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

Ferruccio Ceriotti[1], Sandra Secchiero[2], Laura Sciacovelli[2], Martina Zaninotto[3], Lorena Zardo[2], Mario Plebani[2,3]
[1]Diagnostica e Ricerca San Raffaele, Istituto Scientifico Universitario San Raffaele, Milano
[2]Centro di Ricerca Biomedica, Regione Veneto, Azienda Ospedaliera-Università di Padova
[3]Dipartimento di Medicina di Laboratorio, Azienda Ospedaliera-Università di Padova

ABSTRACT

Guidelines for External Quality Assessment Scheme organization. This document describes a model for EQAS organization based on the following principles: 1) education, i.e. EQAS should be intended more for quality improvement than for surveillance of laboratory proficiency, even if they should require corrective actions in case of poor performance, 2) organization by a third party, independent of manufacturers producing reagents or analytical systems and operating according to the ISO 17043 standard, and 3) use of commutable materials to provide information on the trueness of measurements. Optimal characteristics, structure, and organization EQAS shall have to be recognised by SIBioC are described. Special schemes for pre- and post-analytical phases are also considered.

INTRODUZIONE

La definizione più appropriata di VEQ ["External Quality Assessment" (EQA)] è forse quella fornita da 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 mediante 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 e 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 soddisfino 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: poiché non sono previste sanzioni legate a risultati non soddisfacenti, i campioni di controllo possono, anzi devono, essere trattati allo stesso modo dei campioni dei pazienti. Per questo motivo nei programmi di tipo educativo si adottano, generalmente, 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 e 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 approcci. Infatti, se il fine ultimo è quello di garantire ai cittadini la qualità delle prestazioni dei laboratori e 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

Corrispondenza a: Ferruccio Ceriotti, Diagnostica e Ricerca San Raffaele, Istituto Scientifico Universitario San Raffaele, Via Olgettina 60, 20132 Milano. Tel. 0226432282, Fax 0226432640, E-mail ceriotti.ferruccio@hsr.it

Ricevuto: 20.12.2010 Accettato: 21.12.2010

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 e 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 e 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 anche dal punto di vista economico nell'acquisizione dei programmi di VEQ alla stessa stregua della scelta di strumenti e sistemi diagnostici. 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, ciò potrebbe perpetuare la visione della VEQ come attività obbligatoria e non come 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 [ad es., "Clinical Pathology Accreditation" (CPA)], allo standard internazionale ISO 15189:2007 (4). Gli elementi di base sui quali si fonda questo 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 e 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 in lotti di quantità appropriate. Possibilità di acquisire i materiali da ditte e aziende del settore diagnostico (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 di VEQ per offrire ai laboratori un pannello di analiti 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 prestazione 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, 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 (2, 5-7),
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.

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 VEQ deve soddisfare per essere qualificato e riconosciuto dalle società scientifiche del settore, in particolare dalla 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.

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 e 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, il Gruppo VEQ dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, l'Istituto di Fisiologia Clinica del Consiglio Nazionale delle Ricerche (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.

OBIETTIVI E PROVE DI EFFICACIA DELLA VEQ

La VEQ deve essere finalizzata a promuovere e supportare il miglioramento delle prestazione 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 riferibilità 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 CQI 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 esame 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 previsti opportuni programmi di VEQ anche 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 erroneo,
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 e a utilizzare procedimenti analitici intrinsecamente sicuri, attraverso ridondanza di operazioni e uso di controlli interni in tutte le fasi operative, e a partecipare a schemi di VEQ, sia relativi ad aspetti metodologici generali (estrazione, quantificazione acidi nucleici, amplificazione, sequenziamento, ecc.) che alla capacità di identificare specifiche patologie.

LEGISLAZIONE

Il Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri (D.P.C.M.) del 10 febbraio 1984 è il primo a prevedere un articolo (art. 15) sulla VEQ 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- e 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 CNR. Tale D.P.C.M. sottolineava inoltre che l'Istituto Superiore di Sanità e il CNR, 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, in

taluni casi (ad es., regione Veneto) istituendo 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 accreditamento, qualità e autorizzazione all'esercizio delle attività sanitarie da parte delle strutture pubbliche e private. In particolare, il DPR del 14 gennaio 1997 n.37 sancisce che "il laboratorio deve svolgere programmi di CQI e partecipare a programmi di VEQ 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 14 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 VEQ è citata come uno dei dieci principi generali cui ispirarsi: "è elemento essenziale per permettere ai laboratori di valutare l'affidabilità dei risultati e assumere decisioni basate sulle evidenze" (12).

"NETWORK" DI PROGRAMMI DI VEQ

In Italia, al contrario di altri Paesi Europei (Regno Unito, Olanda, Belgio), 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 al DPR 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) e i cui programmi non sono accessibili a laboratori fuori regione. Pertanto, a più di 12 anni dall'entrata in vigore del suddetto DPR ci si è resi conto che la regionalizzazione dei programmi di VEQ, anziché favorire, può ostacolare la valutazione oggettiva e affidabile di risultati in molti settori, soprattutto per tipologie di esami poco diffuse. 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 e 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 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 (12).

ORGANIZZAZIONE DEI PROGRAMMI DI VEQ

La pianificazione e 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 e oggettivo, così come l'informazione, la formazione e la consulenza ai laboratori partecipanti per l'adeguato utilizzo delle informazioni fornite, richiedono un appropriato ente organizzatore.

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.

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 (Istituto Superiore di Sanità, 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 e informatici e numero di personale idoneo e adeguato allo svolgimento delle attività programmate. Deve inoltre garantire lo svolgimento di tutte le attività amministrative necessarie. Infine, dovrebbe avere un sistema di gestione della qualità conforme a requisiti specifici.

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 e 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 stesso 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.

Formazione e 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 e addestramento devono essere individuate e programmate tenendo conto degli obiettivi strategici e annuali, delle variazioni organizzative, dell'introduzione di nuove tecnologie e 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.

Valutazione

Periodicamente (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 e 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.

Comitato direttivo

Il comitato direttivo deve essere costituito da esperti nelle aree di pertinenza degli schemi di VEQ gestiti dall'ente, indicati dalle società scientifiche del settore, e 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.

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.).

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 e 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.

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 (ad es., deve essere previsto un "back-up" automatico

giornaliero) e a prevenire qualsiasi accesso non autorizzato agli stessi.

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 e 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 e interpretazione, identificati per tipologia, data e revisione del documento,
- garantire la corretta comunicazione con la parte "web" per tutta la fase di pubblicazione 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.

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 e 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 coinvolte nel processo (ad es., ditte produttrici dei sistemi diagnostici) 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 o 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.

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 a 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 (ad 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.

CARATTERISTICHE DEGLI SCHEMI DI VEQ

Organizzazione degli schemi

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 l'attuale stato dell'arte

prevede la presenza contemporanea di metodi caratterizzati da diversa sensibilità analitica, 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.

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 "Trattamento statistico dei dati").

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 valutazione 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. 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 e 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 e il numero di campioni da distribuire[1]. 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.

Documentazione per i partecipanti

L'ente organizzatore deve fornire al partecipante istruzioni dettagliate sullo svolgimento dello specifico schema al quale ha aderito. Le seguenti istruzioni devono necessariamente accompagnare i materiali di controllo:
- istruzioni relative alla conservazione e al trattamento dei campioni,
- 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 e-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 esame, 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.

Materiali di controllo

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

[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 CQI, ma deve integrarle; non è quindi consigliabile un numero troppo elevato di esercizi.

CQI. I campioni di controllo devono rispondere a requisisti 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]" (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 gli esami 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) a causa di problemi etici, eccessivi costi di produzione, difficoltà gestionali e perché per alcuni materiali come il siero, senza alcun arricchimento con componenti esogeni, è impossibile coprire un ampio intervallo 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.

Selezione dei materiali

L'ente organizzatore deve documentare i seguenti criteri su cui ha basato la scelta dei materiali utilizzati:

- 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 disponibili (liquidi, liofili o altro),
- pannello di analiti,
- numero di livelli di concentrazione,
- ambito di concentrazione coperto,
- costi.

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 l'intervallo analitico della maggior parte dei sistemi diagnostici commerciali. La quantità di materiale per flacone dovrà essere sufficiente per la determinazione dell'intero pannello analitico, tenendo conto del fatto che un'aliquota aggiuntiva 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 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 per 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 attività di laboratorio quotidiana.

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 di riferimento indipendenti e con diverse metodologie scelte tra quelle maggiormente disponibili nei centri partecipanti.

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 stesso (qualora abbia la struttura adatta per la conservazione e il confezionamento del materiale, e 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 e un'adeguata consegna del materiale (temperatura controllata o in ghiaccio, se necessario) ai laboratori. Infine, necessita prevedere spedizioni aggiuntive in forma gratuita ogni qualvolta si verifichi una perdita o danneggiamento di materiale.

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 ora 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), è opportuno prevedere, almeno una volta all'anno o all'interno di un ciclo, l'invio dei risultati tramite un vero referto di laboratorio, dal quale è possibile evincere le informazioni precedentemente ricordate (vedi paragrafo "Indagini sulla fase post-analitica"). 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 dalle seguenti 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 (ad es., per misure quantitative, valori inferiori al limite di rivelabilità 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 (ad 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.

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 e i criteri di elaborazione utilizzati e descrivere le ragioni della scelta.

Criteri di elaborazione per risultati quantitativi

Per risultati quantitativi si intendono tutte determinazioni di concentrazioni, attività, percentuali, ecc. 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 loro validità deve essere verificata. Il documento ISO 13528:2005 presenta indicazioni su come ottenere una media e una DS "robuste" (14).

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 DS robusta relativa) è ≤ all'errore totale (ET) 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.

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 pratica 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

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

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 prestazioni[3].

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 e il partecipante deve poter facilmente riconoscere il gruppo a cui appartiene.

Criteri di esclusione dei dati 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.

Definizione dei valori bersaglio. Per tutti quegli analiti per i quali esiste un sistema di riferimento e 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).

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 si tratti di 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.

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 a 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.

Modalità di valutazione delle prestazioni analitiche

Il parametro per la valutazione dello scostamento del valore fornito dal laboratorio dal valore atteso è l'ET e 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 correggendoli eventualmente in base allo stato dell'arte (15). 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'ET. Lo stato dell'arte, in termini di CV interlaboratorio, è influenzato da:

- numerosità dei partecipanti,
- distribuzione dei sistemi diagnostici utilizzati,
- criteri 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

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

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.

Per poter promuovere il miglioramento della qualità, un programma di VEQ dovrebbe rivedere periodicamente i limiti di accettabilità, che, se troppo stretti rispetto allo stato dell'arte e di conseguenza con un numero di prestazioni non accettabili molto elevato, potrebbero 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.

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 verifichi il perpetuarsi di PNA per 3 esercizi consecutivi, è consigliabile evidenziare il problema con specifica comunicazione.

Periodicamente il coordinatore dello schema deve effettuare un'analisi delle percentuale 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.).

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 (ad es., punteggio relativo alle prestazioni di una singola analisi come lo "z-score"), grafici (ad es., diagramma di Youden, "error bars") o commenti (ad 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, come:

- 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 commenti interpretativi, il rapporto dovrà riportare la valutazione dell'associazione clinica o della diagnosi fornita dal partecipante e 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 e un commento sull'andamento delle stesse.

Assistenza ai partecipanti

I coordinatori dei programmi e 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 nei 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 a 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.

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 e 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 a uno specifico argomento.

Implementazione di un nuovo schema

La pianificazione e 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 e implementazione di un nuovo schema dovrebbe prevedere un'indagine conoscitiva (ad es., 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 stesso.

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 prestazione dei sistemi diagnostici, eventuali problematiche legate ai materiali di controllo utilizzati, le informazioni da inserire nella reportistica da fornire al partecipante e 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).

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 CPA del Regno Unito.

PROGRAMMI DI VEQ "SPECIALI"

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 e alla appropriata reazione a questa informazione"), il laboratorio deve assumersi la responsabilità dell'intero ciclo, dalla richiesta dell'esame da parte del clinico al riconoscimento del significato del risultato refertato nella gestione del paziente. La VEQ pertanto deve anche coprire aspetti che riguardano le altre fasi del processo. E' quindi opportuno che l'ente organizzatore effettui valutazioni specifiche su aspetti relativi alle fasi pre- e post-analitiche, mediante schemi di VEQ o indagini specifiche.

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, possibilmente in collaborazione con il Gruppo di Studio Intersocietario SIBioC-SIMeL-CISMEL sulla Variabilità extra-analitica del dato di laboratorio.

Indagini sulla fase post-analitica

La produzione e il rilascio del referto di laboratorio

rappresenta una fase cruciale delle procedure post-analitiche e 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 la valutazione del 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 stesso.

Schemi di VEQ per lo studio degli intervalli di riferimento e/o dei livelli decisionali

Una fonte ben riconosciuta di problemi post-analitici è la variabilità interlaboratorio e l'inaccurattezza degli intervalli di riferimento. La verifica dell'appropriatezza degli intervalli di riferimento/livelli decisionali adottati dai laboratori deve pertanto rientrare tra gli scopi di un programma di VEQ. L'ente organizzatore può valutare gli intervalli di riferimento/livelli decisionali dichiarati dai partecipanti chiedendo queste informazioni ad ogni esercizio, congiuntamente ai risultati dei campioni di controllo, o predisponendo esercizi specifici per lo studio degli stessi.

Deve essere predisposta un'opportuna reportistica che metta in relazione il risultato del laboratorio con il proprio intervallo di riferimento/livello decisionale 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 gli intervalli di riferimento/livelli decisionali si discostano notevolmente da quelli degli altri partecipanti, a volte in maniera tale da fornire un'informazione clinica scorretta, ha il compito di verificare la correttezza dell'intervallo di riferimento/livello decisionale riportato, di risalire alla fonte di origine ed eventualmente di sostituirlo con uno più congruente.

Schemi di VEQ per casi clinici o per 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 a un paziente con una particolare patologia (renale, cardiaca, epatica, ecc.).

Anche in questi esercizi può essere valutata la prestazione del laboratorio (in termini di informazione clinica) con un giudizio (ad 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 su esami più appropriati per la sua diagnosi e/o monitoraggio.

Ci sono sempre maggiori 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 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 gli esami 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 con la 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 (ad es., tempo di risposta, struttura del referto, tipo di comunicazione).

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. ISO 17043: 2008. Conformity assessment – General requirements for proficiency testing. Geneva: ISO, 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. Geneva: ISO, 2007.
5. ISO/IEC Guide 43-1: 1997. Proficiency testing by interlaboratory comparison – Part 1. Development and operation of proficiency testing schemes. Geneva: ISO, 2nd 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: ISO, 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 (coordinatore). Requisiti minimi dei programmi di VEQ. Biochim Clin 2001;25:463-5.
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. JCGM 200: 2008. International Vocabulary of Metrology — Basic and general concepts and associated terms (VIM), 3rd ed., 2008.
14. ISO 13528: 2005. Statistical methods for use in proficiency testing by interlaboratory comparisons. Geneva: 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 I

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 e, in particolare, si faccia 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 a 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), che sono i diretti responsabili dell'esito di una seduta analitica. Tuttavia, gli errori dovuti a fattori permanenti (riferibilità dei calibratori, principo del metodo, implementazione) non possono essere individuati per mezzo del solo CQI senza l'aiuto di programmi di VEQ 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 alla 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 INTERLABORATORIO

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 e utilizzati nelle pratiche di CQI. In tal senso, non rispondono al requisito di “anonimato” richiesto ai materiali utilizzati nella VEQ/PT;
b) i programmi sono interamente gestiti da aziende. 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 II

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 a indagare le possibili cause e a 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 “Clinical and Laboratory Standard Institute” 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),
- errore di trasmissione (trascrizione o inserimento) dei risultati all'ente organizzatore dello schema (ad 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),
- problema metodologico (limiti di sensibilità o di linearità del metodo, prestazioni insoddisfacenti);
- problema connesso al CQI (ad es., CQI 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 e 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 e 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 a 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 e 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.

ALTRE FONTI BIBLIOGRAFICHE

Legislazione

- D.L. 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.
- 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.
- 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 Assessement.
- US Department 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.
- 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

- Büttner J, Both R, Boutwell JH, et al. Capitolo V. Controllo di qualità esterno. Biochim Clin 1992;16:447-54.
- 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.
- Protocollo della valutazione esterna di qualità (Protocollo VEQ). Conferenza Europea degli Organizzatori della Valutazione Esterna di Qualità (ECEQAO). News bulletin of the World Association of Societies of Pathology (Anatomic and Clinical) Med Lab 1995;3:93-8.
- 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.
- Wilding P. Fundamentals for external quality assessment (EQA). IFCC, 1996.
- Hill P, Uldall A, Wilding P. Fundamentals in external quality assessment (EQA). Guidelines on improving analytical quality by esta-

blishing and managing EQA schemes. Examples from basic clinical chemistry using limited resources. IFCC, 1996.
- Jansen RTP, Blaton V, Burnett D, et al. European Communities Confederation of Clinical Chemistry: Essential criteria for quality systems of medical laboratories. Eur J Clin Chem Clin Biochem 1997;35:123-32.
- England JM, Rowan RM, van Assenddelft OW, et al. Guidelines for organisation and management of external quality assessment using proficiency testing. Int J Hematol 1998;68:45-52.
- Mazziotta D, Harel D, Schumann G, et al. Guidelines for the requirement for the competence of EQAP organizers in medical laboratories. IFCC/EMD/C-AQ, 2003.
- Clinical Pathology Accreditation (UK) Ltd. Standards for EQA schemes in Laboratory Medicine. Version 4.02, December 2004.
- CLSI document GP27-A2. Using proficiency testing to improve the clinical laboratory; Approved guideline – 2nd ed. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2007.
- CLSI document GP29-A2. Assessing of laboratory tests when proficiency testing is not available; Approved guideline – 2nd ed. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2009.
- EQALM (European Committee for External Quality Assurance Programmes in Laboratory Medicine). EQA Bodies (www.eqalm.org/EQAlinks.htm).
- Libeer JC, Baadenhuijsen H, Fraser CG, et al. 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.
- Middle JG, Libeer JC, Malakhov V, et al. 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.
- Cembrowski GS, Carey RN. Adding value to proficiency testing programs. Clin Chem 2000;46:7-8.
- Libeer JC. Role of external quality assurance schemes in assessing and improving quality in medical laboratories. Clin Chim Acta 2001;309:173-7.
- Sciacovelli L, Secchiero S, Zardo L, et al. External Quality Assessment Schemes: need for recognised requirements. Clin Chim Acta 2001;309:183-99.
- Rej R. Proficiency testing and external quality assurance: crossing borders and disciplines. Accred Qual Assur 2002;7:335-40.
- Sciacovelli L, Secchiero S. I programmi di assicurazione della qualità per la riduzione del rischio. RIMeL/IJLaM 2006;2:94-101.
- Sciacovelli L, Secchiero S, Zardo L, et al. External Quality Assessment: an effective tool for clinical governance in laboratory medicine. Clin Chem Lab Med 2006;44:740-9.

Origini e diffusione in Italia
- Zucchelli GC, Pilo A, Malvano R, et al. External quality assessment of assays for hormones and tumor markers in Italian laboratories. Ann Ist Super Sanita 1991;27:479-86.
- Pizzocolo G, Malvano R, Pilloton E, et al. Immunoassay external quality assessment in Italy: HbsAg and anti-HBs tests. Ann Ist Super Sanità 1991;27:487-93.
- Borsotti M, Valenza T. External quality assessment in therapeutic drug monitoring: an Italian experience. Ann Ist Super Sanità 1991;27:517-21.
- Zucchelli GC, Ferdeghini M, Pilo A, et al. External quality assurance of the carcinoembryonic antigen (CEA) assay: main findings in six years' experience. Int J Biol Markers 1992;7:154-9.
- 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.
- Hamlin WB. The history of evaluation criteria for CAP surveys. Clin Chem 1993;39:1456-60.
- Libeer JC. External Quality Assessment in clinical laboratories. European perspectives: today and tomorrow. University of Antwerp. PhD thesis, 1993.
- Besozzi M. Indagine conoscitiva sui programmi regionali di valutazione esterna di qualità in Italia. Biochim Clin 1994;18:780-5.
- 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.
- Buratta A, Carreri V, Franzini C. Valutazione esterna della qualità in chimica clinica della regione Lombardia: risultati del primo semestre 1994. Biochim Clin 1995;19:35-44.
- Menditto A, Patriarca M, Chiodo F, et al. The Italian external quality assessment scheme for trace element analysis in body fluids. Ann Ist Super Sanità 1996;32:261-70.
- 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.
- Giavarina D, Soffiati G. Valutazione Esterna di Qualità: esperienza con il programma del College of American Pathologists. Riv Med Lab-JLM 2000;1:41-5.
- Guder WG, Boisson RC, Fogazzi G, et al. External quality assessment of urine analysis in Europe. Results of a round table discussion during the symposium 'From uroscopy to molecular analysis', Seeon, Germany, September 18-20, 1999. Clin Chim Acta 2000;297:275-84.
- Franzini C, Secchiero S, Zucchelli GC. Programmi di Valutazione Esterna di Qualità (VEQ) in Italia. Biochim Clin 2001;25:395-9.
- 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;17:201-14.
- Cassani M, Giuliani L, Amigoni M, et al. Experience with external quality assessment of drugs of abuse testing in the Lombardy region in Italy. Clin Chem Lab Med 2002;40:156-64.
- Marubini E, Verderio P, Raggi CC, et al. 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;19:141-6.
- Zaninotto M, Sciacovelli L, Pagani F, et al. External quality assessment for biochemical markers of myocardial damage: an Italian experience. Clin Chem Lab Med 2004;42:1434-41.
- Paleari R, Giambona A, Cannata M, et al. IFCC Working Group Standardization of HbA_2. External quality assessment of hemoglobin A_2 measurement: data from an Italian pilot study with fresh whole blood samples and commercial HPLC systems. Clin Chem Lab Med 2007;45:88-92.

- Verderio P, Dittadi R, Marubini E, et al. 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;45:1244-50.
- Tripodi A, Chantarangkul V. Performance of quantitative D-dimer methods: results of the Italian external quality assessment scheme. J Thromb Haemost 2007;5:184-5.
- Florida G, Falbo V, Censi F, et al. The Italian External Quality Assessment in classical cytogenetics: four years of activity. Community Genet 2008;11:295-303.
- Plebani M, Sanzari MC, Zardo L. Quality control in coagulation testing. Semin Thromb Hemost 2008;34:642-6.

Materiali di controllo

- Ferrero CA, Carobene A, Ceriotti F, et al. Behaviour of frozen serum pools and lyophilized sera in an External Quality-Assessment scheme. Clin Chem 1995;41:575-80.
- 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.
- Hill P, Mazziotta D, Schumann G, et al. Acquisition of quality control products to facilitate the operation of External Quality Assessment Schemes in developing countries. EQA news 1997;15-7.
- 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)
- 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.
- Dati F. The new European directive on in vitro diagnostics. Clin Chem Lab Med 2003;41:1289-98.
- Use of external quality assessment schemes in the assessment of the performance of in vitro diagnostic procedures. EN 14136.
- Thienpont LM, Stöckl D, Kratochvila J, et al. 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;41:183-6.
- 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;64:293-308.
- Kristensen GBB, Christensen NG, Thue G, et al. Between-lot variation in External Quality Assessment of glucose: clinical importance and effect on participant performance evaluation. Clin Chem 2005;51:1632-6.

Riferibilità/Commutabilità

- Franzini C. Commutability of reference materials in clinical chemistry. J Int Fed Clin Chem 1993;5:169-73.
- Tietz NW. Accuracy in clinical chemistry - does anybody care? Clin Chem 1994;40:859-61.
- 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.
- 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.
- Franzini C, Ceriotti F. Impact of reference materials on accuracy in clinical chemistry. Clin Biochem 1998;31:449-57.
- Müller MM. Implementation of reference systems in laboratory medicine. Clin Chem 2000;46:1907-9.
- 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.
- 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.
- In Vitro Diagnostic Systems. Measurement of quantities in samples of biological origin - Presentation of reference measurement procedures. ISO 15193.
- In Vitro Diagnostic Medical Devices. Measurement of quantities in samples of biological origin - Description of reference materials. ISO 15194.
- Thienpont LM, Van Uytfanghe K, De Leenheer AP. Reference measurement systems in clinical chemistry. Clin Chim Acta 2002;323:73-87.
- Müller MM. Traceability in laboratory medicine. Accred Qual Assur 2003;8:340-5.
- Thienpont LM, Stöckl D, Friedecky B, et al. Trueness verification in European External Quality Assessment schemes: time to care about the quality of samples. Scand J Clin Lab Invest 2003;63:195-202.
- Miller WG. Specimens materials, target values and commutability for external quality assessment (proficiency testing) schemes. Clin Chim Acta 2003;327:25-37.
- Thienpont LM, Van Uytfanghe 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.
- Baadenhuijsen H, Kuypers A, Weykamp C, et al. External Quality Assessment in the Netherlands: time to introduce commutable survey specimens. Lessons from the Dutch "Calibration 2000" project. Clin Chem Lab Med 2005;43:304-7.
- Database of higher-order reference materials and reference measurement methods/procedures (http://www.bipm.org/ en/committees/jc/jctlm/ jctlm-db).
- CLSI document EP14-A2. Evaluation of matrix effects; Approved guideline – 2nd ed. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2005.
- Miller WG, Myers GL, Rej R. Why commutability matters. Clin Chem 2006;52:553-4.
- ISO/IEC Guide 99:2007. International vocabulary of metrology - basic and general concepts and associated terms (VIM). Geneva: International Organization for Standardization, 2007.
- Panteghini M. Traceabililty, reference systems and result comparability. Clin Biochem Rev 2007;28:97-104.
- Thienpont LM. Accuracy in clincial chemistry - who will kiss Sleeping Beauty awake? Clin Chem Lab Med 2008;46:1220-2.
- 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;132:838-46.
- Gould N, 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.

- CLSI document C53-P. Characterization and qualification of commutable reference materials for laboratory medicine; Proposed guideline. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008.
- Friedecky B, Kratochvila J, Budina M. Estimation of trueness of measurement results obtained in external quality assessment. Clin Chem Lab Med 2009;47:489-90.

Trattamento statistico
- NIST (National Institute of Standards and Technology). Measures of scale robustness. NIST/SEMATECH e-Handbook of Statistical Methods. 1.3.5.6
- CLSI document C24-A3. Statistical quality control for quantitative measurement procedures: principles and definitions; Approved guideline – 3rd ed. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2006.
- 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;44:2340-6.
- NIST (National Institute of Standards and Technology). What are aberrant in the data? NIST/SEMATECH e-Handbook of Statistical Methods. 7.1.6
- Healy MJ. Outliers in clinical chemistry quality-control schemes. Clin Chem 1979:25:675-7.
- 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;168:337-46.
- Burke S. Missing values, outliers, robust statistics & non-parametric methods. LCGC Europe 2001;14:19-24.
- García-Santamarina S, Suárez-Vega I, Fuentes-Arderiu X. Significant decimals and rounding. Clin Chem Lab Med 2004;42:1071-2.

Errori
- Witte DL, VanNess SA, Angstadt DS, et al. Errors, mistake, blunders, ouliers, or unacceptable results: how many? Clin Chem 1997;43:1352-6.
- Sciacovelli L, Secchiero S, Zardo L, et al. Analisi delle improprietà e degli errori nella refertazione mediante programmi di Valutazione Esterna di Qualità. Biochim Clin 1999;23:16-9.
- WG Wood. Questionable results – who directs the EQAS organisers? Clin Chem Lab Med 2004;42:1073.
- Secchiero S, Sciacovelli L, Zardo L, et al. Reply to Wood WG. Questionable results - who directs the EQAS organisers? Clin Chem Lab Med 2005;43:346-8.
- Krouwer JS. Recommendations to treat continuous variable errors like attribute errors. Clin Chem Lab Med 2006;44:797-8.
- Maitrejean M, Morandi PA, Deom A. Mistakes encountered during external quality assessment schemes (EQAS): illustrated and categorized examples. Clin Lab 2007;53:483-4.

Specifiche di qualità
- Tonks DB. A study on the accuracy and precision of clinical chemistry determinations in 170 Canadian laboratories. Clin Chem 1963;9:217-21.
- Fraser CG, Hyltoft Petersen P, Ricós C, et al. Proposed quality specifications for the imprecision and inaccuracy of analytical systems in clinical chemistry. Eur J Clin Chem Clin Biochem 1992;30:311-7.
- Boone DJ. Governmental perspectives on evaluating laboratory performance. Clin Chem 1993;39:1461-7.
- Hamlin WB. The history of evaluation criteria for CAP surveys. Clin Chem 1993:39:1456-60.
- Klee GG. Tolerance limits for short-term analytical bias and analytical imprecision derived from clinical assay specificity. Clin Chem 1993;39:1514-8.
- Stöckl D, Baadenhuijsen H, Fraser CG, et al. 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.
- Ricós C, Baadenhuijsen H, Libeer JC, 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.
- Fraser GC. Quality specification in laboratory medicine. Clin Biochem Rev 1996;17:109-14.
- UK NEQAS Scheme Handbook. Rev. Ed. 1997. Cumulative bias (BIAS) and variability of the bias (VAR) interpretation, pag. 11-2; Performance criteria, pag. 13; Calculation, pag. 21.
- 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.
- 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.
- Hyltoft Petersen P, Sandberg S, Fraser CG, et al. A model for setting analytical quality specifications and design of control measurements on the ordinal scale. Clin Chem Lab Med 2000;38:545-51.
- Boley N, De Bièvre P, Taylor P, et al. Requirements vs acceptability in proficiency testing schemes and other interlaboratory comparisons. Accred Qual Assur 2001;6:244-51.
- UK NEQAS (Birmingham) Participants' Manual. Data processing, calculation of performance scores. BIAS & VAR system, Acceptable performance criteria.
- 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;48:2000-7.
- Sciacovelli L, Zardo L, Secchiero S, et al. Quality specifications in EQA schemes: from theory to practice. Clin Chim Acta 2004;346:87-97.
- Scherrer F, Boisson RC, Cartier R, et al. About the choice of acceptability limits in external quality assessment schemes. Ann Biol Clin 2007;65:677-84.
- Plebani M. Quality specifications: self pleasure for clinical laboratories or added value for patient management? Clin Chem Lab Med 2007;45:462-6.
- Borsotti M, Quercioli M, Franzini C. Criteri per la selezione dei limiti di accettabilità dei risultati nei programmi di Valutazione Esterna della Qualità. Biochim Clin 2008;32:260-8.

Variabilità biologica
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Fraser CG. La variabilità biologica: dai principi alla pratica. Milano: Biomedia, 2004.
- http://www.westgad.com/biodatabase1.htm.

Prestazioni
- Tietz NW, Rodgerson DO, Laessing RH. Are clinical laboratory proficiency tests as good as they can be? Clin Chem 1992;38:473-5.
- Lapworth R, Teal TK. Laboratory blunders revisited. Ann Clin Biochem 1994;31:78-84.
- 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.
- Jenny RW, Jackson-Tarentino KY. Causes of unsatisfactory performance in proficiency testing. Clin Chem 2000;46:89-99.
- Kazmierczak SC. Laboratory quality control: using patient data to assess analytical performance. Clin Chem Lab Med 2003;41:617-27.
- CLSI document EP21-A. Estimation of total analytical error for clinical laboratory methods; Approved guideline. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2003.
- Sciacovelli L, Secchiero S, Zardo L, et al. Risk management in laboratory medicine: quality assurance programs and professional competence. Clin Chem Lab Med 2007;45:756-65.
- Westgard JO. Internal quality control: planning and implementation strategies. Ann Clin Biochem 2003;40:593-611.
- 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. Biochim Clin 2008;32:102-21.

VEQ "speciali"

Errori e fasi extra-analitiche
- ISO/TS 22367. Medical laboratories - Reduction of error through risk management and continual improvement. Geneva: ISO, 2008.
- Plebani M. Carraro P. Mistakes in a stat laboratory: types and frequency. Clin Chem 1997;43:1348-51.
- Bonini P, Plebani M, Ceriotti F, et al. Errors in laboratory medicine. Clin Chem 2002;48:691-8.
- Plebani M, Ceriotti F, Messeri G, et al. Laboratory network of excellence: enhancing patient safety and service effectiveness. Clin Chem Lab Med 2006;44:150-60.
- Plebani M. Errors in clinical laboratories or error in laboratory medicine? Clin Chem Lab Med 2006;44:750-9.
- Plebani M. Errors in laboratory medicine and patient safety: the road ahead. Clin Chem Lab Med 2007;45:700-7.
- Carraro P, Plebani M. Errors in a stat laboratory: types and frequencies 10 years later. Clin Chem 2007;53:1338-42.
- Plebani M. Exploring the iceberg of errors in laboratory medicine. Clin Chim Acta 2009:401:16-23.
- CLSI document EP18-P3. Risk management techniques to identify and control laboratory error sources; Proposed guideline – 3rd ed. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2009.
- Manochiopinij 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.
- Plebani M. Pre and post examination aspects. eJIFCC 2004;15,4:1-5.
- Plebani M. Towards quality specifications in extra-anlytical phases of laboratory activity. Clin Chem Lab Med 2004;42:576-7.
- 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;42:578-82.
- Plebani M. Le specifiche di qualità delle fasi extra analitiche. RIMeL/IJLaM 2006;2:20-3.
- 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;45:672-7.

Fase pre-analitica
- Lippi G, Guidi GC, Mattiuzzi C, et al. Preanalytical variability: the dark side of the moon in laboratory testing. Clin Chem Lab Med 2006,44:358-65.
- Lippi G, Bassi A, Guidi GC. La variabilità preanalitica. RIMeL/IJLaM 2006;2:24-31.
- Lippi G, Montagnana M, Giavarina D on behalf of the SIBioC-SIMeL-CISMeL Interassociative 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;44:1491-4.
- Lippi G, Banfi G, Buttarello M, et al. Raccomandazioni per la rilevazione e la gestione dei campioni non idonei nei laboratori clinici. Biochim Clin 2007,31:216-24.
- 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.
- 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.
- Secchiero S, Sciacovelli L, Giurato E, et al. External Quality Assessment scheme: tentative trial on pre-analytical phase. Part I. Clin Chem Lab Med 1999;37:S296.
- Secchiero S, Sciacovelli L, Giurato E, et al. External Quality Assessment Scheme: tentative trial on pre-analytical phase. Part II. Clin Chem Lab Med 1999;37:S282.
- Alsina MJ, Álvarez V, Barba N et al. Preanalytical quality control program - an overview of results (2001-2005 summary). Clin Chem Lab Med 2007;846:849-54.

Fase post-analitica
- Goldschmidt HM. Postanalytical factors and their influence on analytical quality specification. Scand J Clin Lab Invest 1999;59:551-4.
- Secchiero S, Sciacovelli L, Bonvicini P, et al. EQA Programs for Biomedical Research Centers: (tentative) trial on the post-analytical phase. Clin Chem Lab Med 1999;37:S282.
- Carraro P, Plebani M. Post-analytical errors with portable glucose meters in the hospital setting. Clin Chim Acta 2009;401:65-7.

Intervalli di riferimento
- Koivula T. Possibilities for quality assurance of reference intervals. Scand J Clin Lab Invest 1995;222(suppl):17-20.
- Zardo L, Secchiero S, Sciacovelli L. et al. Reference intervals: are interlaboratory differences appropriate? Clin Chem Lab Med 1999;37:1131-3.
- Secchiero S, Sciacovelli L, Zardo L, et al. Appropriateness of cholesterol and triglycerides reporting checked by External Quality Assessment Programs. Clin Chim Acta 2003,333:221-30.
- Henny J, Peterson HP. Reference values: from philosophy to a tool for laboratory medicine. Clin Chem Lab Med 2004;42:686-91.
- Gräsbeck R. The evolution of the reference value concept. Clin Chem Lab Med 2004;42:692-7.
- Solberg HE. The IFCC recommendation on estimation of reference intervals. The RefVal Program. Clin Chem Lab Med 2004;42:710-4.
- Klee GG. Clinical interpretation of reference intervals and reference limits. A plea for assay harmonization. Clin Chem Lab Med 2004;42:752-7.
- Ricós C, Domenech MV, Perich C. Analytical quality specifications for common reference intervals. Clin Chem Lab Med 2004;42:858-62.
- Henny J. Interpretation of laboratory results: the reference intervals, a necessary evil? Clin Chem Lab Med 2007;45:939-41.
- Boyd JC. Cautions in the adoption of common reference intervals. Clin Chem 2008;54:238-9.
- CLSI document C28-A3. Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory; Approved guideline – 3rd ed. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008.
- 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;47:494-7.

Commenti interpretativi
- The Royal College of Pathologists. Guidelines for the provision of interpretative comments on biomediacal reports. Bull R Coll Pathol 1998;104:25.
- Sandeberg S, Thue G. External quality assurance of test requesting and test interpretation. Accredit Qual Assur 1999;4:414-5.
- Challand GS. Assessing the quality of comments on reports: a retrospective study. Ann Clin Biochem 1999;36:316-22.
- Li P, Challand GS. Experience with assessing the quality of comments on Clinical Biochemistry reports. Ann Clin Biochem 1999;36:759-65.
- Marshall WJ, Challand GS. Provision of interpretative comments on biochemical reports forms. Ann Clin Biochem 2000;37:758-63.
- Vasikaran SD, Penberthy L, Gill J, et al. Review of a pilot quality-assessment program for interpretative comments. Ann Clin Biochem 2002;39:250-60.
- Sciacovelli L, Zardo L, Secchiero S, et al. Interpretative comments and reference ranges in EQA programs as a tool for improving laboratory appropriateness and effectiveness. Clin Chim Acta 2003,333:209-19.
- Lim EM, Vasikaran SD, Gill J, et al. A discussion of cases in the 2001 RCPA-AQAP Chemical Pathology Case Reports Comments Program. Pathology 2003;35:145-50.
- Lim EM, Sikaris KA, Gill J, et al. Quality assessment of interpretative commenting in clinical chemistry. Clin Chem 2004;50:632-7.
- Challand GS. The assessment of interpretation in clinical biochemistry. Ann Clin Biochem 2007;44:101-5.
- Plebani M. Interpretative commenting: A tool for improving the laboratory-clinical interface. Clin Chim Acta 2009:401:46-51.
- CLSI document GP21-A3. Training and competence; Approved guideline – 3rd ed. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2009.