Il "Joint Committee for Traceability in Laboratory Medicine" (JCTLM): una cooperazione internazionale per promuovere la standardizzazione dei risultati in Medicina di Laboratorio

Ilenia Infusino, Federica Braga, Renata Paleari, Andrea Mosca, Mauro Panteghini
Centro Interdipartimentale per la Riferibilità Metrologica in Medicina di Laboratorio (CIRME), Università degli Studi, Milano

ABSTRACT

The Joint Committee for Traceability in Laboratory Medicine (JCTLM): a global cooperation to promote the standardisation of test results in Laboratory Medicine. The clinical laboratory practice is moving towards global standardisation of measurements in order to attain closer comparability of test results across space and time. This eliminates the need of method-specific reference intervals and decision levels allowing more correct use of evidence-based information in clinical practice. The application of metrological principles is currently considered the best tool to achieve measurement standardisation. This rely on the implementation of a reference measurement system, the essential components being the definition of the measurand with regards to the intended clinical use, the characterization of appropriate reference materials and methods, and the availability of accredited reference laboratories. The Joint Committee for Traceability in Laboratory Medicine (JCTLM), formed in 2002, is a significant part of this international movement towards international comparability, reliability, and equivalence of measurement results in clinical laboratories. One of the main objective of JCTLM is to identify, through a transparent review process, methods, materials, and laboratories that fulfil the definition of "higher order". To fulfil this task, JCTLM is mainly guided by the appropriate ISO standards and high expertise of its members drawn from all international stakeholders interested in standardization activities. The JCTLM is a very good example of the dynamic nature of Laboratory Medicine, the inherent spirit of cooperation among professionals in this scientific field, and the international desire to strive for the highest level of clinical laboratory practice for a continuous improvement of healthcare.

INTRODUZIONE

L'obiettivo primario della Medicina di Laboratorio è quello di fornire informazioni utili alla formulazione della corretta decisione clinica, al fine di contribuire significativamente alla qualità dell'assistenza sanitaria. Tale obiettivo non può essere raggiunto che tramite la produzione da parte del laboratorio clinico di risultati attendibili dal punto di vista analitico e confrontabili indipendentemente dal laboratorio e/o dal metodo utilizzato per produrli (1). Infatti, un'inadeguata prestazione da parte del laboratorio può causare un'errata interpretazione e decisione da parte del clinico, con gravi conseguenze per la pratica della medicina, per la tutela della salute e, in definitiva, per il paziente stesso. In altre parole, come recentemente ricordato, la standardizzazione dei risultati degli esami di laboratorio racchiude in sé una dimensione etica di grande importanza, che spesso tuttavia stride con la scarsità di fondi di ricerca dedicati a questo aspetto (2).

La produzione di risultati confrontabili tra laboratori e metodi di misura diversi rappresenta quindi una delle priorità a cui la ricerca applicata, attraverso la cosiddetta "standardizzazione delle misure", sta lavorando per poter ottenere risultati che, prodotti in posti e in momenti diversi con metodi differenti, possano essere universalmente interpretati in maniera univoca (3). Ciò rappresenta, inoltre, l'unico approccio che consenta l'applicazione efficace della medicina basata sulle prove di efficacia e delle linee guida da essa derivate, che spesso raccomandano l'utilizzo di specifici livelli decisionali per la diagnosi e l'intervento terapeutico (4).

Esiste ora un accordo internazionale sul fatto che la standardizzazione delle misure in Medicina di Laboratorio può essere resa possibile solamente attraverso l'adozione del concetto di "sistema di riferimento", basato sulle nozioni di riferibilità metrologica e di gerarchia delle procedure di riferimento (5). La definizione e l'adozione di un sistema metrologico di riferimento permette infatti di ottenere un affidabile trasferimento dei valori di misurazione dal livello gerarchico più elevato del sistema ai metodi commerciali, che vengono utilizzati nei laboratori clinici (6). L'importanza dei principi metrologici è stata descritta

Corrispondenza a: Ilenia Infusino, Laboratorio Analisi Chimico-Cliniche, Azienda Ospedaliera 'Luigi Sacco', Via GB Grassi 74, 20157 Milano. Tel. 0239042290, Fax 0250319835, E-mail infusino.ilenia@hsacco.it

Ricevuto: 21.07.2011 Revisionato: 22.07.2011 Accettato: 22.07.2011

in modo dettagliato in due documenti dell'"International Organization for Standardization" (ISO), l'ISO 17511 e l'ISO 18153 (7, 8). In entrambi i documenti, la riferibilità a materiali e/o metodi di riferimento certificati costituisce l'elemento chiave per assicurare l'accuratezza delle misure dei laboratori clinici. La Direttiva EU 98/78 sui dispositivi medico-diagnostici in vitro (IVD), pubblicata dalla Commissione Europea nel 1998 e completamente in vigore dal 2003, si basa sull'applicazione degli standard ISO e richiede come obbligatoria la loro rigorosa applicazione (9). Secondo questa Direttiva, tutte le ditte produttrici di prodotti diagnostici devono poter dimostrare agli utilizzatori finali, alle autorità e agli organismi competenti, la riferibilità della calibrazione dei propri prodotti al livello di riferimento più alto disponibile e documentarne l'incertezza (10).

Dal momento che lo sviluppo di un sistema metrologico di riferimento è un processo complesso e costoso, l'obiettivo di migliorare la comparabilità dei risultati in Medicina di Laboratorio attraverso la realizzazione della standardizzazione delle misure può essere raggiunto solo grazie ad un'attiva collaborazione internazionale. A tal proposito, si è reso indispensabile prima pensare e poi creare un unico comitato internazionale che fosse responsabile di un processo di valutazione della bontà scientifica dei vari programmi di standardizzazione. E' sulla base di questa necessità che è nato il "Joint Committee on Traceability in Laboratory Medicine" (JCTLM), fornendo un'importante premessa e "puntello" alla diffusione internazionale dei corretti approcci metrologici di standardizzazione in Medicina di Laboratorio (1, 5, 11).

IL "JOINT COMMITTEE FOR TRACEABILITY IN LABORATORY MEDICINE": STRUTTURA E PRINCIPALI ATTIVITA'

Il JCTLM è stato creato nel 2002 sotto gli auspici del "Bureau Internationale des Poids et Mesures" (BIPM), dell'IFCC e dell'"International Laboratory Accreditation Cooperation" (ILAC). Possono inoltre aderire al JCTLM organizzazioni intergovernative, organizzazioni nazionali governative, come gli istituti nazionali di metrologia, e qualsiasi organizzazione internazionale, regionale e nazionale non governativa che possieda competenza tecnica nel settore (un elenco aggiornato delle organizzazioni aderenti è riportato in Appendice). I rappresentanti delle organizzazioni possono partecipare alle riunioni e ai gruppo di lavoro del JCTLM, possono accedere alla specifica documentazione e sottoporre all'attenzione del JCTLM problematiche di carattere metrologico.

Il principale obiettivo del JCTLM è quello di promuovere e supportare a livello internazionale la confrontabilità e l'affidabilità dei risultati delle misure dei laboratori clinici per beneficiare e tutelare la salute (12). Nell'idea originaria, le attività del JCTLM dovrebbero permettere di realizzare quella parte mancante all'attuazione della Direttiva sugli IVD, che passa attraverso l'identificazione di materiali di riferimento, dei metodi di riferimento e di servizi di misura di riferimento (leggi laboratori di riferimento accreditati), che in particolare soddisfano i requisiti descritti negli standard ISO 15193, 15194 e 15195 (Figura 1) (13-15). Le informazioni fornite dal JCTLM sono principalmente destinate alle ditte del settore IVD e agli enti regolatori, ma qualsiasi altra organizzazione coinvolta nell'implementazione della riferibilità metrologica in Medicina di Laboratorio (ad es., gli organizzatori dei programmi di VEQ) può usufruirne (Figura 2) (5, 16, 17).

Il JCTLM è costituito da due gruppi di lavoro. Il gruppo di lavoro 1 è responsabile dell'individuazione e della valutazione dei metodi e dei materiali di riferimento nominati per essere approvati e pubblicati nel "database" del JCTLM. Il gruppo di lavoro 2 è responsabile dell'identificazione dei laboratori di riferimento accreditati, che sono in grado di eseguire le procedure di riferimento una volta approvate dal primo gruppo.

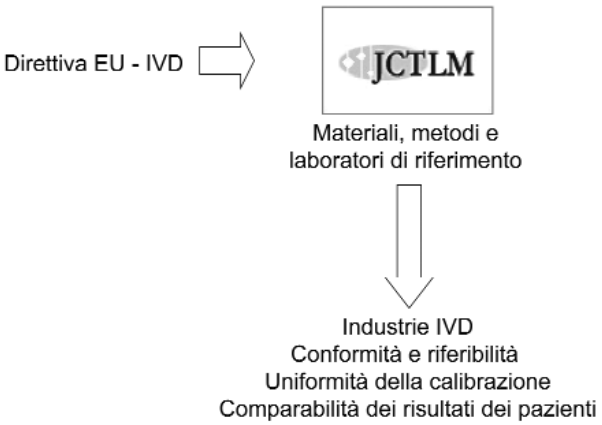


Figura 1
Il "Joint Committee for Traceability in Laboratory Medicine" (JCTLM) come legame e completamento tra la Direttiva dell'Unione Europea (EU) sulla diagnostica in vitro (IVD) e la standardizzazione in Medicina di Laboratorio. Da rif. 1.

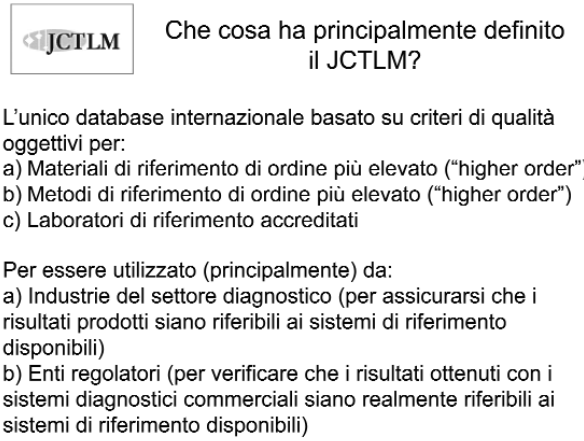


Figura 2
Principali risultati (disponibili sul sito http://www.bipm.org/jctlm) e corrispondenti utilizzatori delle attività del "Joint Committee on Traceability in Laboratory Medicine" (JCTLM). Da rif. 5.

Entrambi questi gruppi di lavoro sono assistiti da alcuni gruppi di revisori, il cui compito è quello di fornire risorse e competenze adeguate per l'identificazione dei componenti essenziali del sistema di riferimento (18). Ciascun gruppo di revisione è specializzato in uno delle seguenti categorie di analiti: emogas, gruppi sanguigni, fattori della coagulazione, elettroliti, farmaci, metaboliti e substrati, metalli, acidi nucleici, vitamine e micronutrienti, enzimi, sierologia batteriologica, ormoni non peptidici, proteine. Ogni gruppo di revisione è diretto da un coordinatore ed è costituito tipicamente da 4-8 componenti. I membri dei gruppi di revisione, selezionati per la loro competenza, provengono da tutto il mondo e rappresentano gli istituti metrologici internazionali, le agenzie governative regolatorie, i produttori di IVD e i professionisti di laboratorio (provenienti da università, ospedali, enti di accreditamento, ecc.). Sono disponibili manuali di qualità che descrivono dettagliatamente le attività dei due gruppi di lavoro e dei gruppi di revisione, garantendo la trasparenza dei processi decisionali (19, 20).

L'attività dei due gruppi di lavoro è supervisionata da un Comitato Esecutivo, che approva le proposte dei gruppi di lavoro e ne stabilisce l'inserimento nell'elenco presente nel sito web (www.bipm.org/jctlm/). In particolare, l'elenco dei materiali e dei metodi/procedure di riferimento può essere usato dai produttori di IVD per verificare la riferibilità ("traceability") dei propri prodotti e la "compliance" nei confronti della Direttiva Europea sugli IVD, mentre la lista dei laboratori di riferimento è utile agli stessi produttori di diagnostici per trovare un servizio di misura di riferimento in grado, per esempio, di assegnare con esattezza il valore "target" ai calibratori del prodotto commerciale (Figura 3) (21). In questo "database" sono attualmente presenti 247 materiali di riferimento certificati e 152 metodi di riferimento per 73 diversi analiti, che sono stati internazionalmente riconosciuti conformi, rispettivamente, ai requisiti degli standard ISO 15194 e ISO 15193. Inoltre, nell'elenco relativo ai centri di riferimento presenti nel "database" sono compresi quei laboratori che a) utilizzano un metodo di riferimento pubblicato nello stesso "database", b) sono accreditati come laboratori di taratura ("calibration") in accordo alle norme ISO 17025 e ISO 15195 da un Ente di Accreditamento membro dell'ILAC, e c) partecipano regolarmente a programmi di VEQ



Figura 3
Esempio di servizi offerti dai laboratori di riferimento accreditati listati sul sito del "Joint Committee on Traceability in Laboratory Medicine" (JCTLM). Modificato da rif. 21.
IRMM, Institute for Reference Materials and Measurements; NIST, National Institute of Standards and Technology.

CIRME (Centro Interdipartimentale per la Riferibilità Metrologica in Medicina di Laboratorio – Università degli Studi di Milano) - Italia
DGKL (Reference Institute of the German Society of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) - Germania
INSTAND e.V. (Institution for Standardisation and Documentation in the Medical Laboratory) - Germania
LREC (Clinical Enzymology Reference Laboratory – Universitat Autònoma de Barcelona) - Spagna
PTB (Federal Institute of Physical and Technical Affairs) - Germania
ReCCS (Reference Material Institute for Clinical Chemistry Standards) - Giappone
Roche Diagnostics GmbH - Germania
UGent (Faculty of Pharmaceutical Sciences, Laboratory for Analytical Chemistry – University of Ghent) - Belgio
WEQAS, Regno Unito

Figura 4
Elenco dei centri che forniscono un servizio di taratura ("reference measurement service") presenti nel "database" del "Joint Committee on Traceability of Laboratory Medicine" (JCTLM).

specifici per laboratori di riferimento, il più importante dei quali è l'IFCC "Ring Trials for Reference Laboratories" (RELA) (22). Attualmente, i centri che forniscono un servizio di misura di riferimento presenti nel "database" del JCTLM sono in tutto 9 (Figura 4). Tra questi, l'unico servizio italiano presente è quello appartenente al Centro Interdipartimentale per la Riferibilità Metrologica in Medicina di Laboratorio (CIRME) dell'Università di Milano, che, con il Laboratorio di Riferimento di Enzimologia Clinica e il Laboratorio di Riferimento per l'Emoglobina Glicata, è in grado di offrire un servizio di misura di riferimento per le principali attività enzimatiche e per l'emoglobina glicata mediante l'impiego dei metodi di riferimento IFCC (http://users.unimi.it/cirme/home/index.php) (23, 24).

CONSIDERAZIONI FINALI

E' oggi sempre più chiaro che il raggiungimento degli obiettivi che ci si era prefissati con la creazione del JCTLM dipende quasi esclusivamente dall'attività di esperti volontari e dalle loro competenze. Sebbene molti professionisti siano attivamente impegnati in queste attività, ciò tuttavia può rappresentare un limite importante al proseguimento e al mantenimento di standard qualitativi così elevati. Se da una parte, infatti, l'attività per il JCTLM svolta da volontari è sicuramente indice di quanto questa iniziativa sia percepita come importante e necessaria, dall'altra è, tuttavia, evidente che, non rientrando nelle attività primarie dei più, tale attività possa risentire di altre priorità lavorative. E' quindi con un po' di preoccupazione che gli addetti ai lavori si domandano quanto le aziende IVD, gli enti regolatori governativi, gli organizzatori di VEQ, le società scientifiche e altri soggetti interessati sosterranno in futuro gli sforzi del JCTLM e dei suoi membri, anche in termini di risorse economiche.

Come detto all'inizio di questa breve rassegna, pur riconoscendo da parte di tutti l'insostituibile valore della riferibilità, della standardizzazione e degli sforzi per l'armonizzazione globale dei metodi di laboratorio, sono ancora parecchie le difficoltà incontrate nello stanziare e reperire risorse umane ed economiche in questo campo. Nonostante ciò, siamo convinti che lo studio e l'applicazione dei concetti metrologici in Medicina di Laboratorio continueranno anche nei prossimi anni, coinvolgendo oltre alla biochimica clinica, anche altre specialità meno avvezze al problema (ad es., biologia molecolare). Fondamentale sarà anche il ruolo dei laboratori clinici, che avranno sempre di più la responsabilità di selezionare attentamente i metodi disponibili in commercio, in modo che siano preferiti quelli di dimostrata riferibilità metrologica e che soddisfino gli standard di incertezza stabiliti per la loro applicazione clinica (6, 16, 25). Per questa ragione, è fondamentale che tutti i direttori e i professionisti di laboratorio abbiano ben chiaro il significato e l'importanza dei concetti metrologici e di come utilizzarli per garantire la qualità delle proprie attività istituzionali. Allo stato attuale sono stati chiariti molti dei prerequisiti necessari per ottenere risultati analitici attendibili e confrontabili e permettere quindi l'impiego di intervalli di riferimento e livelli decisionali universali. Con questo presupposto, la comunità scientifica della Medicina di Laboratorio dovrà ora impegnarsi in prima persona per consentire il raggiungimento della standardizzazione globale delle misure attraverso la conoscenza e l'applicazione dei concetti metrologici uniti alle indispensabili informazioni pratiche, che solo un organismo *super partes* come il JCTLM può fornire.

APPENDICE

ORGANIZZAZIONI INTERNAZIONALI ADERENTI AL JCTLM

- Advanced Medical Technology Association [AdvaMed], Washington, US
- American Association for Clinical Chemistry [AACC], Washington, US
- Buenos Aires External Quality Assessment Scheme [ProgBA], Buenos Aires, Argentina
- Centers for Disease Control and Prevention [CDC], Atlanta, US
- Chemical Science and Technology Laboratory of the NIST [NIST CSTL], Gaithersburg, US
- Clinical and Laboratory Standards Institute [CLSI], Wayne, US
- European Committee For External Quality Assurance Programmes in Laboratory Medicine [EQALM]
- European Diagnostic Manufacturers Association [EDMA], Brussels, Belgio
- HECTEF Standard Reference Center, Foundation Ltd [HECTEF Foundation], Kanagawa, Giappone
- Institute for Reference Materials and Measurements [IRMM], Geel, Belgio
- Institution for Standardisation and Documentation in the Medical Laboratory [INSTAND e.V.], Düsseldorf, Germania
- Centro Interdipartimentale per la Riferibilità Metrologica in Medicina di Laboratorio [CIRME], Milano, Italia
- Japan Association of Clinical Reagents Industries [JACRI], Tokyo, Giappone
- Japanese Committee for Clinical Laboratory Standards [JCCLS], Tokyo, Giappone
- Korea Research Institute of Standards and Science [KRISS], Daejeon, Corea del Sud
- Laboratoire National de Métrologie et d'Essais [LNE], Parigi, Francia
- Laboratory of the Government Chemist [LGC], Teddington, UK
- National Association of Testing Authorities [NATA], Rhodes, Australia
- National Institute for Biological Standards and Control [NIBSC], Hertfordshire, UK
- National Institute of Metrology [NIM], Beijing, Cina
- National Metrology Institute of Japan, AIST [NMIJ/AIST], Tsukuba, Giappone
- Paul-Ehrlich-Institut [PEI], Langen, Germania
- Physikalisch-Technische Bundesanstalt [PTB], Braunschweig, Germania
- RCPA Quality Assurance Programs Pty Limited [RCPA QAP], Surry Hills, Australia
- Reference Institute of Bioanalysis [RfB], Bonn, Germania

BIBLIOGRAFIA

1. Panteghini M. Traceability, reference systems and result comparability. Biochim Clin 2007;31:247-53.
2. Bossuyt X, Louche C, Wilik A. Standardisation in clinical laboratory medicine: an ethical reflection. Ann Rheum Dis 2008;67:1061-3.
3. Panteghini M, Forest JC. Standardization in laboratory medicine: new challenges. Clin Chim Acta 2005;355:1–12.
4. Klee GG. Clinical interpretation of reference intervals and reference limits. A plea for assay harmonization. Clin Chem Lab Med 2004;42:752–7.
5. Panteghini M. Traceability as a unique tool to improve standardization in laboratory medicine. Clin Biochem 2009;42:236-40.
6. Infusino I, Panteghini M. Stima dell'incertezza di una misurazione: la riferibilità metrologica ci salverà? Biochim Clin 2010;34:245-6.
7. ISO 17511:2003. In vitro diagnostic medical devices – Measurement of quantities in biological samples – Metrological traceability of values assigned to calibrators and control materials. ISO, Geneva, Switzerland.
8. ISO 18153:2003. In vitro diagnostic medical devices – Measurement of quantities in biological samples – Metrological traceability of values for catalytic concentration of enzymes assigned to calibrators and control materials. ISO, Geneva, Switzerland.
9. 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);L331:1-37.
10. Dati F. The new European Directive on in vitro diagnostics. Clin Chem Lab Med 2003;41:1289-98.
11. Armbruster D, Miller RR. The Joint Committee for Traceability in Laboratory Medicine (JCTLM): A global approach to promote the standardisation of clinical laboratory test results. Clin Biochem Rev 2007;28:105-13.
12. Mission statement for Joint Committee on Traceability in Laboratory Medicine. http://www.bipm.org/cc/JCTLM/Allowed/Workshop/JCTLMMIssion13June.pdf
13. ISO 15193:2009. In vitro diagnostic medical devices. Measurement of quantities in samples of biological origin: requirements for content and presentation of reference measurement procedures. ISO, Geneva, Switzerland.
14. ISO 15194:2009. In vitro diagnostic medical devices. Measurement of quantities in samples of biological origin: requirements for certified reference materials and the content of supporting documentation. ISO, Geneva, Switzerland.
15. ISO 15195:2003. Laboratory medicine — Requirements for reference measurement laboratories. ISO, Geneva, Switzerland.
16. Panteghini M. Application of traceability concepts to analytical quality control may reconcile total error with uncertainty of measurement. Clin Chem Lab Med 2010;48:7-10.
17. Infusino I, Ceriotti F, Panteghini M. Standardizzazione in enzimologia clinica: una sfida per la teoria della riferibilità metrologica. Biochim Clin 2010;34:96-102.
18. Review Team Leaders and Members of Working Group 1 and 2 of JCTLM. http://www.bipm.org/utils/en/pdf/jctlm_review-teams.pdf
19. JCTLM-WG1 Quality Manual: Reference Materials and Reference Procedures. http://www.bipm.org/en/committees/jc/jctlm/jctlm-wg1/wg1_quality-manual.html
20. JCTLM-WG2 Procedure Manual: Reference Measurement Services. http://www.bipm.org/en/committees/jc/jctlm/jctlm-wg2/wg2_quality-manual.html
21. Panteghini M, Ceriotti F. Establishing a reference system in clinical enzymology. Biochim Clin 2000;24:499-508.
22. RELA-IFCC External quality assessment scheme for reference laboratories in Laboratory Medicine. www.dgkl-rfb.de:81
23. Frusciante E, Infusino I, Panteghini M. Stima dell'incertezza della misura della concentrazione di attività catalitica dell'alanina amminotransferasi (ALT) nel siero mediante il metodo di riferimento IFCC. Biochim Clin 2011;35:20-5.
24. Braga F, Dolci A, Montagnana M, et al. Revaluation of biological variation of glycated haemoglobin (HbA1c) using an accurately designed protocol and an assay traceable to the IFCC reference system. Clin Chim Acta 2011;412:1412-6.
25. Infusino I, Braga F, Mozzi R, et al. Is the accuracy of serum albumin measurements suitable for clinical application of the test? Clin Chim Acta 2011;412:791-2.