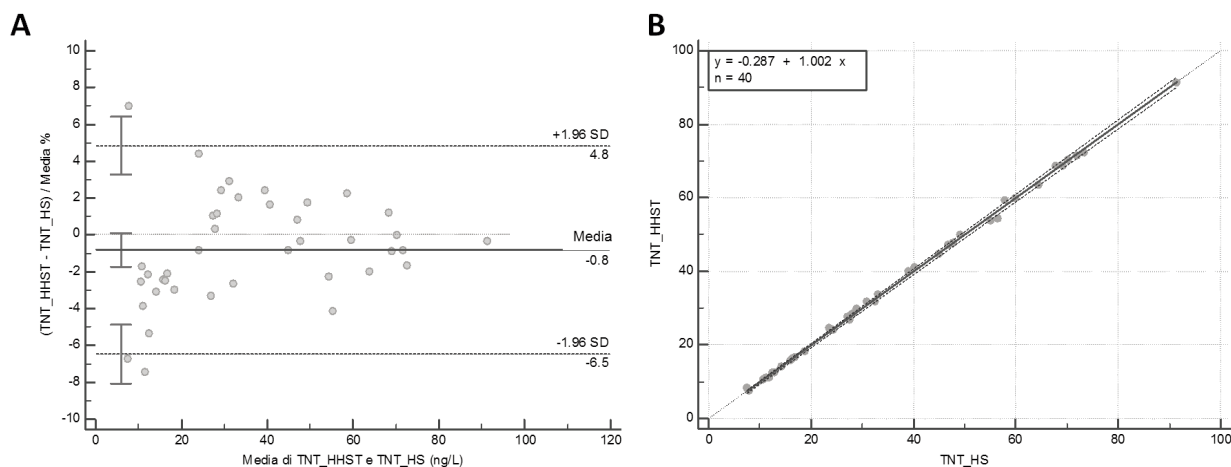


Figura 3

Grafico di Bland Altman (A) e di Passing Bablok (B) ottenuti confrontando i risultati per il metodo troponina Ths in dismissione (TNT_HS) (Roche Cobas 6000, e601) e il metodo troponina ThsSTAT di nuova introduzione (TNT_HHST) (Roche Cobas 6000, e601).

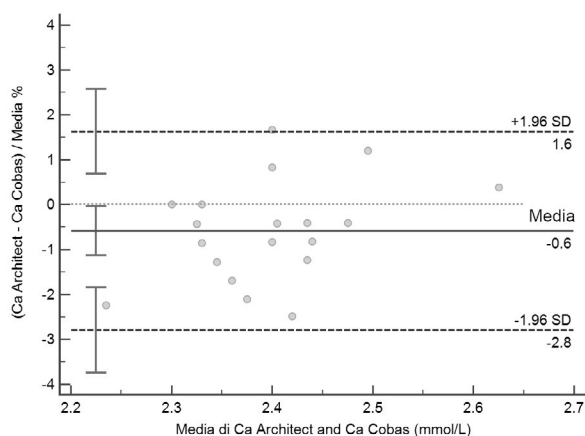


Figura 4

Grafico di Bland Altman ottenuto confrontando i risultati della determinazione del calcio (Ca) per i metodi Abbott Architect c8000 e Roche Cobas 6000, e601 su dieci determinazioni in campioni di pazienti.

prestata alla tipologia dei campioni: almeno 10 campioni positivi, nel caso di procedure d'esame ad esito prevalentemente negativo, o almeno 10 campioni negativi per le procedure d'esame ad esito prevalentemente positivo. Successivamente si è proceduto al calcolo della percentuale complessiva di concordanza, sommando il numero di campioni positivi con entrambi i metodi con il numero di campioni negativi con entrambi i metodi, dividendo per il numero totale di campioni e infine moltiplicando per cento (21).

Monitoraggio. Il monitoraggio della comparabilità è stato effettuato utilizzando 20 campioni di pazienti, o comunque non meno di 10 campioni nel caso di scarso numero di campioni disponibili. Anche in questo caso, la selezione dei campioni ha incluso almeno 2 campioni positivi nel caso di procedure d'esame ad esito prevalentemente negativo, o negativi per procedure d'esame ad esito prevalentemente positivo. Nei casi in

cui non siano disponibili almeno 2 campioni di pazienti positivi o negativi, sono stati utilizzati i materiali di CQI.

Criteria di accettabilità. Il grado di concordanza da considerare soddisfacente per definire una effettiva concordanza dei risultati è del 100% sia nel caso della verifica sia del monitoraggio.

Esempi di applicazione. Un esempio illustrativo è quello del monitoraggio dell'allineamento delle due strumentazioni ABI PRISM 3130 Genetic Analyzer (Applied Biosystem, CA, USA) per l'analisi della genetica del gene *MTHFR*, polimorfismo 677C-T. In questo caso sono stati determinate le varianti alleliche in 23 soggetti sui due strumenti, con differente configurazione analitica. Per entrambi gli strumenti, i risultati dimostrano: 10 omozigoti *wild type* (C/C), 9 eterozigoti (C/T) e 4 omozigoti mutati (T/T), con una concordanza complessiva del 100%.

Sperimentazione della procedura operativa

La procedura descritta è stata applicata a 151 esami eseguiti in regime di routine di cui 130 eseguiti su sistemi analitici con tecnologia uguale (strumenti gemelli) e 21 con tecnologia differente. Complessivamente, 128 esami erano eseguiti con metodologia quantitativa e 23 con metodologia qualitativa.

DISCUSSIONE

I dati ottenuti dimostrano che la procedura operativa descritta è applicabile ad un elevato numero di esami, soddisfacendo così le esigenze di verifica della comparabilità dei risultati per tutti gli esami per i quali questa si rende necessaria. Infatti, tutti gli esami eseguiti su più di uno strumento/sistema analitico possono essere tenuti sotto controllo con le modalità operative riportate. Le maggiori problematiche riscontrate dall'applicazione della procedura sono state principalmente la selezione di campioni idonei a coprire un ampio intervallo di misura per più di un analita e le difficoltà organizzative per effettuare, contestualmente e nei tempi di stabilità degli analiti, la determinazione dei campioni su strumentazioni dislocate in sedi diverse.

La definizione di una procedura operativa, conforme ai requisiti della norma di accreditamento ISO 15189:2012, e ai documenti scientifici emessi da autorevoli organizzazioni, risulta necessaria per stimolare i laboratori all'applicazione di modalità operative che garantiscano l'affidabilità dei risultati a beneficio del paziente.

Le modalità operative proposte in questo lavoro, rappresentando l'esperienza di un laboratorio e contestualizzate nella specifica organizzazione, hanno lo scopo di stimolare la discussione nel mondo dei professionisti ed incoraggiare esperienze e contributi di altri laboratori. Il fine ultimo è contribuire alla realizzazione di un documento di consenso che possa essere applicato in realtà diverse per obiettivi ed organizzazione. Inoltre, il flusso operativo proposto rappresenta solo la prima fase del percorso che deve essere completato con la descrizione delle necessarie azioni da intraprendere nel caso non sia possibile raggiungere la comparabilità dei risultati.

CONCLUSIONE

Il nucleo di un sistema di gestione per la qualità, conforme a requisiti di accreditamento, è rappresentato dalla consapevolezza dei professionisti di laboratorio della necessità di fornire evidenza che tutte le modalità operative adottate rispettino quanto indicato dalla buona pratica di laboratorio con il fine ultimo di portare beneficio al paziente. La definizione di documenti di consenso e/o linee guida emesse da società scientifiche rappresenta uno strumento efficace per armonizzare le pratiche nel rispetto di alti livelli di qualità e per garantirne l'applicazione.

CONFLITTO DI INTERESSI

Nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. Joint Committee for Guides in Metrology (JCGM) 200:2012. International vocabulary of metrology – Basic and general concepts and associated terms (VIM), 3rd edition 2008 version with minor corrections.
2. ISO15189:2012 Medical laboratories. Particular requirements for quality and competence, International Organization for Standardization, 2012.
3. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Measurement procedure comparison and bias estimation using patient samples. 3rd edition. CLSI EP09c. CLSI: Wayne, PA, 2018.
4. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Verification of comparability of patient results within one health care system. CLSI EP31-A-IR. CLSI: Wayne, PA, 2012.
5. Vidali M, Tronchin M, Dittadi R. Protocollo per la comparazione di due metodi analitici di laboratorio. *Biochim Clin* 2016;40:129-42.
6. Goossens K, Van Uytendange K, Thienpont LM. Trueness and comparability assessment of widely used assays for 5 common enzymes and 3 electrolytes. *Clin Chim Acta* 2015;442:44-5.
7. Ichihara K, Ozarda Y, Klee G, et al. Utility of a panel of sera for the alignment of test results in the worldwide multicenter study on reference values. *Clin Chem Lab Med* 2013;51:1007-25.
8. Koerbin G, Tate JR, Ryan J, et al. Bias Assessment of general chemistry analytes using commutable samples. *Clin Biochem Rev* 2014;35:203-11.
9. Calleja J. Parallel processing and maintaining adequate alignment between instruments and methods. *Clin Biochem Rev* 2008;29:S71-7.
10. Bland JM, Altman DG. Measuring agreement in method comparison studies. *Stat Methods Med Res* 1999;8:135-60.
11. Passing H, Bablok. A new biometrical procedure for testing the equality of measurements from two different analytical methods. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part I. *J Clin Chem Clin Biochem* 1983;21:709-20.
12. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Evaluation of the linearity of quantitative measurement procedures: a statistical approach, CLSI EP06-A. 1st ed. 2003. CLSI: Wayne, PA, 2012.
13. Horvath AR, Bossuyt PMM, Sandberg S, et al. Setting analytical performance specifications based on outcome studies – is it possible? *Clin Chem Lab Med* 2015;53:841-8.
14. Ceriotti F, Fernandez-Calle P, Klee GG, et al. Criteria for assigning laboratory measurands to models for analytical performance specifications defined in the 1st EFLM Strategic Conference. *Clin Chem Lab Med* 2017;55:189-94.
15. Sandberg S, Fraser CG, Horvath AR, et al. Defining analytical performance specifications: Consensus Statement from the 1st Strategic Conference of the European Federation of Clin Chem and Lab Med. *Clin Chem Lab Med* 2015;53:833-5.
16. Petersen PH, Fraser CG, Westgard JO, et al. Analytical goal-setting for monitoring patients when two analytical

- methods are used. Clin Chem 1992;38:2256-60.
17. Carobene A, Røraas T, Sølviik UØ, et al. Biological Variation Estimates Obtained from 91 Healthy Study Participants for 9 Enzymes in Serum. Clin Chem 2017;63:1141-50.
 18. Carobene A, Marino I, Coşkun A, et al. The EuBIVAS Project: Within- and Between-Subject Biological Variation Data for Serum Creatinine Using Enzymatic and Alkaline Picrate Methods and Implications for Monitoring. Clin Chem 2017;63:1527-36.
 19. Aarsand AK, Díaz-Garzón J, Fernandez-Calle P, et al. The EuBIVAS: Within- and Between-Subject Biological Variation Data for Electrolytes, Lipids, Urea, Uric Acid, Total Protein, Total Bilirubin, Direct Bilirubin, and Glucose. Clin Chem 2018;64:1380-93.
 20. <https://www.westgard.com/biodatabase1.htm> (ultimo accesso Gennaio 2019).
 21. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). User Protocol for Evaluation of Qualitative Test Performance; Approved Guideline-Second Edition. CLSI EP12-A2. CLSI:Wayne, PA, 2008.