



SISTEMA SANITARIO REGIONALE

AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA  
SANT'ANDREA



# AFFIDABILITA' E CONTROLLO DI QUALITA' IN MEDICINA DI LABORATORIO

Umberto Paladini

Seminario per il Corso di Laurea in Scienze Farmaceutiche Applicate  
Roma, 11 – 18 maggio 2023



## Dichiarazione sul conflitto di interessi

Il sottoscritto Umberto Paladini, in qualità di Relatore,  
dichiara

nell'esercizio della sua funzione e per l'evento in oggetto, **di non essere** in alcun modo portatore di interessi commerciali propri o di terzi e che gli eventuali rapporti avuti negli ultimi due anni con soggetti portatori di interessi commerciali non sono tali da permettere a tali soggetti di influenzare le proprie funzioni al fine di trarne vantaggio.



# Argomenti

## 1. Il Sistema Qualità in Medicina di Laboratorio

- **Definizione**
- **Evoluzione delle norme ISO**
- **Certificazione e Accredimento**
- **I processi gestionali in Laboratorio**
- **Gli Standard in Laboratorio**

## 2. Variabilità Preanalitica

- **Preparazione del paziente**
- **Raccolta dei materiali biologici**
- **Trattamento e conservazione dei materiali biologici**



# Argomenti

## **3. Variabilità della Fase Analitica: l'Attendibilità dei risultati in Medicina di Laboratorio**

- **Attendibilità e Affidabilità**
- **Precisione e Accuratezza**
- **Sensibilità e Specificità**
- **Concetto di Zona grigia**

## **4. Definizione e Uso dei Valori di Riferimento in Medicina di Laboratorio**

- **Il concetto di Variabilità biologica**
- **Popolazione e Campione**
- **Intervalli di riferimento e valori  
«normali» in Medicina di Laboratorio**



# Argomenti

## **5. Variabilità della Fase Analitica: l'Errore in Medicina di Laboratorio**

- **Errori sistematici**
- **Errori casuali**
- **Errore totale**
- **Limiti fiduciari**
- **Coefficiente di variazione**

## **6. Controllo dei Metodi Analitici**

- **Scelta del metodo analitico**
- **Concetto di Linearità**
- **Prove di Interferenza e Recupero**
- **Prove di confronto tra Metodi**



# Argomenti

## 7. Controllo di Qualità Interno (CQI)

- Carte di Shewhart, Levey e Jennings
- Le regole di controllo di Westgard
- Il concetto di Delta checks e Valori di panico

## 8. Controllo di Qualità Esterno (VEQ)

- Schemi organizzativi
- Media di consenso
- Rapporti periodici e Rapporti Cumulativi



# 1. Il Sistema Qualità in Medicina di Laboratorio

- **Definizione di Qualità**
- **Evoluzione delle norme ISO**
- **Certificazione e Accredimento**

## **I processi gestionali in Laboratorio:**

- **Principi per l'organizzazione e la gestione**
- **Gli Standard in Laboratorio**



## Definizione di Qualità

La prima definizione di «Qualità» riconducibile al settore della produzione di beni ma accettabile anche per la produzione di servizi, è stata fornita dalla normativa italiana e internazionale

**UNI EN ISO 9000:2000**

«Per Qualità si intende il grado in cui un insieme di caratteristiche intrinseche soddisfa i requisiti»



## Norme della Serie ISO 9000

Con la sigla **ISO 9000** si identifica una serie di normative e linee guida sviluppate dall'**Organizzazione internazionale per la normazione (ISO)** che definiscono i requisiti per la realizzazione all'interno di un'organizzazione di un sistema di gestione della qualità, al fine di condurre i processi aziendali, migliorare l'efficacia e l'efficienza nella realizzazione del prodotto e nell'erogazione del servizio, ottenere e incrementare la soddisfazione del cliente.

La norma **ISO 9000** descrive il vocabolario e i principi essenziali dei sistemi di gestione per la qualità e della loro organizzazione; l'edizione corrente è la

**UNI EN ISO 9000:2015**



## Norme della Serie ISO 9000: Enti normatori

- ISO (International Organization for Standardization) – opera a livello internazionale
- CEN (European Committee for Standardization) – opera a livello europeo
- UNI (Ente Nazionale Italiano di Unificazione) – per il nostro territorio nazionale

L'ISO è l'organizzazione non governativa internazionale per lo sviluppo di standard tecnici sia in materia di «qualità» dei prodotti che di «Sistemi di Gestione». La sede è a Ginevra e ad esso aderiscono 146 organismi di normazione nazionali. Le norme emanate dall'ISO vengono recepite a livello europeo dal CEN e poi dall'UNI per l'applicabilità sul nostro territorio nazionale. Per tale motivo le norme sui Sistemi di Gestione per la Qualità assumono il codice **UNI EN ISO 9000**.



## Norme della Serie ISO 9001

La norma **ISO 9001** *Sistemi di gestione per la qualità - Requisiti* definisce i requisiti di un sistema di gestione per la qualità per un'organizzazione. I requisiti espressi sono di carattere generale e possono essere implementati da ogni tipo di organizzazione; ultima revisione nel settembre 2015 (**ISO 9001:2015**).

La **ISO 9001** è la norma di riferimento per un'organizzazione che intenda pianificare, attuare, monitorare e migliorare sia i processi operativi che quelli di supporto, progettando e implementando il sistema di gestione qualità come mezzo per raggiungere gli obiettivi. Il cliente e la sua soddisfazione sono al centro della ISO 9001.

Le fasi di applicazione della norma partono dalla definizione delle procedure e registrazioni per ogni singolo processo o macro-processo identificato all'interno dell'organizzazione aziendale. Per alcuni settori e **in relazione ai concorsi pubblici (appalti e bandi di gara)** la certificazione ISO 9001 è obbligatoria.



## Norme della Serie ISO 9004

La **ISO 9004** è la norma che contiene una linea guida per favorire in un'organizzazione il conseguimento del successo durevole per mezzo della gestione per la qualità. La norma contiene anche uno schema da utilizzare per eseguire un'autovalutazione.

La **ISO 9004** permette di individuare spunti per il miglioramento delle esigenze espresse nella ISO 9001. La ISO 9004 amplia di molto i requisiti minimi ISO 9001 fornendo suggerimenti in ottica di eccellenza gestionale allargata all'intera organizzazione. L'edizione corrente della ISO 9004 è la **UNI EN ISO 9004:2018** (*Gestione per la qualità - Qualità di un'organizzazione – Linee guida*).



## Norme della Serie UNI EN ISO 9000 : Certificazione e Accreditamento

L'unica norma della famiglia ISO 9000 per cui un'azienda può essere *certificata* è la ISO 9001; le altre sono solo guide utili, ma facoltative, per favorire la corretta applicazione ed interpretazione dei principi del sistema qualità.

La **Certificazione** del Sistema di Gestione per la Qualità è la dichiarazione da parte di un Organismo di Certificazione accreditato che il Sistema Qualità adottato da una Azienda è conforme alla norma UNI EN ISO 9001.

L'**Accreditamento** è l'atto mediante il quale l'Organismo di Accreditamento operante in Italia (SINCERT) (Sistema Nazionale di Accreditamento per gli Organismi di Certificazione) accredita un Organismo di Certificazione al rilascio di certificati di conformità alla norma UNI EN ISO 9001.



## GLI ATTORI PRINCIPALI NEI PROCESSI DI AUTORIZZAZIONE E ACCREDITAMENTO

### LE REGIONI

- **AUTORIZZANO** verificando la corrispondenza ai requisiti minimi
- **ACCREDITANO** verificando l'applicazione di standard di qualità specifici
- **RIMBORSANO** i fornitori del SSR tramite accordi contrattuali

Lo Stato delega alle Regioni la responsabilità nel definire i criteri e gli standard delle proprie strutture sanitarie e soprattutto nel verificare il livello di rispetto e di adesione a tali regole.





## Definizione di Qualità

Per Qualità si intende l'insieme dei requisiti che conferiscono ad un prodotto o ad un servizio l'idoneità a soddisfare le aspettative richieste. Queste aspettative sono le esigenze espresse o implicite dell'utente.

Nel percorso che conduce dalla **Qualità attesa** dal cliente/utente alla **Qualità percepita** dallo stesso cliente/utente, si svolgono una serie di attività che, se non gestite in maniera adeguata, tendono a creare un differenziale tra le attese e la percezione.

## Modello delle 6 dimensioni della Qualità



Non è facile che la qualità attesa sia uguale alla qualità percepita in quanto tutto il processo è caratterizzato da perdite di qualità.



# La Qualità in Sanità

In Sanità chi riceve il prodotto/servizio spesso *non è in grado di definire e valutare* tutte le caratteristiche di quanto gli è fornito.

La Qualità è la capacità di un prodotto/servizio di soddisfare le esigenze del Cliente/utente in maniera costante e continua, contribuendo altresì all'innalzamento degli *standard di qualità* sulla base delle informazioni di ritorno provenienti dal mercato e, dunque, dal Cliente/utente stesso.

**Il Sistema di Gestione per la Qualità** è l'insieme delle politiche, risorse e procedure attuate per soddisfare le esigenze del cliente/utente e per migliorare continuamente la qualità erogata con i propri prodotti/servizi, al fine di ottenere una piena conformità tra qualità percepita e qualità attesa.



## Breve glossario della Qualità in Sanità \*

Accreditamento: processo attraverso il quale un'agenzia o un'altra organizzazione riconosce che una istituzione corrisponde a *standard* definiti.

Audit: analisi critica e sistematica della qualità dell'assistenza medica o sanitaria che include le procedure utilizzate per la diagnosi ed il trattamento, l'uso delle risorse, gli outcome e la qualità di vita dei pazienti.

Cliente/utente: organizzazione o persona che riceve un prodotto o usufruisce di un servizio.

\* Contieri G., Primicerio B., Tronci M.: Vision 2000 & Sanità, ed. Pozzi, Roma, 2005 pp. 155-157



## Breve glossario della Qualità in Sanità \*

Efficacia: grado di realizzazione delle attività pianificate e di conseguimento dei risultati pianificati.

Efficienza: rapporto tra i risultati ottenuti e le risorse utilizzate per ottenere quei risultati.

Gestione per la Qualità: attività coordinate per guidare e tenere sotto controllo un'organizzazione, definendo la politica per la qualità, gli obiettivi, il controllo, l'assicurazione della qualità ed il miglioramento della qualità.

\* Contieri G., Primicerio B., Tronci M.: Vision 2000 & Sanità, ed. Pozzi, Roma, 2005 pp. 155-157



## Breve glossario della Qualità in Sanità \*

Indicatore: elemento qualitativo (grado di soddisfazione) o quantitativo (tempo, spazio) in grado di registrare un fenomeno, ritenuto indicativo per capirlo. Gli indicatori rappresentano informazioni selezionate allo scopo di misurare i cambiamenti che si verificano nei fenomeni osservati e, conseguentemente, di orientare i processi decisionali.

Miglioramento della Qualità: parte della gestione per la Qualità mirata ad accrescere la capacità di soddisfare i requisiti per la Qualità.

Miglioramento continuo: attività ricorrente mirata ad accrescere la capacità di soddisfare i requisiti.

\* Contieri G., Primicerio B., Tronci M.: Vision 2000 & Sanità, ed. Pozzi, Roma, 2005 pp. 155-157



## Breve glossario della Qualità in Sanità \*

Organizzazione: l'Azienda Sanitaria Locale o l'Azienda Ospedaliera o altra struttura sanitaria pubblica o privata (ad es. il Laboratorio).

Procedura: insieme di azioni professionali finalizzate ad un obiettivo.

Processo: successione strutturata di attività finalizzate a produrre un risultato (prodotto, servizio) che ha valore per il cliente finale. Secondo le norme ISO 9000, si intende *l'insieme di risorse ed attività tra loro interconnesse che trasformano elementi in ingresso in elementi in uscita.*

\* Contieri G., Primicerio B., Tronci M.: Vision 2000 & Sanità, ed. Pozzi, Roma, 2005 pp. 155-157



## Breve glossario della Qualità in Sanità \*

Qualità: il grado in cui un insieme di caratteristiche intrinseche soddisfa i requisiti.

Sistema: insieme di elementi tra loro correlati o interreagenti.

Sistema di Gestione per la Qualità (SGQ): sistema di gestione per guidare e tenere sotto controllo un'organizzazione con riferimento alla qualità .

\* Contieri G., Primicerio B., Tronci M.: Vision 2000 & Sanità, ed. Pozzi, Roma, 2005 pp. 155-157



## Breve glossario della Qualità in Sanità \*

Soddisfazione del cliente: percezione del cliente/utente su quanto i suoi requisiti siano soddisfatti.

Standard: valore atteso per un certo indicatore. Può rappresentare un valore medio, il valore minimo accettabile o il valore ottimale.

Verifica: operazione di controllo permanente per mezzo della quale si procede all'accreditamento di un fatto, di atti documentati, registrazioni, modalità operative. *La verifica di qualità richiede uno standard di riferimento.*

\* Contieri G., Primicerio B., Tronci M.: Vision 2000 & Sanità, ed. Pozzi, Roma, 2005 pp. 155-157



## Integrazione dei concetti di «Sistema» e «Qualità» in un modello codificato

**SISTEMA**



**QUALITA'**

Insieme coerente di norme e di procedimenti tra loro integrati che concorrono a soddisfare le esigenze esplicite o implicite richieste per un prodotto o da un servizio in termini di affidabilità.



# I Processi Gestionali in Laboratorio

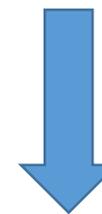
Decisione della direzione, predisposizione delle risorse, analisi documentata dei processi, verifica della efficacia delle azioni di miglioramento intraprese



La struttura organizzativa



Risorse umane ed economiche



I Processi



Riesame

Le procedure





# Miglioramento continuo nel Sistema di Gestione per la Qualità in Laboratorio



## VERIFICHE

Analisi critiche periodiche e sistematiche di situazioni, processi, dati, documenti al fine di:

- Stabilire ipotesi di partenza, risorse
- Individuare problemi e proporre soluzioni



## RIESAME

L'attività di Riesame deve essere formale e documentata



## Miglioramento continuo nel Sistema di Gestione per la Qualità in Laboratorio

### 1. Plan - Define and Develop Product

- Project Launch
- Sample Submission
- Sample Approval
- APQP
- PPAP
- Gage R&R
- PFD
- PFMEA
- Control Plan
- FAI
- CPK
- NPMR

### 2. Do - Production

- Pilot Production
- Production

### 3. Check - Inspection

- C=0 Sampling Plan
- Customer Scorecard
- Supplier Scorecard
- QDMR
- DPMO
- IP
- IR
- PPM

### 4. Act - Corrective Action

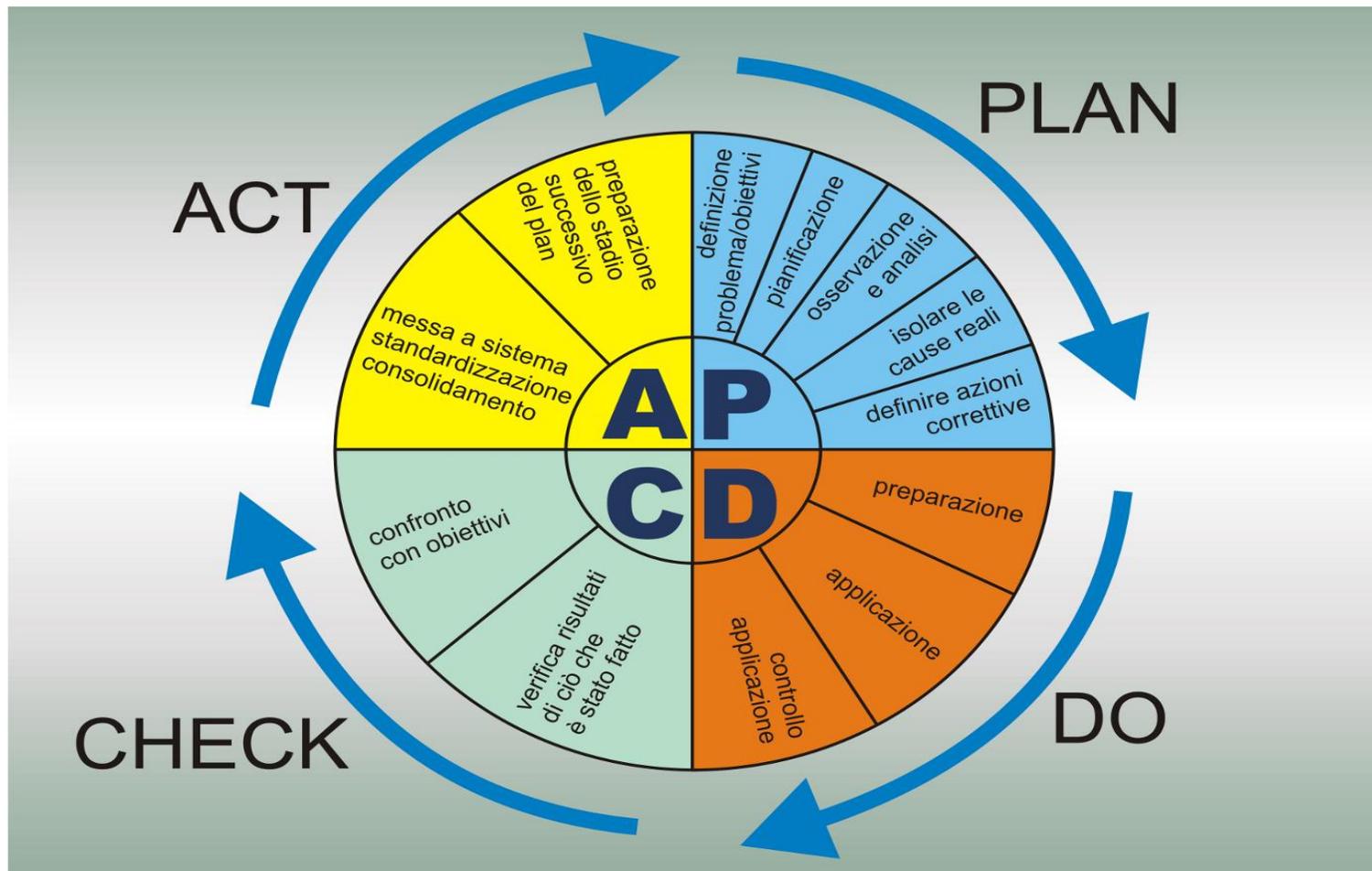
- CAPA
- 8D
- DEV
- FAR
- VR



Un modello concettuale per il miglioramento continuo è il **ciclo P-D-C-A** o **Ruota di Daming**, dal nome del suo autore. Tale modello, che costituisce il modello di riferimento di tutti i processi e dell'intero Sistema di Gestione per la Qualità, prevede quattro fasi:

- 1) **Plan** – Pianificare le attività necessarie all'attuazione
- 2) **Do** – Dare attuazione alle azioni pianificate
- 3) **Check** – Controllare i risultati raggiunti
- 4) **Act** – Agire mediante opportune azioni per correggere, standardizzare le azioni efficaci, individuare le nuove azioni di miglioramento

## Miglioramento continuo nel Sistema di Gestione per la Qualità in Laboratorio





# Gli Standard in Laboratorio

## DEFINIZIONE DI STANDARD

### DOCUMENTO NORMATIVO

stabilito per consenso ed approvato da organismi riconosciuti che fornisce:  
regole, linee guida, caratteristiche delle attività e dei risultati

Costituisce la base per la VALUTAZIONE



# Gli Standard in Laboratorio

## STRUTTURA DI UNO STANDARD

### REQUISITI

Condizioni che devono essere assolutamente soddisfatte

### RACCOMANDAZIONI

Segnalazioni di una tra diverse possibilità, indicazione di una certa modalità di azione come preferita, invito a non seguire altre modalità d'azione (peraltro non proibite)

### AFFERMAZIONI

Note informative



# Gli Standard in Laboratorio

## LE 8 SEZIONI DEGLI STANDARD DI LABORATORIO

A. Organizzazione e sistema di gestione della qualità

B. Personale

C. Locali e Condizioni ambientali

D. Attrezzature, Sistemi informatici e Reagenti

E. Processo Pre-Analitico

F. Processo Analitico

G. Processo Post-Analitico

H. Valutazione ed Assicurazione di Qualità

RISORSE

ATTIVITA' DEL LABORATORIO

MANTENIMENTO E MIGLIORAMENTO CONTINUO



# Standard A

## ORGANIZZAZIONE E SISTEMA DI GESTIONE DELLA QUALITÀ

- A 1 Organizzazione e Gestione
- A 2 Necessità ed esigenze degli utilizzatori
- A 3 Politica della Qualità
- A 4 Sistema di gestione della Qualità
- A 5 Obiettivi di Qualità e Progetti
- A 6 Manuale della Qualità
- A 7 Responsabile della Qualità
- A 8 Controllo dei Documenti
- A 9 Controllo dei Processi e Rapporti della Qualità
- A 10 Controllo del materiale clinico
- A 11 Revisione della Gestione



# Standard B

## PERSONALE

- B 1 Direzione Professionale
- B 2 Equipe
- B 3 Gestione del Personale
- B 4 Orientamento ed Inserimento
- B 5 Descrizione del lavoro e contratti
- B 6 Documentazione relativa al personale
- B 7 Revisione annuale congiunta
- B 8 Riunione dell'Equipe
- B 9 Formazione ed Addestramento

Il coinvolgimento del personale nell'organizzazione è fondamentale e deve avvenire attraverso programmi di formazione continua, definizione di responsabilità e compiti, promozione di uno stile di lavoro collaborativo, coinvolgimento nella definizione degli obiettivi, riconoscimenti e valorizzazione del personale stesso.



# Standard C

## LOCALI ED AMBIENTE

- C 1** Locali ed Ambiente
  - Segreteria
  - Spazi per attività analitica
  - Accettazione dei campioni
  - Separazione di attività incompatibili
- C 2** Locali per il personale
- C 3** Locali per i pazienti
- C 4** Locali e Magazzino
- C 5** Salute e Sicurezza



# Standard D

## STRUMENTI, SISTEMA INFORMATICO, REATTIVI

### D 1 ACQUISIZIONE E GESTIONE DELLE ATTREZZATURE

- Addestramento, Manutenzione, Assistenza tecnica
- Registrazione dei guasti, Documentazione dei fermi macchina

### D 2 GESTIONE DEI DATI E DELLE INFORMAZIONI

- Sicurezza dei dati, Controllo dell'accesso
- Tracciabilità delle informazioni

### D 3 GESTIONE DEI REATTIVI E DEI MATERIALI PER LA CALIBRAZIONE ED IL CONTROLLO DI QUALITÀ

- Scelta, Ordini ed approvvigionamento, Inventario, Disposizioni di sicurezza
- Corretta identificazione dei materiali con data di ricezione, numero di lotto, data d'inizio uso e scadenza



# Standard E

## FASE PRE-ANALITICA

- E 1** INFORMAZIONI PER GLI UTILIZZATORI ED I PAZIENTI
  - Orari di attività del laboratorio
  - Istruzioni per la compilazione delle richieste e per il trasporto dei campioni
  - Disponibilità di consulenza clinica ed interpretazione
  - Lista dei fattori che notoriamente interferiscono con i test
- E 2** MODALITA' DI RICHIESTA
- E 3** RACCOLTA E TRATTAMENTO DEI CAMPIONI
- E 4** TRASPORTO DEI CAMPIONI
- E 5** ACCETTAZIONE DEI CAMPIONI
- E 6** RIFERIMENTO AD ALTRI LABORATORI



# Standard F

## FASE PRE-ANALITICA

**F 1** SCELTA E VALIDAZIONE DELLE PROCEDURE ANALITICHE

**F 2** PROCEDURE ANALITICHE

**F 3** GARANZIE DELLA QUALITÀ DEGLI ESAMI

Per tutti gli esami devono esistere procedure di Controllo di Qualità interno per verificare che l'obiettivo di qualità prefisso è stato raggiunto



# Standard G

## FASE POST-ANALITICA

**G 1** REFERTAZIONE DEI RISULTATI

**G 2** IL REFERTO

**G 3** LA COMUNICAZIONE TELEFONICA

**G 4** IL REFERTO CORRETTO

**G 5** CONSULENZA CLINICA ED INTERPRETAZIONE



# Standard H

## VALUTAZIONI ED ASSICURAZIONI DI QUALITÀ

- H 1** VALUTAZIONE E PROCESSI DI MIGLIORAMENTO
- H 2** VALUTAZIONE DELLA SODDISFAZIONE DEGLI UTENTI E DEI RECLAMI
- H 3** VERIFICA INTERNA DEL SISTEMA DI GESTIONE DELLA QUALITÀ
- H 4** VERIFICA INTERNA DEI PROCESSI ANALITICI
- H 5** VALUTAZIONE ESTERNA DI QUALITÀ
- H 6** MIGLIORAMENTO DELLA QUALITÀ



## 2. Variabilità Preanalitica

- **Preparazione del paziente**
- **Raccolta dei materiali biologici**
- **Trattamento dei materiali biologici**
- **Conservazione dei materiali biologici**



# VARIABILITÀ PREANALITICA





## PREPARAZIONE DEL PAZIENTE

### Interferenze da farmaci

#### 1. BIOFARMACOLOGICA E METABOLICA

(es. Metildopa e Cefalotina interferiscono con il TCD,  
i Barbiturici accelerano il metabolismo epatico)

#### 2. FISICA

(es. la Vitamina A può alterare la misura della Bilirubina)

#### 3. CHIMICA, A LIVELLO ANALITICO

- a) Interazione con l'analita (es. l'eparina compete con l'albumina per il colorante)
- b) Interazione con i reagenti (es. la Vitamina C sulla determinazione del glucosio)
- c) Interazione nella tecnica di misura (es. i disinfettanti urinari che contengono formaldeide interferiscono nella determinazione delle catecolamine urinarie)



# PREPARAZIONE DEL PAZIENTE

## Digiuno e Dieta

### 1. DIGIUNO

E' importante nella corretta determinazione della Glicemia e della Lipemia (è sufficiente un digiuno di 6-8 ore)

### 2. DIETA

- a) Equilibrato apporto glicidico per tre giorni prima del test da carico glicidico
- b) Ricerca del sangue occulto nelle feci dopo tre giorni di dieta priva di alimenti o farmaci ricchi di ferro ed emoglobina (carne, legumi, ferro *per os*)
- c) Diagnosi di tumore carcinoide: alimenti come ananas e banane contengono una notevole quantità di serotonina ed aumentano il tasso di acido 5-idrossiindolacetico urinario dosato per la diagnosi di feocromocitoma)



## PREPARAZIONE DEL PAZIENTE

### Postura, Attività fisica, Altre condizioni

#### 1. POSTURA

(es. Renina ed Aldosterone sono analiti che devono essere dosati sia in ortostatismo che in clinostatismo)

#### 2. ATTIVITA' FISICA

(es. CPK e LDH possono aumentare dopo attività fisica intensa)

#### 3. ALTRE CONDIZIONI

- a) Traumi chirurgici
- b) Cardioversione
- c) Parto



aumentano in circolo gli enzimi della muscolatura



# PREPARAZIONE DEL PAZIENTE

## Ritmi Cronobiologici

### 1. ACTH e Cortisolo

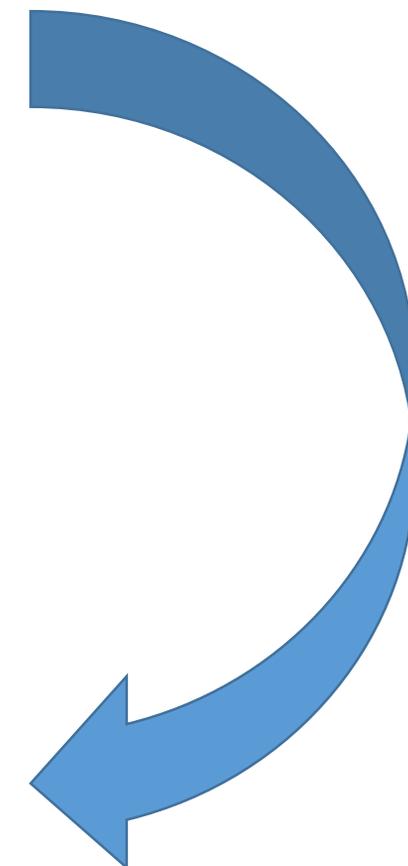
presentano variazioni circadiane di notevole entità  
(nell'arco delle 24 ore valori più elevati al mattino)

### 2. Estrogeni, Progesterone e Gonadotropine (FSH ed LH)

nelle donne in età fertile seguono ritmi mensili ben  
determinati



# VARIABILITÀ PREANALITICA





# Raccolta dei Materiali Biologici

SANGUE

URINE

FECI

LIQUOR CEFALORACHIDIANO

LIQUIDO SINOVIALE

LIQUIDO AMNIOTICO

LIQUIDO SEMINALE



# Raccolta dei campioni ematici

## 1. SANGUE VENOSO E SANGUE CAPILLARE

sia per i dati ematochimici che per le indagini ematologiche non sussistono significative differenze nei risultati sia che il prelievo venga fatto da vena sia che venga fatto dal dito o dal tallone (neonati)

## 2. SANGUE ARTERIOSO

viene considerato il materiale standard per lo studio dei parametri dell'equilibrio acido-base  
(Emogasanalisi)



# RACCOLTA DEI CAMPIONI EMATICI

## Emolisi

**E' la causa più frequente di inadeguatezza qualitativa del prelievo di sangue.  
Le cause più frequenti di emolisi sono:**

- ❖ **Osmotica o chimica** dovuta per es. alla presenza di acqua o alcool nella siringa o nelle provette
- ❖ **Meccanica** dovuta ad eccessiva forza aspirante nel momento del prelievo oppure a pressione eccessiva al momento dell'espulsione del sangue dalla siringa
- ❖ **Fisica** dovuta a conservazione del campione a temperatura non idonea (caldo o freddo eccessivo) con conseguente lisi degli eritrociti
- ❖ **Da cause biologiche** come accade ad es. nel deficit di G6PD o con la presenza in circolo di emolisine, con conseguente aumento della fragilità osmotica eritrocitaria



## RACCOLTA DEI CAMPIONI EMATICI

### Tipo di campione (sangue intero, plasma o siero)

- ✓ **L'utilizzo dei differenti tipi di campione: sangue intero, plasma o siero (il siero è plasma privato dei fattori della coagulazione), è legata alla natura dell'indagine e risulta obbligata per alcune di esse (indagini ematologiche e coagulative).**
- ✓ **Nelle analisi ematochimiche è spesso facoltativo e indifferente l'uso del siero o del plasma. Rispetto al siero il plasma presenta il vantaggio di un'emolisi inferiore, tanto che i valori di potassio su plasma sono inferiori mediamente del 10% rispetto a quelli su siero. Anche alcuni enzimi come la fosfatasi acida e la LDH che vengono liberati dalle piastrine durante il processo coagulativo, sono presenti nel siero in maggiore quantità.**



## RACCOLTA DEI CAMPIONI EMATICI

### Anticoagulanti

- ✓ **EDTA**: L'acido etilendiaminotetracetico (sale bisodico o bipotassico) è un agente chelante che agisce per complessazione e rimozione degli ioni calcio. E' un ottimo anticoagulante, adatto particolarmente per gli esami ematologici (esame emocromocitometrico, emoglobine patologiche) in quanto conserva inalterate le componenti cellulari.
- ✓ **CITRATO DI SODIO**: Agisce per complessazione e rimozione degli ioni calcio. Costituisce l'anticoagulante di scelta per gli studi sulla coagulazione e per la determinazione della VES. L'esame emocromocitometrico in Citrato può essere richiesto per un controllo della conta piastrinica quando si teme che si possa essere verificata una aggregazione piastrinica nel prelievo in EDTA.



## RACCOLTA DEI CAMPIONI EMATICI

### Anticoagulanti e Preservanti per i concentrati eritrocitari

- ✓ Di grande importanza sono le **Soluzioni Preservanti**, che devono mantenere i livelli di ATP, devono fornire glucosio ai globuli rossi per i loro fabbisogni energetici, devono mantenere buoni livelli di 2,3-DPG.
- ✓ **CPD**: Permette di conservare il sangue anticoagulato fino a 21 giorni alla temperatura di 1°-4°C (l'aggiunta di **SAG-M** porta la scadenza a 42 giorni). La sua composizione è la seguente: **C** - Citrato, **P** - Fosfato, **D** – Destrosio.
- ✓ **CPDA**: L'aggiunta di **A** – Adenina al CPD consente di allungare a 35 giorni il tempo di conservazione dei globuli rossi. Infatti l'Adenina riduce la progressiva diminuzione di ATP intraglobulare. (Sacche per uso autotrasfusionale).



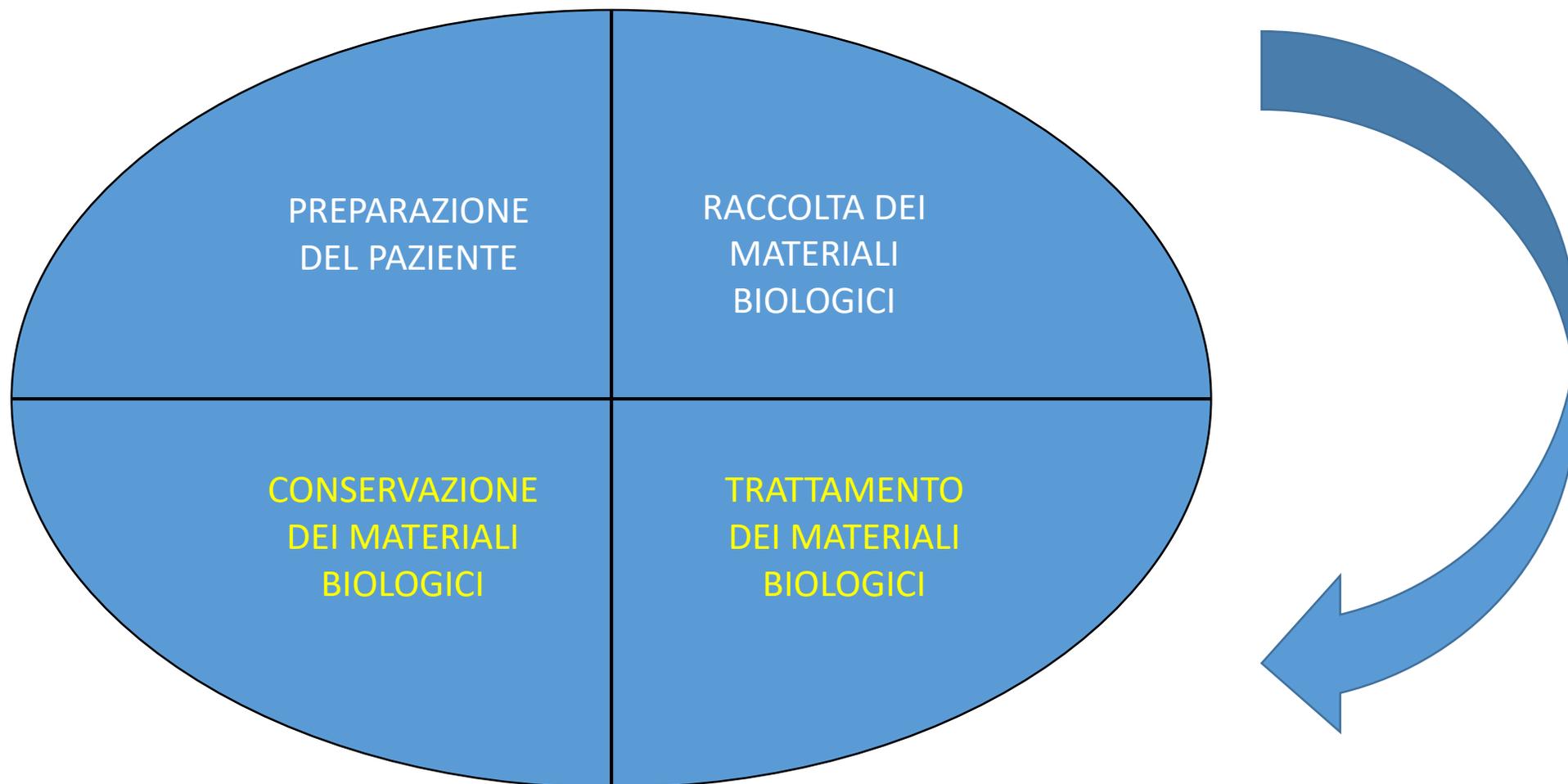
## RACCOLTA DEI CAMPIONI EMATICI

### Anticoagulanti e Preservanti per i concentrati piastrinici

- ✓ **ACD**: E' una soluzione impiegata come anticoagulante per la conservazione dei concentrati piastrinici ottenuti da procedure aferetiche. La sua composizione è la seguente:  
**A** – Acido Citrico, **C** – Citrato di sodio, **D** – Destrosio (glucosio).
- ✓ Viene preparata in due formulazioni diverse A o B che differiscono tra di loro per la concentrazione dei componenti.



# VARIABILITÀ PREANALITICA





# TRATTAMENTO E CONSERVAZIONE DEI MATERIALI BIOLOGICI

## Criteria di non accettabilità dei campioni biologici

- ✓ **Identificazione assente o incompleta**
- ✓ **Mancanza di informazioni necessarie per l'esecuzione del test**
- ✓ **Contenitore non idoneo o non integro**
- ✓ **Prelievo non corretto (es. effettuato durante terapia infusione)**
- ✓ **Quantità insufficiente**
- ✓ **Rapporto sangue/anticoagulante inadeguato**
- ✓ **Mancata aggiunta di idoneo conservante**
- ✓ **Presenza di coaguli (es. esame emocromocitometrico)**
- ✓ **Emolisi evidente**
- ✓ **Conservazione a temperatura non corretta**



# Argomenti

## **3. Variabilità della Fase Analitica: l'Attendibilità dei risultati in Medicina di Laboratorio**

- **Attendibilità e Affidabilità**
- **Precisione e Accuratezza**
- **Sensibilità e Specificità**
- **Concetto di Zona grigia**

## **4. Definizione e Uso dei Valori di Riferimento in Medicina di Laboratorio**

- **Il concetto di Variabilità biologica**
- **Popolazione e Campione**
- **Intervalli di riferimento e valori  
«normali» in Medicina di Laboratorio**



### 3. Variabilità della Fase Analitica: l'Attendibilità dei risultati in Medicina di Laboratorio

➤ **Attendibilità**

➤ **Affidabilità**

➤ **Precisione**

➤ **Accuratezza**

➤ **Sensibilità**

➤ **Specificità**



## COSA SI INTENDE PER ATTENDIBILITA' DEI RISULTATI IN MEDICINA DI LABORATORIO ?



L' **ATTENDIBILITA'** è la qualità che caratterizza, in senso globale, un risultato analitico; svariati fattori concorrono a determinarla, tra cui la *precisione*, l'*accuratezza*, la *sensibilità* e la *specificità* (criteri di attendibilità).

La *sensibilità*, la *specificità* e l'*accuratezza*, dipendono essenzialmente dal metodo di misura usato. La *precisione*, e in parte l'*accuratezza*, dipendono anche dall'esecuzione analitica e quindi dalla organizzazione e dalla efficienza operativa globale del laboratorio.



## DEFINIZIONE DI AFFIDABILITA'

ASSENZA DI ERRORI GROSSOLANI  
IN FASE PRE E POST ANALITICA

UTILIZZO DI METODI ANALITICI  
ACCURATI, SENSIBILI E SPECIFICI





# PRECISIONE

CAPACITA' DI FORNIRE LO STESSO RISULTATO  
IN MISURE RIPETUTE DELLO STESSO CAMPIONE

CONCORDANZA FRA I RISULTATI DI UNA SERIE DI MISURE OTTENUTE  
CON LO STESSO METODO SU UNO STESSO CAMPIONE



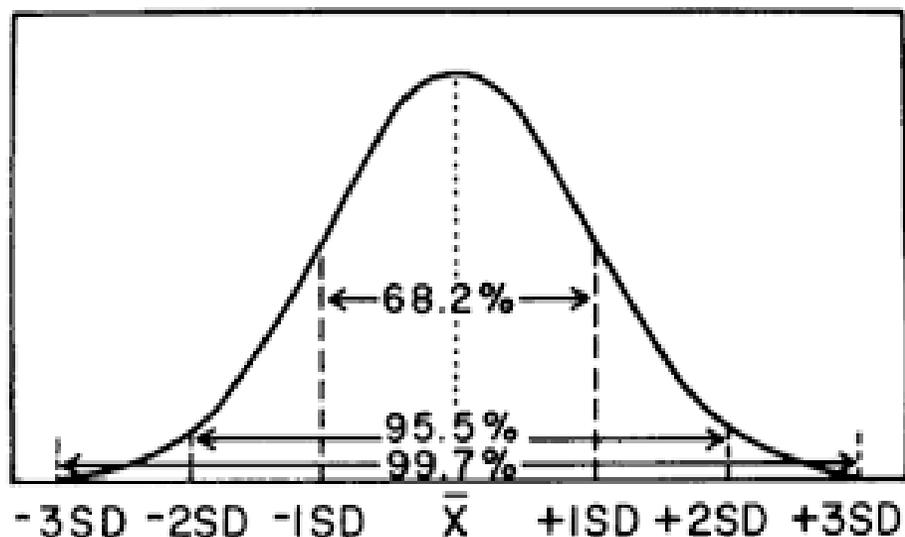


## DEFINIZIONE DI IMPRECISIONE

Dal momento che il termine «PRECISIONE» esprime essenzialmente una entità concettuale, e come tale priva di valore numerico, si utilizza il concetto di «IMPRECISIONE» per esprimere una misura quantitativa.

L' IMPRECISIONE di un risultato analitico o di un metodo è misurata dal valore della deviazione standard calcolata sui risultati di una serie di analisi eseguite sullo stesso campione.

## DEFINIZIONE DI IMPRECISIONE



Curva di distribuzione gaussiana, con indicazione dell'area sottesa da varie porzioni della curva



## ACCURATEZZA E INACCURATEZZA

L'Accuratezza è il grado di concordanza tra il valore medio trovato e il valore vero

Anche l'Accuratezza, come la Precisione, si riferisce *ad una serie di risultati* e non ad un singolo risultato

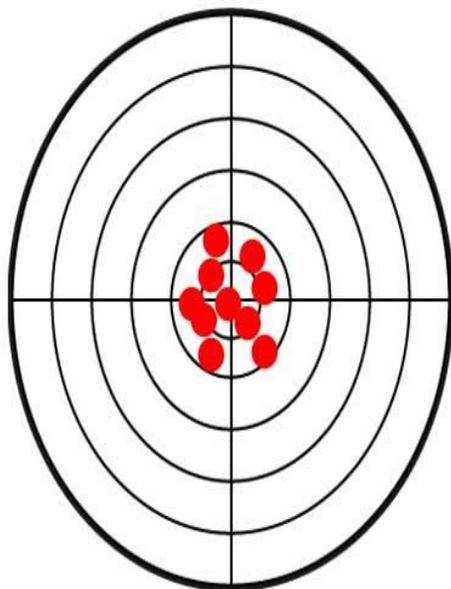
Dal momento che il termine «ACCURATEZZA» esprime essenzialmente una entità concettuale, e come tale priva di valore numerico, si utilizza il concetto di «INACCURATEZZA» per esprimere una misura quantitativa.

L'Inaccuratezza di un risultato analitico o di un metodo è la differenza tra il valore medio sperimentale e il valore vero

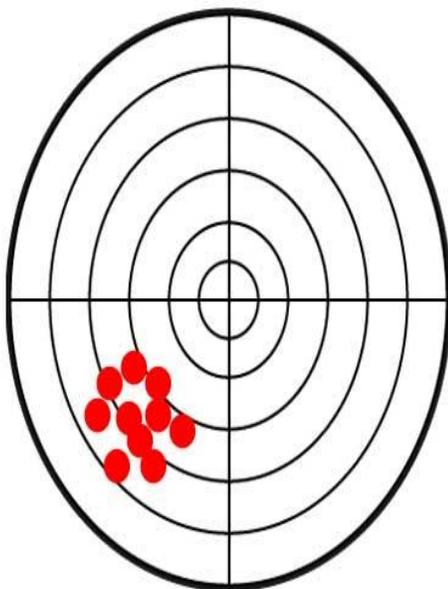


# ACCURATEZZA E PRECISIONE

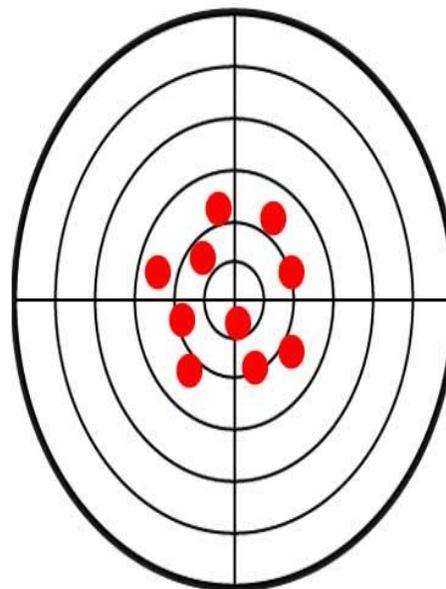
1: +Accurato +Preciso



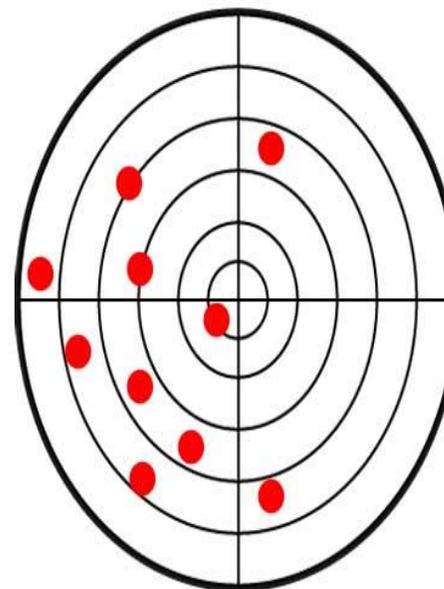
2: -Accurato +Preciso



3: +Accurato -Preciso



4: -Accurato -Preciso



[altraSoluzione.com](http://altraSoluzione.com)



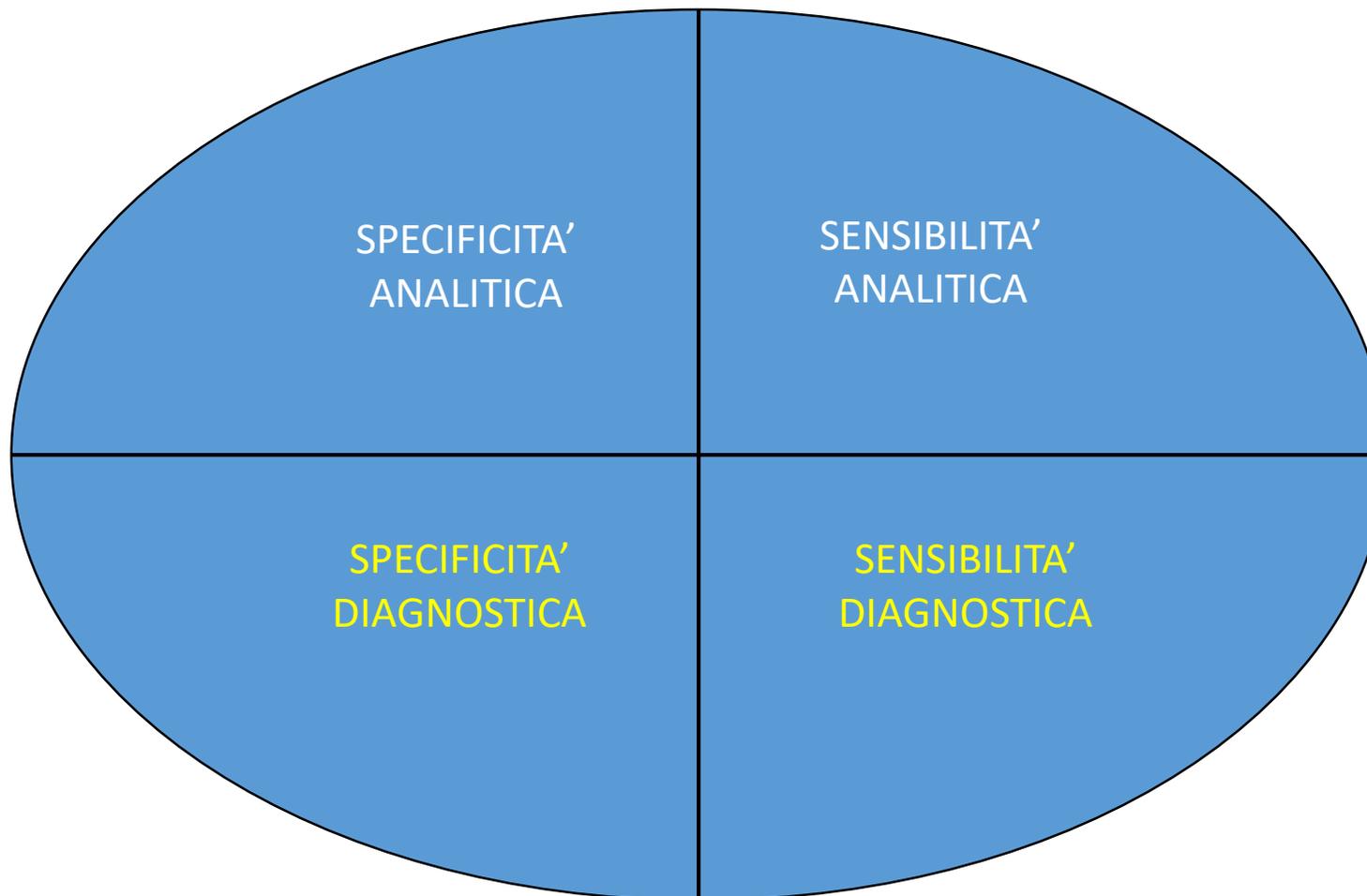
# ACCURATEZZA E PRECISIONE



Questa è  
la combinazione  
di "Precisione" e  
"Accuratezza"



# SPECIFICITA' E SENSIBILITA'





## SPECIFICITA' E SENSIBILITA' ANALITICA

**LA SPECIFICITA' ANALITICA E' LA PROPRIETA' DEL METODO DI DOSARE *ESCLUSIVAMENTE* LA SOSTANZA STUDIATA**

**LA SENSIBILITA' ANALITICA E' L'ATTITUDINE DEL METODO A DOSARE *PICCOLE QUANTITA'* DEL COMPONENTE STUDIATO**



## SPECIFICITA' ANALITICA

LA SPECIFICITA', CHE E' PARTE DELL'ACCURATEZZA, NON HA UN VALORE NUMERICO E NON E' QUANTIZZABILE. SI PUO' PERO' ESPRIMERE LA MANCANZA DI SPECIFICITA' COME COMPONENTE DELL'INACCURATEZZA.

OCCORRE SEMPRE TENER PRESENTE CHE CONCORRONO A DETERMINARE L'INACCURATEZZA, NON SOLO LA MANCANZA DI SPECIFICITA' MA ANCHE ALTRE CAUSE DI ERRORE (REAGENTI, STRUMENTI, ANALISTI, CAMPIONI).



## SPECIFICITA' ANALITICA

Molti metodi utilizzati in chimica clinica mancano di specificità e quindi introducono nei risultati un errore sistematico.

Ad es. il dosaggio della glicemia con i metodi di ossidoriduzione può essere falsato dalla presenza nel campione di sostanze riducenti diverse dal glucosio, come l'acido ascorbico. Tale errore può essere eliminato soltanto cambiando metodo (utilizzo dei metodi enzimatici per la glicemia).



## SENSIBILITA' ANALITICA

LA SENSIBILITA' ANALITICA E' L'ATTITUDINE DEL METODO A DOSARE *PICCOLE QUANTITA'* DEL COMPONENTE STUDIATO

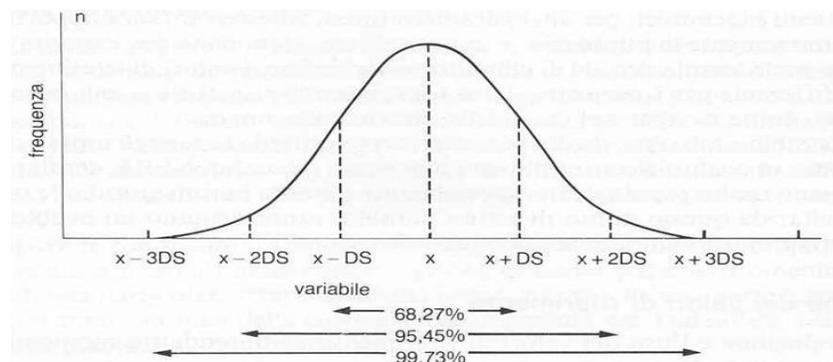
ANCHE QUESTA PROPRIETA' NON HA UN VALORE NUMERICO

LA SENSIBILITA' ANALITICA E' CARATTERIZZATA DAL LIMITE DI RILEVAZIONE O LIMITE DI RILEVABILITA'

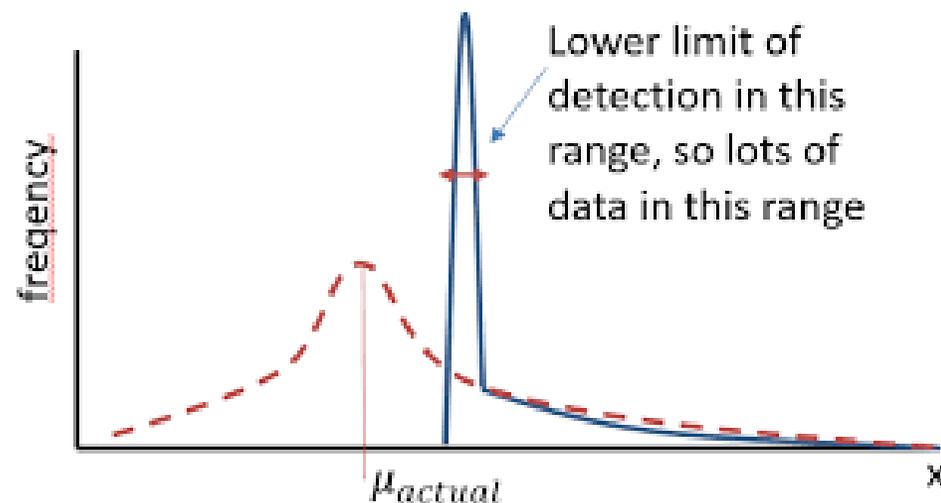
## LIMITE DI RILEVAZIONE O LIMITE DI RILEVABILITA'

E' il più piccolo risultato che può essere distinto da un bianco (campione privo di analita che genera comunque un segnale – rumore di fondo o noise- )

E' la più piccola quantità di sostanza che il metodo riesce a distinguere dal bianco con il limite fiduciario del 95,5% (+2SD) (coincide con il doppio della deviazione standard del bianco)



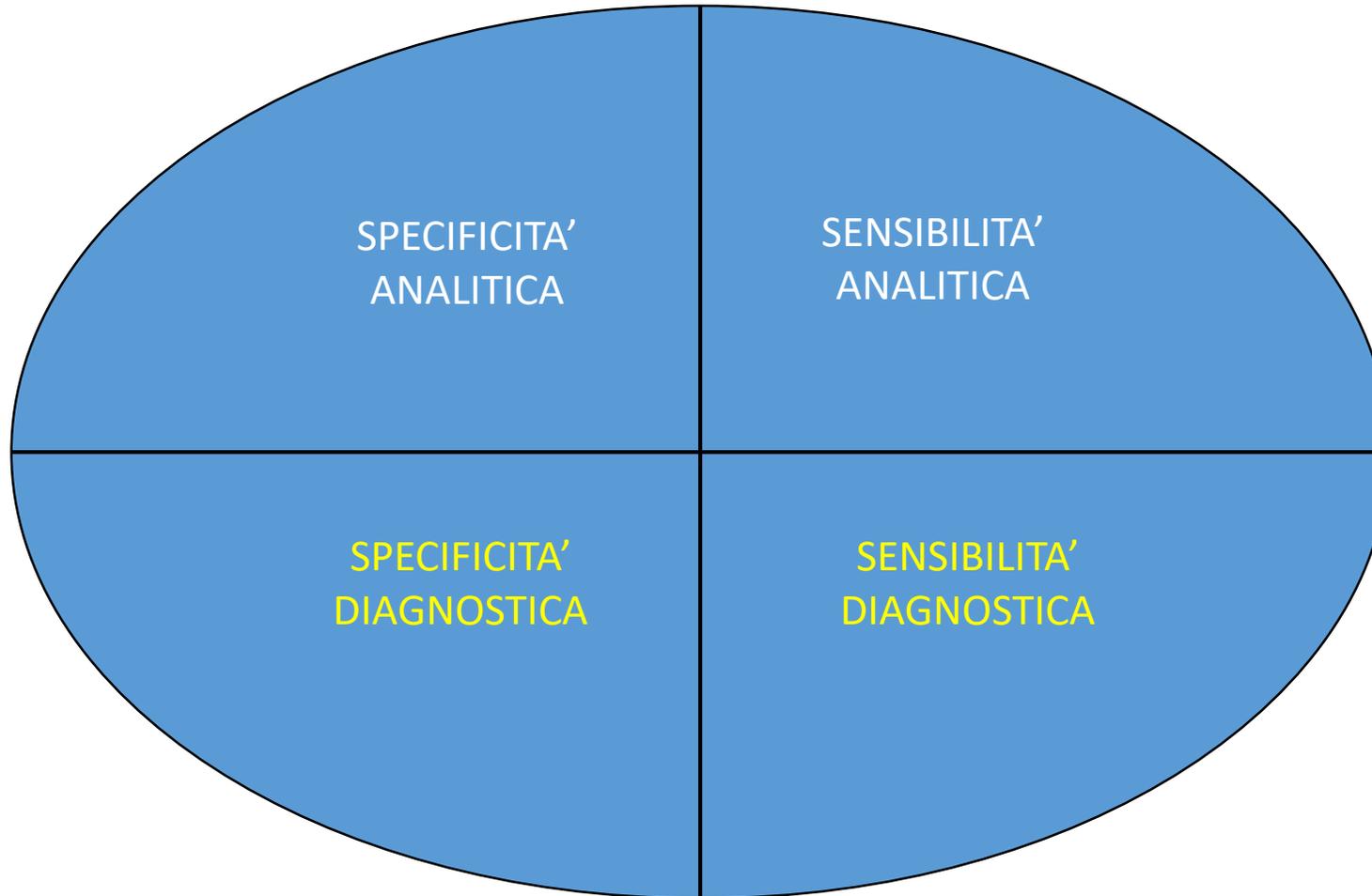
## SENSIBILITA' ANALITICA E LIMITE DI RILEVABILITA'



Si analizzano almeno 10 replicati del Bianco  
Si calcolano la media e le Deviazioni Standard sui risultati ottenuti  
 $LLD$  (Lower Limit of Detection) = Media + 2 DS

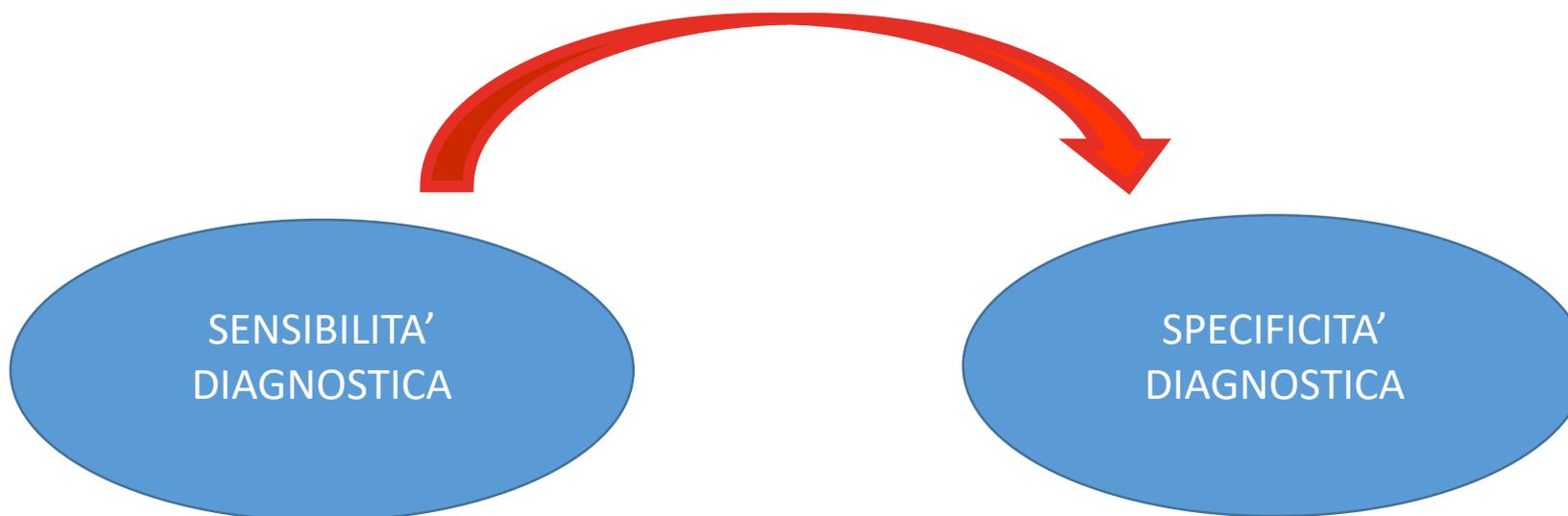


# SPECIFICITA' E SENSIBILITA'



## SPECIFICITA' E SENSIBILITA' DIAGNOSTICA

A differenza della Sensibilità e della Specificità analitica, non si analizzano più le proprietà dei metodi analitici, ma quelle dei Test di laboratorio richiesti dai clinici per determinare la presenza o assenza di malattia





## SPECIFICITA' E SENSIBILITA' DIAGNOSTICA

Spesso non esiste una zona di separazione tra gli intervalli della distribuzione di un test appartenenti ad una popolazione sana rispetto a quelli appartenenti ad una popolazione di individui con una certa malattia, specie se in fase iniziale.

Per la valutazione del test è necessario conoscere caratteristiche quali la sensibilità e la specificità diagnostica del test stesso e valutare il *valore predittivo*.



## SPECIFICITA' E SENSIBILITA' DIAGNOSTICA

LA SPECIFICITA' DIAGNOSTICA E' LA NEGATIVITA' DEL TEST  
NELLO STATO DI SALUTE

(UNA PERSONA SANA HA UN TEST NEGATIVO)

LA SENSIBILITA' DIAGNOSTICA E' LA POSITIVITA' DEL TEST  
NELLO STATO DI MALATTIA

(UNA PERSONA MALATA HA UN TEST POSITIVO)

**TEST  
POSITIVO****MALATTIA  
PRESENTE**Veri  
Positivi**MALATTIA  
ASSENTE**Falsi  
Positivi**TEST  
NEGATIVO**Falsi  
NegativiVeri  
Negativi**SENSIBILITA'** = Veri positivi / tutti i malati (VP + FN)**SPECIFICITA'** = Veri negativi / tutti i sani (FP + VN)**Valore Predittivo Positivo** = Veri positivi / tutti i positivi al test**Valore Predittivo Negativo** = Veri negativi / tutti i negativi al test



## SPECIFICITA' E SENSIBILITA' DIAGNOSTICA

Un buon test deve essere molto sensibile e molto specifico e fornire risultati positivi nei soggetti malati e negativi nei soggetti sani

Specificità e sensibilità sono tuttavia due caratteristiche *interdipendenti* e non è possibile aumentare la specificità se non abbassando la sensibilità e viceversa



## SPECIFICITA' E SENSIBILITA' DIAGNOSTICA

Nella pratica clinica si tende ad ottenere un compromesso tra la massima sensibilità e la massima specificità possibili del test

La possibilità di disporre di test con diversi gradi di sensibilità e di specificità consente il loro impiego differenziato in relazione agli obiettivi prefissati:

**Test di Screening e Test di Conferma**



## TEST DI SCREENING

Nelle situazioni cliniche in cui si desidera identificare tutti i soggetti affetti da una determinata malattia occorre disporre di un test *estremamente sensibile*, accettando per contro una bassa specificità.

In tal modo aumenta il numero di *falsi positivi*, ma si riducono al minimo i falsi negativi. Un Test di Conferma si renderà quindi necessario per identificare successivamente i falsi positivi.



## TEST DI CONFERMA

Questi test possiedono una *elevata specificità* e possono identificare i falsi positivi.

*La bassa sensibilità* del test non è rilevante, in quanto in precedenza il test di screening ha già eliminato i falsi negativi.



## VALORE PREDITTIVO

**Valore Predittivo positivo = Rappresenta la probabilità che un paziente con un test positivo abbia realmente la malattia**

**Valore Predittivo negativo = Rappresenta la probabilità che un soggetto sano con un test negativo effettivamente non abbia la malattia**

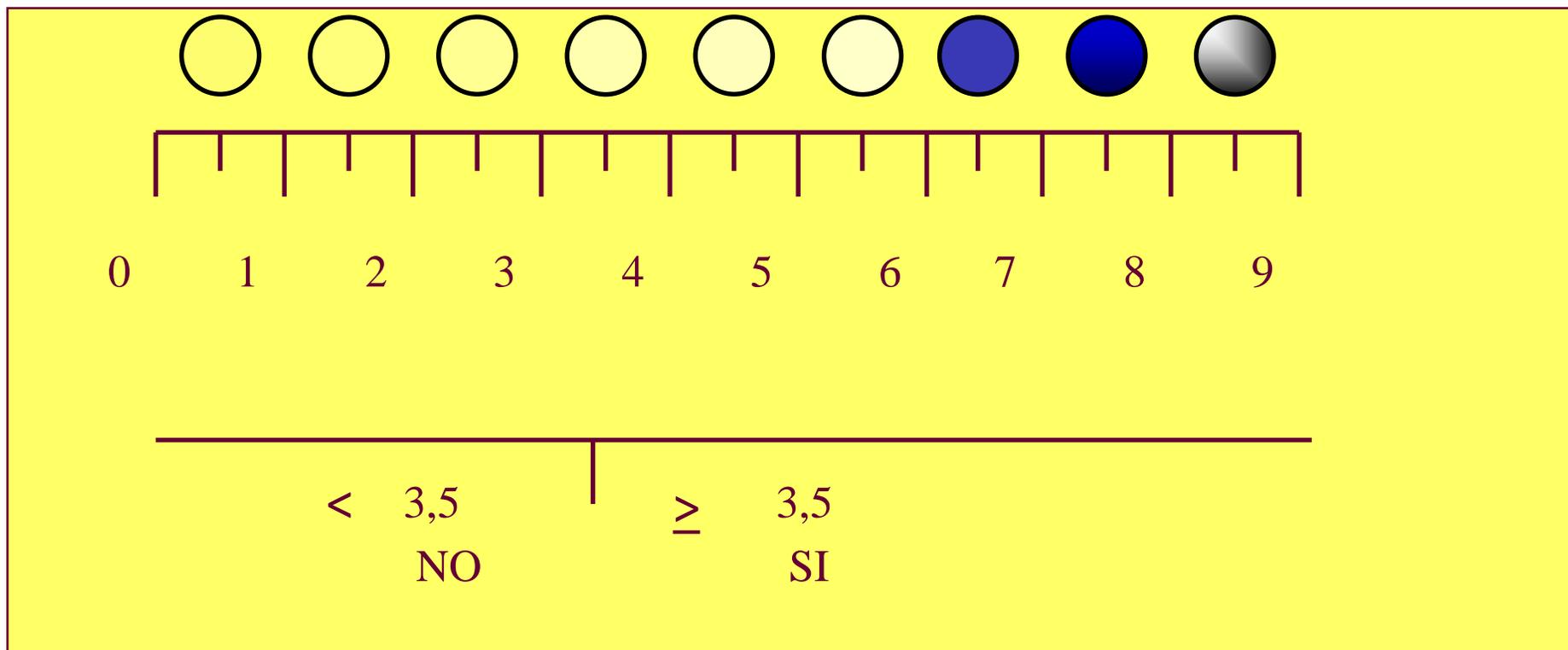
**Il Valore Predittivo di un test varia non solo in funzione della *sensibilità e specificità*, ma anche in funzione della *prevalenza* della malattia nella popolazione esaminata (pazienti affetti da malattia/popolazione totale)**



## PRECISIONE E ACCURATEZZA NEI SAGGI QUALITATIVI E QUANTITATIVI

- ✚ Nel *Saggio Quantitativo* la concentrazione dell'analita viene misurata in riferimento ad una scala continua di valori numerici (unità di concentrazione)
- ✚ Nel *Saggio Qualitativo* la concentrazione dell'analita viene valutata in modo dicotomico (concentrazione rilevabile / concentrazione non rilevabile) rispetto a un dato valore soglia (3,5 nell'esempio)

## PRECISIONE E ACCURATEZZA NEI SAGGI QUALITATIVI E QUANTITATIVI



I simboli rappresentano una serie di campioni a concentrazione crescente di analita



## SAGGIO QUALITATIVO

- ✚ Il *Saggio Qualitativo* viene impiegato per la determinazione di alcuni analiti riguardo ai quali l'informazione analitica coincide con l'informazione clinica: la presenza dell'analita assume un significato diagnostico indipendentemente dall'intensità del segnale stesso.
- ✚ In realtà i Test “strutturalmente” *Qualitativi* nel laboratorio clinico sono relativamente poco frequenti, come quelli che comportano l'apprezzamento visivo dell'assenza / presenza di una colorazione (es. dosaggio hCG nei test commerciali di gravidanza).



## SAGGIO QUALITATIVO

✚ L'introduzione e la vasta diffusione di *Saggi Qualitativi a risposta numerica* (ad es. per i marcatori di infettività come HBsAg e HCV), rende oggi largamente accessibile una risposta numerica continua.



## VALORE SOGLIA

-  Il passaggio critico nella standardizzazione dei Saggi Qualitativi (Test dicotomici) è la definizione del Valore Soglia o Risposta di Taglio ( $R_T$ ) o Cut-off.
-  Il Valore Soglia discrimina i risultati positivi da quelli negativi.



## VALORE SOGLIA

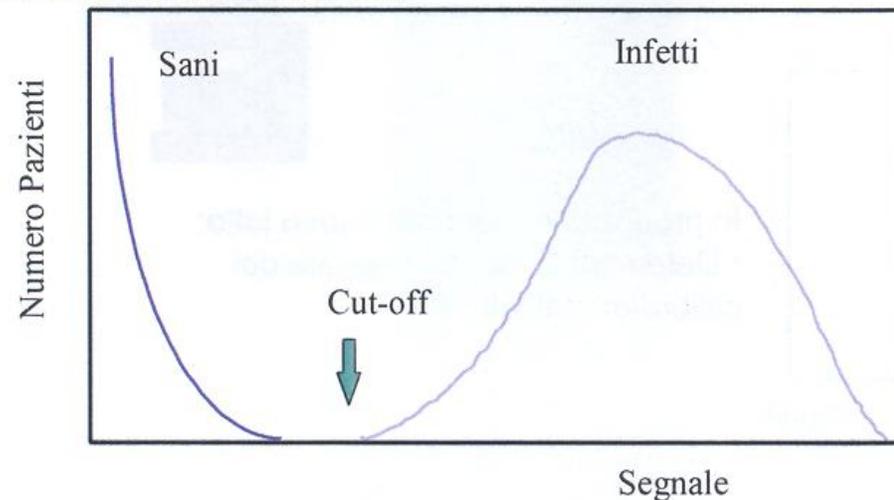
 L' European Committee for Clinical Laboratory Standards (ECCLS) ha proposto che venisse assunto quale valore di discriminazione non la minima concentrazione rilevabile di analita, ma la concentrazione di analita corrispondente al 50% di classificazioni positive. Il valore soglia è quindi una concentrazione che comporta una identica probabilità per un risultato di essere positivo o negativo.

# SAGGI QUALITATIVI A RISPOSTA NUMERICA

## Determinazione del Cut-off

Qualitativi

In fase di sviluppo del test



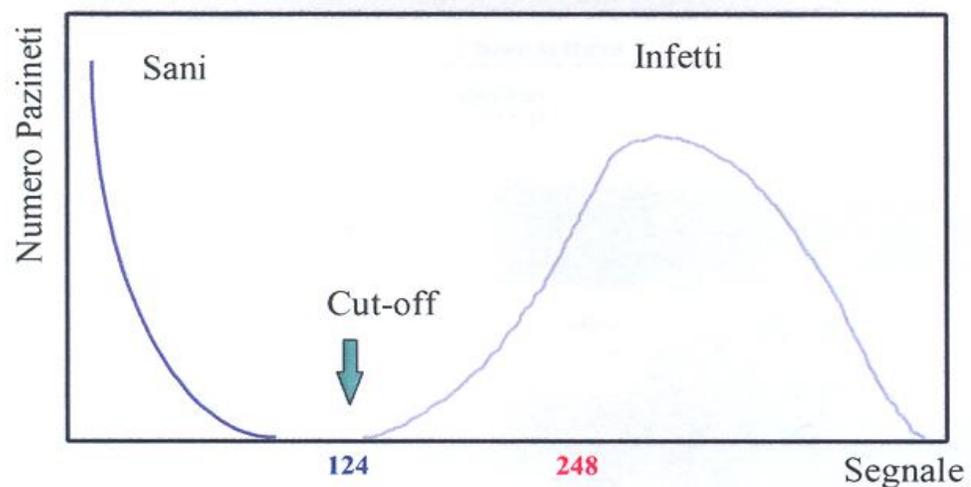
- Il cut-off é determinato in base alla popolazione clinica e alle caratteristiche del test
- Deve rimanere costante
  - da lotto a lotto di reattivi e calibratori



# SAGGI QUALITATIVI A RISPOSTA NUMERICA

## Elaborazione di un campione

### Qualitativi



risultato campione = **Segnale (ALU)** / Cut off del vostro strumento

risultato campione = **248** / 124 = 2



## PRECISIONE E ACCURATEZZA NEI SAGGI QUALITATIVI

✚ Per i Test “strutturalmente” Qualitativi, o comunque quando non si prenda in considerazione la risposta numerica, se non per collocarla rispetto alla soglia, la trasposizione dall’analitica quantitativa dei concetti di PRECISIONE (Riproducibilità della classificazione) e di ACCURATEZZA (classificazione corretta del campione positivo o negativo) è immediata.



## PRECISIONE E ACCURATEZZA NEI SAGGI QUALITATIVI

TEST	RISULTATI
A	- - -
B	- + -
C	+ + -
D	+ + +

<u>PRECISIONE</u>	
1.	A, D
2.	B, C



### ACCURATEZZA (Campione Neg)

1. A
2. B
3. C
4. D

### ACCURATEZZA (Campione Pos)

1. D
2. C
3. B
4. A

## ZONA GRIGIA

- Nell'utilizzo dei Saggi Qualitativi il modello dicotomico risulta spesso inadeguato.
- Una classificazione tricotomica che dia spazio, accanto ai risultati *certamente* positivi o negativi, a risultati incerti o dubbi, o indeterminati, introduce il concetto di ZONA GRIGIA attorno al cut-off.
- Il concetto di Zona Grigia presuppone una opportuna strategia operativa  
(*es. nuovo saggio sullo stesso campione, nuovo prelievo e ripetizione dell'iter analitico, eventuale ricorso ad un test di conferma di secondo livello*)



## ZONA GRIGIA

La Zona Grigia corrisponde  
all'intervallo di incertezza attorno al  
valore soglia (cut-off).



## ZONA GRIGIA

- ✓ E' possibile calcolare la fascia di incertezza al livello di confidenza voluto (ad es. 95%)
- ✓ La zona grigia si ottiene dai limiti di confidenza ( $p=0,05$ ) della regressione lineare delle due variabili concentrazione / risposta, valutata dalla replicazione della misura ripetuta di un unico controllo negativo e di un unico controllo positivo
- ✓ Nella situazione di un intervallo di confidenza al 95 % ( $p<0,05$ ) nessuna risposta inclusa nei limiti della zona grigia può essere classificata come positiva (se superiore al cut-off) o come negativa (se inferiore al cut-off) con una sicurezza maggiore del 95%





## 4. Definizione e Uso dei Valori di Riferimento in Medicina di Laboratorio

- Il concetto di Variabilità biologica**
- Popolazione e Campione**
- Intervalli di riferimento e valori «normali» in Medicina di Laboratorio**



## 4. Definizione e Uso dei Valori di riferimento in Medicina di Laboratorio

I risultati degli esami di laboratorio sono interpretati per confronto con valori relativi alla popolazione sana, noti come “valori normali” o “valori di riferimento”.

Il risultato analitico non è utilizzabile dal punto di vista clinico se mancano i VALORI DI RIFERIMENTO.



## VALORI DI RIFERIMENTO IN MEDICINA DI LABORATORIO

Per permettere una migliore interpretazione dei dati di laboratorio, nasce nel 1968 da un'intuizione di **R. Grasbeck e N. Saris (1)** il concetto di *Reference Values*, inteso come il valore ottenuto da misure di una quantità (analita), in una popolazione di riferimento, rispetto alla quale si valuta il valore della stessa quantità misurata nei soggetti in studio.

(1) Grasbeck R., Saris N.E. : *Establishment and use of reference values*. Scand. J. Clin. Lab. Invest., 1969; 26: 62-63.



## INDIVIDUI “SANI”

I *valori normali* di una grandezza biologica sono i valori più frequentemente riscontrati negli individui sani.

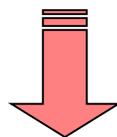
L'individuo “sano” non è un modello reale facilmente identificabile:  
è un archetipo caratterizzato dall'assenza di malattia.

Lo *stato di salute* è caratterizzato dall'assenza di sensazioni soggettive e di segni oggettivi di malattia ed è valutato in relazione alla situazione sociale del soggetto ed allo scopo dell'attività medica.



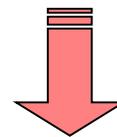
## Definizione dei Valori di Riferimento e correlazioni fra i diversi termini raccomandati dalla Federazione Internazionale di Chimica Clinica

1. Gli individui di riferimento



costituiscono una

2. Popolazione di riferimento



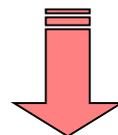
da cui viene scelto un

3. Gruppo campione di riferimento



## Definizione dei Valori di Riferimento e correlazioni fra i diversi termini raccomandati dalla Federazione Internazionale di Chimica Clinica

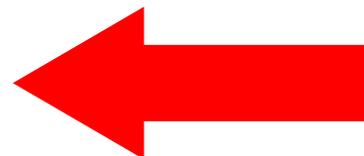
3. Gruppo campione di riferimento



su cui vengono determinati

4. I valori di riferimento

5. I limiti di riferimento e gli intervalli di riferimento



su cui vengono calcolati



## SCOPO DELL'INTERVALLO DI RIFERIMENTO

Evidenziare variazioni dello stato  
biochimico del paziente *precocemente*  
anche a livello subclinico



## APPROPRIATEZZA E SENSIBILITA' DELL'INTERVALLO DI RIFERIMENTO

dipendono da:

1. **VARIABILITA' BIOLOGICA** intraindividuale e interindividuale
2. **VARIABILITA' PREANALITICA** (raccolta, trasporto, conservazione)
3. **VARIABILITA' ANALITICA** (metodi, precisione e accuratezza)

## INTERINDIVIDUALE

Variazioni riscontrabili *in individui diversi*

- ✓ fattori genetici (sesso, razza)
- ✓ fattori esogeni (clima, alimentazione, farmaci)
- ✓ fattori fisiologici (età, bioritmi, gravidanza)

## INTRAINDIVIDUALE

Variazioni riscontrabili *nel singolo individuo*

- ✓ bioritmi
- ✓ stress, attività fisica (es. CPK, LDH), dieta
- ✓ fattori fisiologici (età, gravidanza)



La Variabilità biologica è *ineliminabile*, ma la sua incidenza può essere ridotta al minimo

COME ?

- Standardizzazione delle condizioni di prelievo (es. digiuno, postura, orario o cadenza mensile del prelievo)
- Interpretazione dei risultati secondo intervalli di riferimento specifici per stato fisiologico (nella donna ciclo mestruale, gravidanza e menopausa), fascia di età (prima infanzia ed età avanzata), sesso, razza



## PRODUZIONE DEI VALORI DI RIFERIMENTO

1. Selezione degli individui che appartengono alla popolazione di riferimento
2. Misura degli analiti interessati
3. Presentazione dei valori trovati in forma adatta a costituire un valido termine con cui confrontare i valori osservati



## CRITERI DI SELEZIONE DEGLI INDIVIDUI DI RIFERIMENTO

Il **campionamento** dovrebbe essere **casuale**, ma un campionamento realmente casuale è impraticabile. Anche un campione di individui ottenuto scegliendo tra i donatori o tra gli operatori del laboratorio (ciò che usualmente viene fatto), non è un campionamento casuale.

- ❖ Si usa il miglior campione di riferimento compatibile con considerazioni pratiche.
- ❖ Bisogna interpretare i risultati con cautela poiché utilizzando un campionamento non casuale è possibile introdurre un *errore sistematico* (differenza tra valore trovato e valore vero).



## METODI PER LA PRODUZIONE DEI VALORI DI RIFERIMENTO

### DIRETTO

Scelta degli individui dalla popolazione generale usando criteri definiti dalla Federazione Internazionale di Chimica Clinica

### INDIRETTO

Analisi statistica dei risultati dei pazienti per ottenere stime dei valori con specifiche caratteristiche

### *A priori*

Gli individui sono scelti se soddisfano definiti criteri

### *A posteriori*

Gli individui sono selezionati da una banca dati



# Argomenti

## 5. Variabilità della Fase Analitica: l'Errore in Medicina di Laboratorio

- **Errori sistematici**
- **Errori casuali**
- **Errore totale**
- **Limiti fiduciari**
- **Coefficiente di variazione**

## 6. Controllo dei Metodi Analitici

- **Scelta del sistema analitico**
- **Concetto di Linearità**
- **Prove di Interferenza e Recupero**
- **Prove di confronto tra Metodi**



## 5. Variabilità della Fase Analitica: l'Errore in Medicina di Laboratorio

- Errori sistematici**
- Errori casuali**
- Errore totale**
- Limiti Fiduciarri**
- Coefficiente di Variazione (CV%)**



## ERRORE DI MISURA

*Le analisi di laboratorio sono inevitabilmente affette da errore.*  
In mancanza di una valutazione di questo errore le misurazioni perdono gran parte del loro significato.

Quando ad esempio si confrontano due determinazioni dello stesso analita eseguite a distanza di tempo su campioni di un paziente, assai probabilmente si avrà un valore diverso.

Solo conoscendo l'errore delle misure si può decidere se l'eventuale differenza tra le due determinazioni sia reale (e quindi abbia un significato clinico) oppure se sia semplicemente dovuta a fluttuazioni della misura.



## DEFINIZIONE DI ERRORE

Si definisce errore di un'analisi la differenza tra il valore vero della sostanza dosata ed il valore trovato con il procedimento analitico: l'errore così definito è l'errore totale.

L'**errore totale** può essere analizzato solamente prendendo in considerazione le due categorie di errore che lo compongono.

L'errore totale può infatti essere considerato come risultante dell'effetto indipendente di **errori di natura casuale** ed **errori di natura sistematica**.



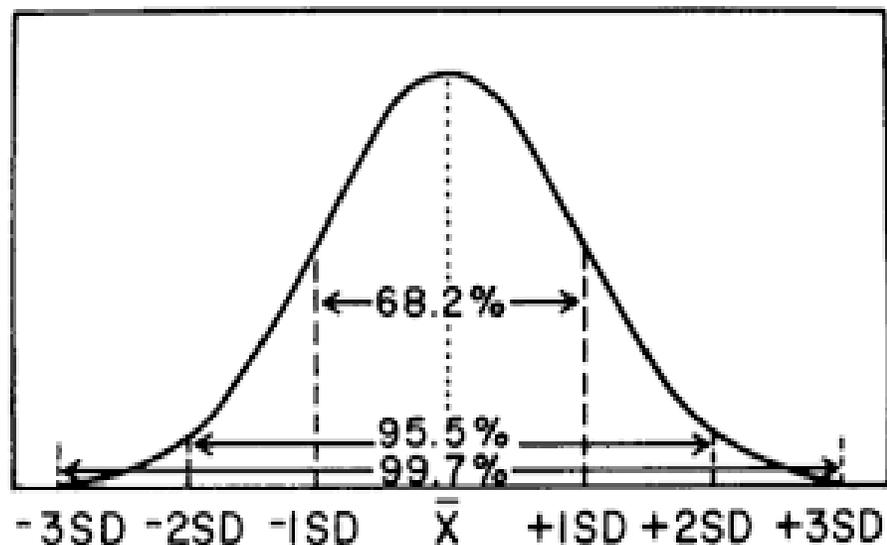
## ERRORE CASUALE

L'errore casuale è *inevitabile* e la sua origine *non è individuabile*.

Si deve alla presenza di Errori casuali se, ripetendo numerose volte l'analisi sul medesimo campione in condizioni analitiche ineccepibili, si ottengono *risultati differenti distribuiti attorno al valore medio secondo una dispersione gaussiana*.

La stima quantitativa dell'Errore casuale è spesso riportata come **Imprecisione**.

# IMPRECISIONE



Curva di distribuzione gaussiana, con indicazione dell'area sottesa da varie porzioni della curva



## ERRORE SISTEMATICO

L'errore sistematico ha una causa *conosciuta* o comunque *individuabile*, che in alcuni casi è possibile eliminare (es. scarsa sensibilità o specificità di un metodo).

L'Errore sistematico viene stimato dalla *Inesattezza o Bias*.

Errore sistematico costante  
uguale per qualunque concentrazione dell'analita  
Errore sistematico proporzionale  
variabile in funzione della concentrazione dell'analita



# INESATTEZZA O BIAS

## STIMA DELL'ERRORE SISTEMATICO

DIFFERENZA TRA LA MEDIA DI MISURE EFFETTUATE IN  
CONDIZIONI DI RIPETIBILITA' ED IL VALORE VERO  
DELL'ANALITA ( $=M-V$ )

LO SCOSTAMENTO (BIAS) E' ESPRESSO SIA NELLE UNITA' DI  
MISURA DI CONCENTRAZIONE SIA COME PERCENTUALE  
DEL VALORE VERO



# RIPETIBILITA'

Grado di concordanza tra i risultati di successive misure dello stesso analita effettuate nelle stesse condizioni di misura  
«Precisione entro la serie»

## CONDIZIONI DI RIPETIBILITA'

- Sistema analitico
- Operatore
- Laboratorio
- Tempo

Rimangono invariate

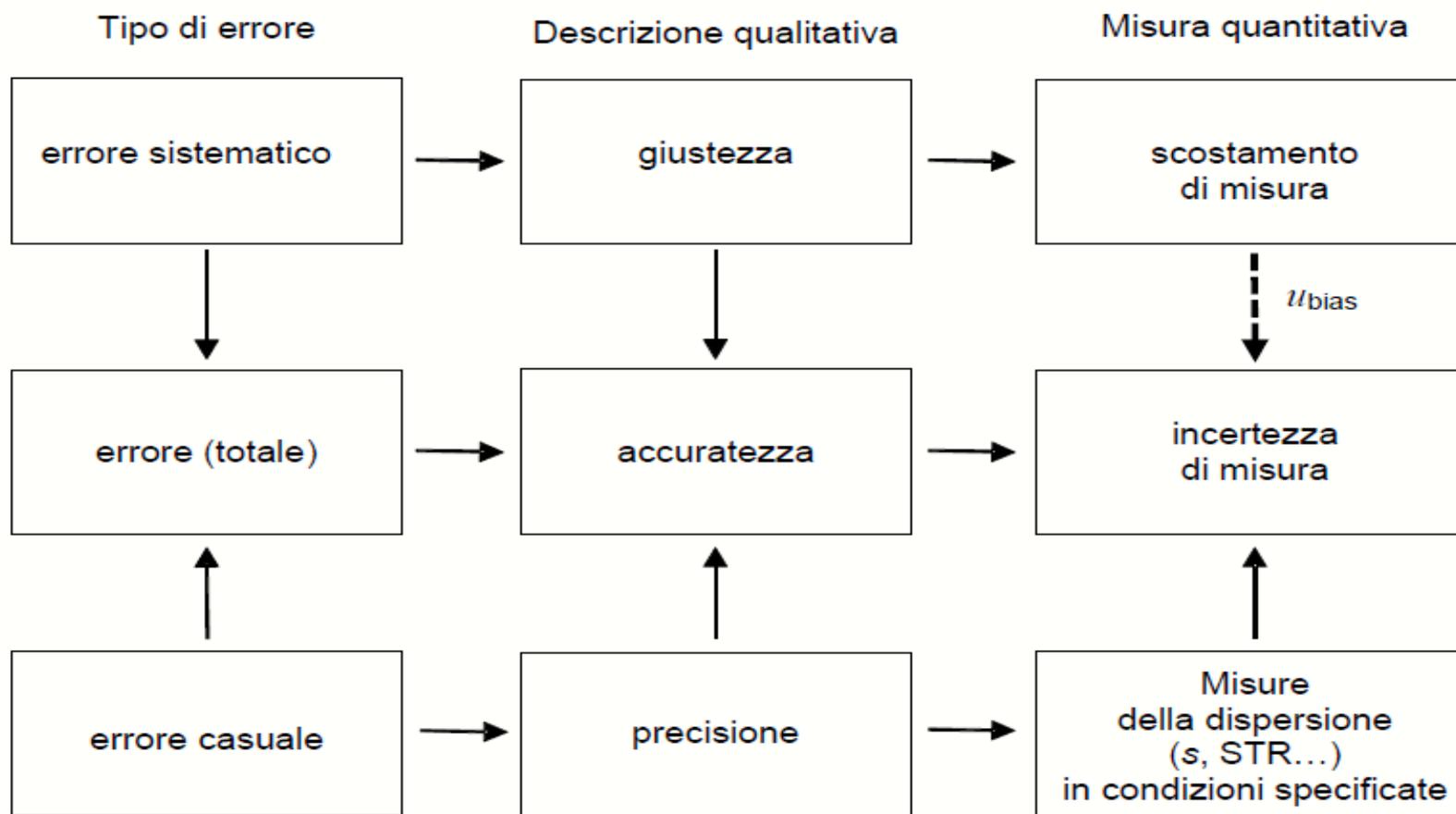


## ERRORE GROSSOLANO

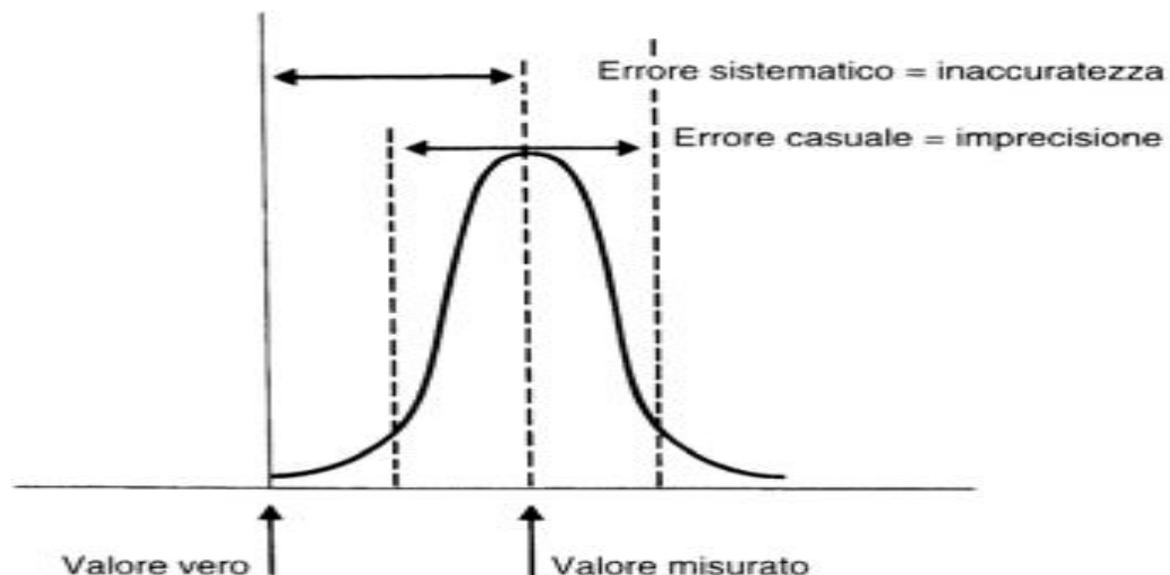
E' un errore accidentale, un vero e proprio sbaglio, dovuto generalmente all'operatore. E' facilmente evitabile, semplicemente con una maggiore attenzione e la buona organizzazione del Laboratorio.



# ERRORE



## Rappresentazione grafica di Errore Sistemático ed Errore Casuale



La figura indica l'imprecisione (errore casuale) e la inaccuracy (errore sistematico) di un metodo analitico. Le due grandezze indicate sono da intendersi in senso statistico, sono cioè valutabili soltanto in base ad un certo numero di repliche analitiche eseguite sullo stesso campione.

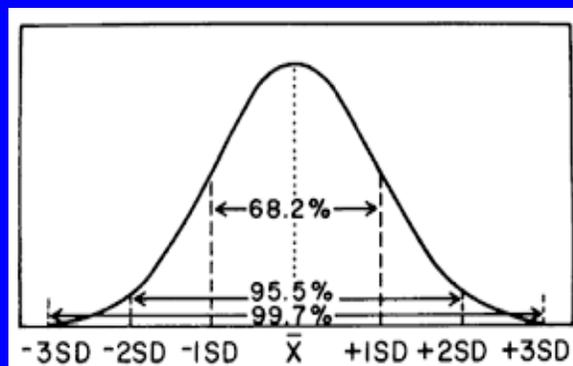


## LIMITI FIDUCIARI

Per un risultato isolato ( $X$ ) ottenuto con un metodo del quale si è calcolata preventivamente la deviazione standard su almeno 25 dati sperimentali, i valori corrispondenti a  $X \pm 2DS$  sono chiamati «limiti fiduciarî» o «limiti di confidenza»

## LIMITI FIDUCIARI

Sono i limiti di concentrazione entro i quali si può avere «fiducia» che sia compresa la concentrazione vera della sostanza (probabilità = 95,5%)





## COEFICIENTE DI VARIAZIONE (CV)

L'entità degli errori casuali commessi durante le determinazioni analitiche aumenta con l'aumentare della concentrazione dell'analita nel campione.

Poiché esiste tale relazione tra l'errore casuale e la concentrazione dell'analita nel campione, se la Deviazione Standard trovata viene espressa come *percentuale del valore medio*, si ottiene un parametro che rispecchia più fedelmente l'imprecisione dell'esecuzione analitica del metodo.



## COEFFICIENTE DI VARIAZIONE (CV)

$$CV = \frac{DS}{X} \times 100$$

Il Coefficiente di Variazione si calcola come rapporto tra Deviazione Standard e Media ed esprime la variabilità in percentuale della media. Non ha dimensione, ed è utile quando si vogliono confrontare dispersioni di insiemi di dati espressi su scale diverse.



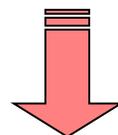
## 6. Controllo dei Metodi Analitici

- Scelta del Sistema Analitico**
- Concetto di Linearità**
- Prove di Interferenza e Recupero**
- Prove di Confronto tra Metodi**

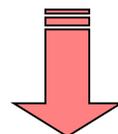


# SCELTA DEL SISTEMA ANALITICO

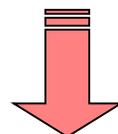
1. Esigenza clinica, Miglioramento della qualità analitica, Automazione



2. Definizione degli obiettivi analitici e clinici



3. Scelta del sistema analitico



4. Valutazione-Validazione



## SCELTA DEL SISTEMA ANALITICO

Valutazione-Validazione

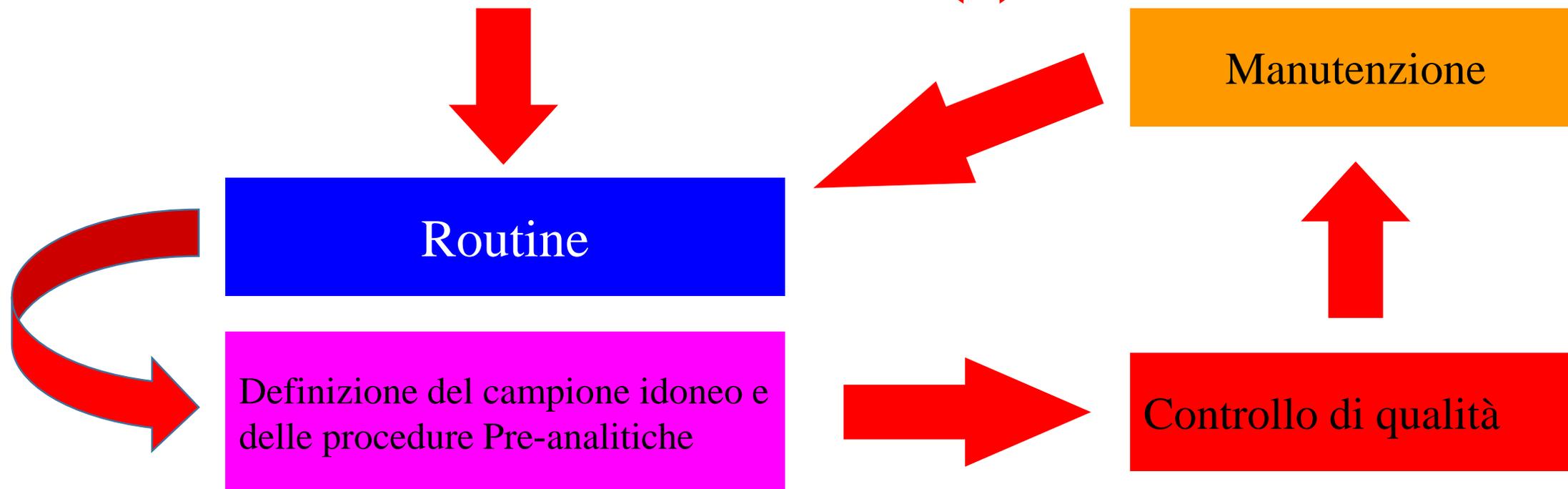
Sviluppo del metodo

Manutenzione

Routine

Definizione del campione idoneo e  
delle procedure Pre-analitiche

Controllo di qualità





## OBIETTIVI ANALITICI

ERRORE TOTALE ACCETTABILE  
DEVIAZIONE STANDARD ACCETTABILE  
BIAS ACCETTABILE



# VALUTAZIONE-VALIDAZIONE

## 1. PERIODO DI FAMILIARIZZAZIONE

✿ Calibrazione

✿ Linearità

✿ Range analitico

✿ Riproducibilità



Rendere operativo il  
metodo



# VALUTAZIONE-VALIDAZIONE

## 2. PROVE DI VALUTAZIONE-VALIDAZIONE

+ Imprecisione



Errore totale = **INACCURATEZZA**

+ Inesattezza

+ SENSIBILITA' ANALITICA

+ SPECIFICITA' ANALITICA



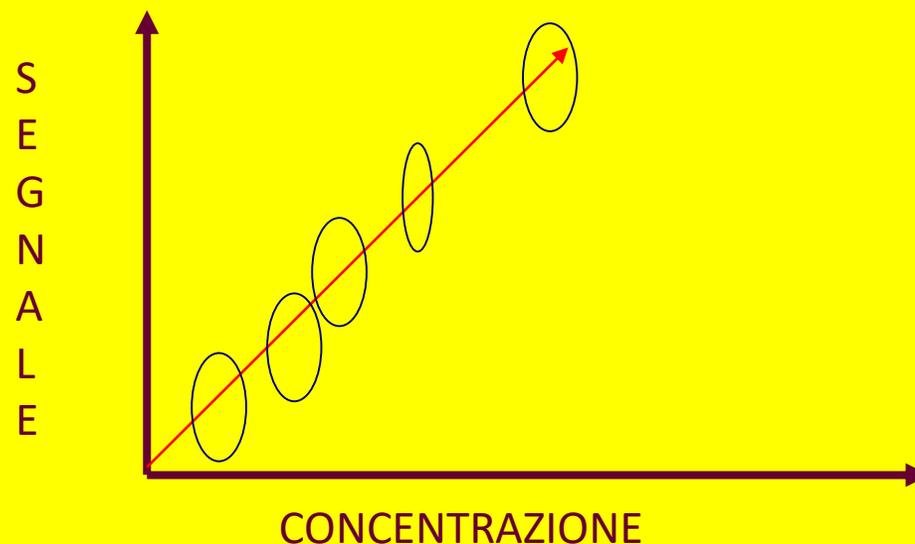
## VALUTAZIONE-VALIDAZIONE

### 3. DECISIONE DI ACCETTABILITA' DEGLI ERRORI OSSERVATI

per confronto con gli obiettivi di qualità scelti

### 4. DETERMINAZIONE O VERIFICA DELL'INTERVALLO DI RIFERIMENTO

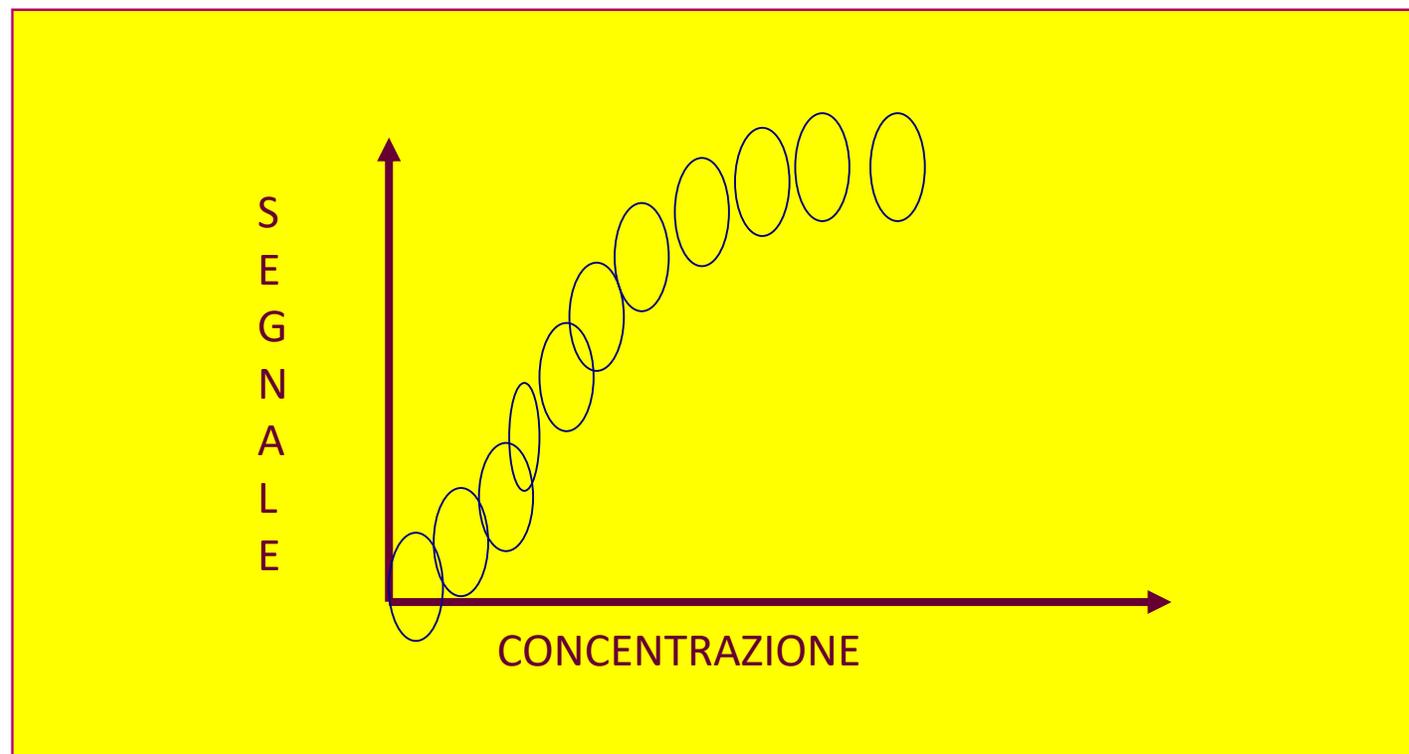
# CALIBRAZIONE



La curva viene costruita a partire da calibratori a concentrazione nota. Sulla curva così ottenuta (Curva di Calibrazione o Curva Master o Standard) si calcola la concentrazione incognita dell'analita nel campione da analizzare



# CALIBRAZIONE NON LINEARE



Algoritmi per linearizzare i risultati



## RANGE ANALITICO

Intervallo di concentrazione dell'analita all'interno del quale il metodo è applicabile senza modifiche, cioè senza diluire o concentrare il campione

dovrebbe includere dal 95 % al 99 % dei risultati attesi per i pazienti



# PROVE DI LINEARITA'

## ANALIZZARE IN TRIPLICATO

(12 determinazioni)

- 1) Soluzione A = Analita assente
- 2) Soluzione B = Analita con concentrazione al limite superiore del range analitico
  - ◆ 4 parti A + 1 parte B
  - ◆ 3 parti A + 2 parti B
  - ◆ 2 parti A + 3 parti B
  - ◆ 1 parti A + 4 parti B

*Si usano sieri o campioni di pazienti per tener conto degli effetti matrice che si possono verificare in routine*



## EFFETTO MATRICE

### LE PROTEINE DEL SIERO POSSONO:

- ❖ Adsorbire parte dell'analita
- ❖ Legare l'analita mascherando in parte i siti reattivi
- ❖ Modificare la solubilità dell'analita tramite il loro “effetto tampone” che stabilizza il pH del mezzo

*Per tale motivo è essenziale che il materiale di controllo soddisfi le esigenze di “commutabilità”, cioè ci sia analogia tra le caratteristiche chimico-fisiche del materiale di controllo e i campioni dei pazienti*



# RIPRODUCIBILITA'

Grado di concordanza tra i risultati di successive misure dello stesso analita effettuate *variando* le condizioni di ripetibilità  
«Precisione tra le serie»

La Riproducibilità è la misura della deviazione dei risultati dal valore medio, ottenuta nel corso di più settimane o mesi, anche da tecnici diversi, con l'utilizzo di lotti di soluzioni standard e di reagenti anche diversi.



## VALUTAZIONE DELLA PRECISIONE

Un metodo è considerato più preciso di un altro quando la sua *imprecisione* (CV% delle misure replicate) è *più piccola*.

Il laboratorio può stimare la precisione del metodo effettuando misure replicate su soluzioni standard e su campioni a vari livelli di concentrazione.

La ripetizione di tali prove può avvenire in un'unica seduta analitica (precisione entro la serie) oppure in giorni distinti (precisione tra le serie). E' evidente che la precisione entro la serie risulterà generalmente migliore di quella tra le serie.

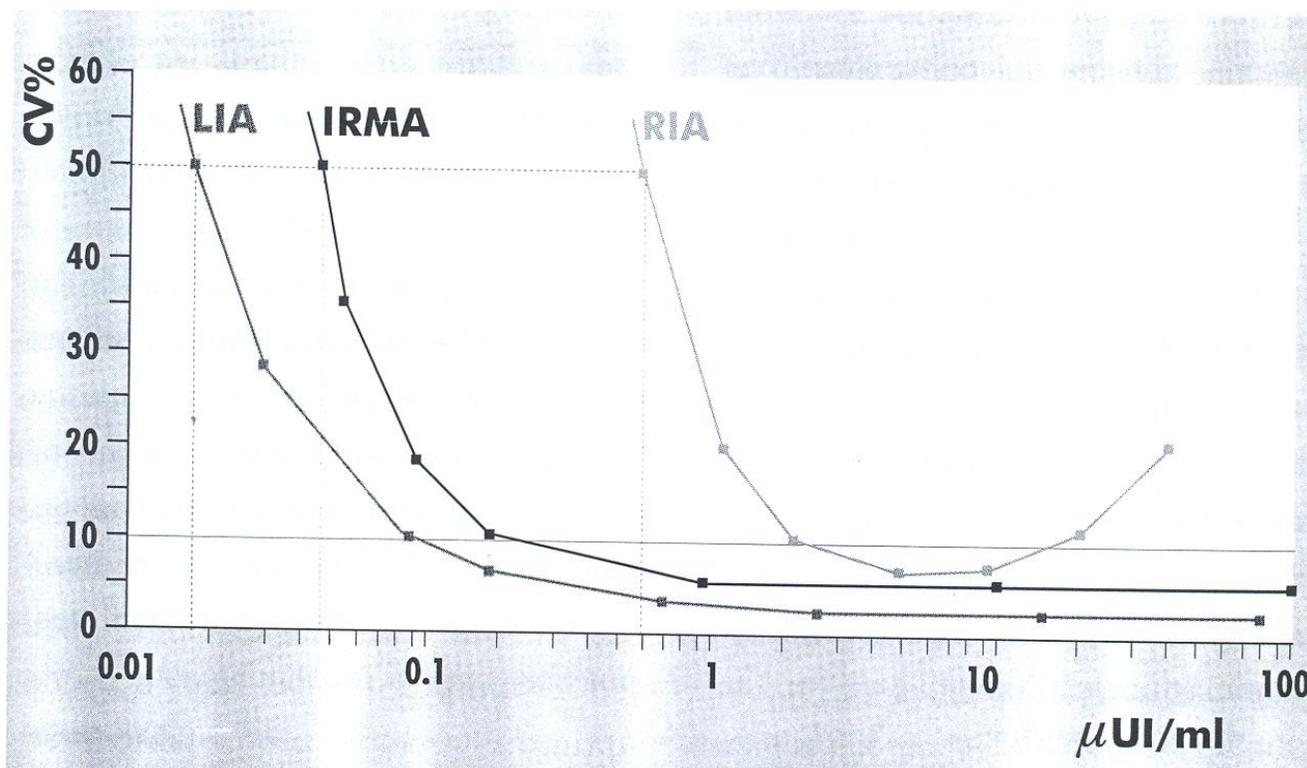


## PROFILO DI PRECISIONE

La precisione delle determinazioni dipende dalla concentrazione del campione e generalmente tende a diminuire agli estremi dell'intervallo di misura, cioè per concentrazioni di analita elevate e per concentrazioni molto basse.

Questa dipendenza è descritta dal cosiddetto **profilo di precisione**, che riporta il CV in funzione della concentrazione. I laboratori usano il *profilo di precisione* per confrontare la precisione di differenti metodi.

# PROFILO DI PRECISIONE



Confronto dei **profili di precisione** di tre differenti metodi immunometrici per la misura del TSH.



# VALUTAZIONE DELLA ACCURATEZZA

## 1. PROVE DI CONFRONTO TRA METODI

Per valutare l'accuratezza del metodo si ricorre al raffronto dei risultati analitici forniti dal metodo in esame con quelli ottenuti impiegando un metodo di riferimento di sicura attendibilità.

Si eseguono 50-100 determinazioni con entrambi i metodi su diversi sieri. Si calcola quindi un **coefficiente di correlazione**: il valore di questo parametro deve essere 1 o presentare valori molto prossimi all'unità.



# VALUTAZIONE DELLA ACCURATEZZA

## 2. CONFRONTO CON VALORI DI CONSENSO

- ❖ Media dei risultati ottenuti in 10 laboratori di riferimento
- ❖ Media dei risultati di metodi notoriamente affidabili, anche diversi tra loro, purchè il numero dei dati sia molto elevato
- ❖ Media dei risultati ottenuti in laboratori diversi che utilizzano lo stesso sistema analitico (VEQ).



## VALUTAZIONE DELLA ACCURATEZZA

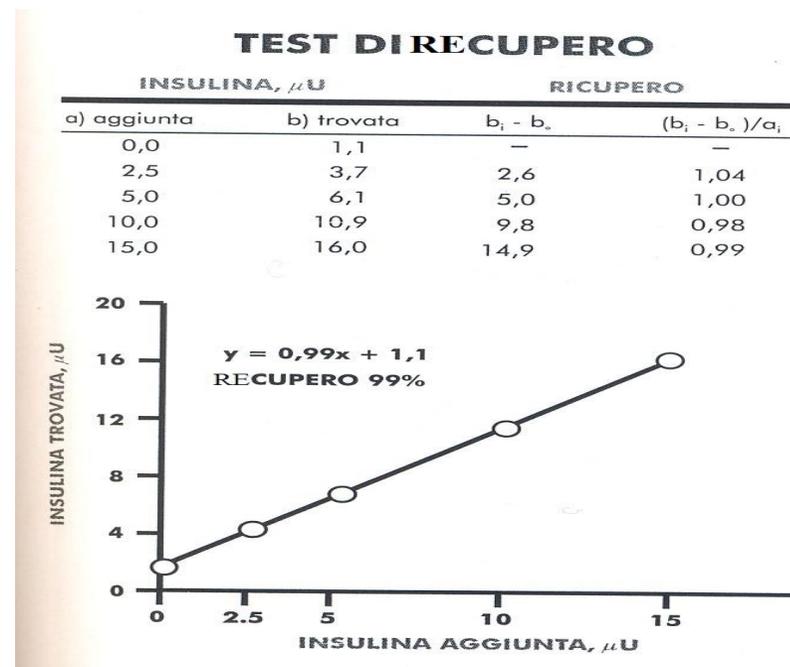
### 3. PROVE DI INTERFERENZA E DI RECUPERO

Si può ricorrere alle *Prove di aggiunta*, che servono ad evidenziare fenomeni di interferenza (inibizione o intensificazione del segnale) da parte di sostanze che possono essere presenti nei liquidi biologici (es. proteine sieriche).

Ad aliquote dello stesso campione si aggiungono quantità crescenti di analita (generalmente standard di calibrazione). Si analizzano il campione privo di aggiunta e i campioni addizionati e, per differenza, si calcola la quota di **recupero** (che nel caso di assenza di interferenze dovrebbe risultare del 100% a qualunque concentrazione).

# VALUTAZIONE DELLA ACCURATEZZA

## 3. PROVE DI INTERFERENZA E DI RECUPERO



Il test è soddisfatto se i punti sono interpolati da una retta di coefficiente angolare 1: il coefficiente angolare fornisce la **percentuale di recupero**.



# Argomenti

## **7. Controllo di Qualità Interno (CQI)**

- **Carte di Shewhart, Levey e Jennings**
- **Le regole di controllo di Westgard**
- **Il concetto di Delta checks e Valori di panico**

## **8. Controllo di Qualità Esterno (VEQ)**

- **Schemi organizzativi**
- **Media di consenso**
- **Rapporti periodici e Rapporti Cumulativi**



## IL CONTROLLO DELLA QUALITA' ANALITICA

Qual' è lo scopo del controllo della qualità analitica ?

Garantire che l'Inaccuratezza (Errore analitico totale) sia contenuta entro livelli tali da assicurare il *significato clinico* dei risultati mediante il monitoraggio dell'imprecisione (errore casuale) e dell'inesattezza (errore sistematico).

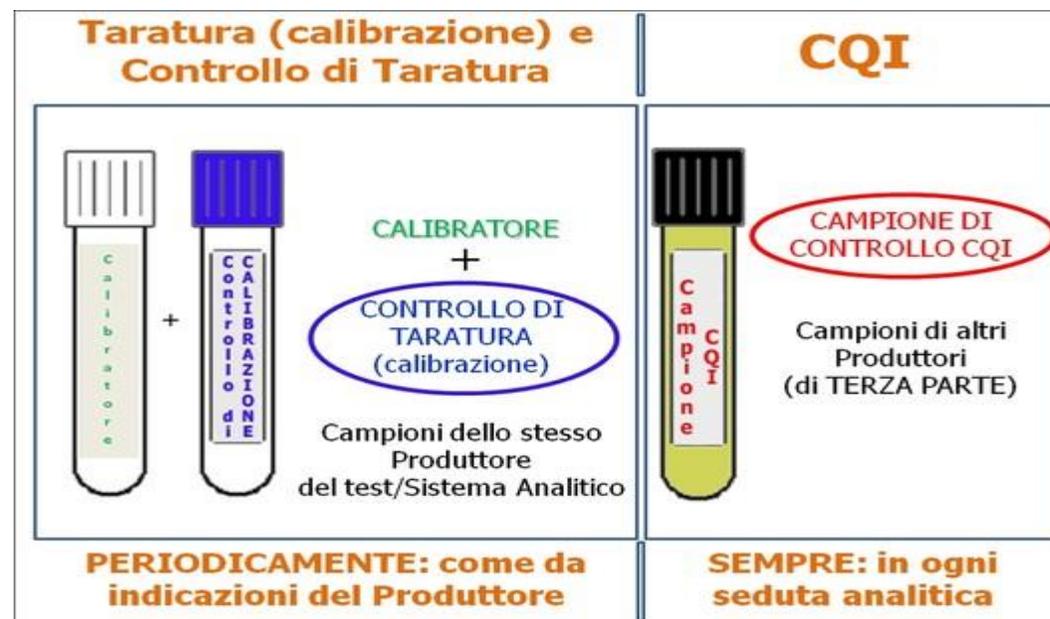


## VARIABILITA' ANALITICA ( $V_{An}$ )

80% Fattori Intrinseci (strumenti, metodi, reattivi)  
*non potrà mai diminuire*

20% Fattori Estrinseci (manutenzioni, conservazione dei reattivi e standard di calibrazione, organizzazione del lavoro, preparazione e motivazione del personale tecnico)

# IL CONTROLLO DI QUALITA' INTERNO (CQI)



Dal comportamento del *campione di controllo* si desume il comportamento della *serie analitica* per trarre un criterio decisionale di accettazione o di rifiuto



## 1. PROCEDURE DI CONTROLLO DELLA QUALITA' *IN TEMPO REALE*

Carta di controllo di Levey e Jennings

Carte del CUSUM

## 2. PROCEDURE DI CONTROLLO DELLA QUALITA' *A LUNGO TERMINE*

Elaborazioni statistiche mensili, annuali

Media dei risultati dei pazienti



## PROCEDURE DI CONTROLLO DELLA QUALITA'

Sono tecniche statistiche che confrontano la variabilità del metodo in routine con quella osservata in condizioni operative ottimali

Le Carte di Controllo sono assimilabili ai test statistici di significatività ed operano un confronto tra valori osservati ed attesi



## IL GURU DELLA QUALITA' : WALTER SHEWHART



Walter Shewhart (1891 - 1967), conosciuto da tutti come il padre del controllo statistico della qualità, è diventato famoso, oltre che per essere stato il maestro di Deming, per aver sviluppato le sue conoscenze nel campo della statistica e per aver elaborato la teoria delle cause comuni e di quelle speciali di varianza.



## IL GURU DELLA QUALITA' : WALTER SHEWHART

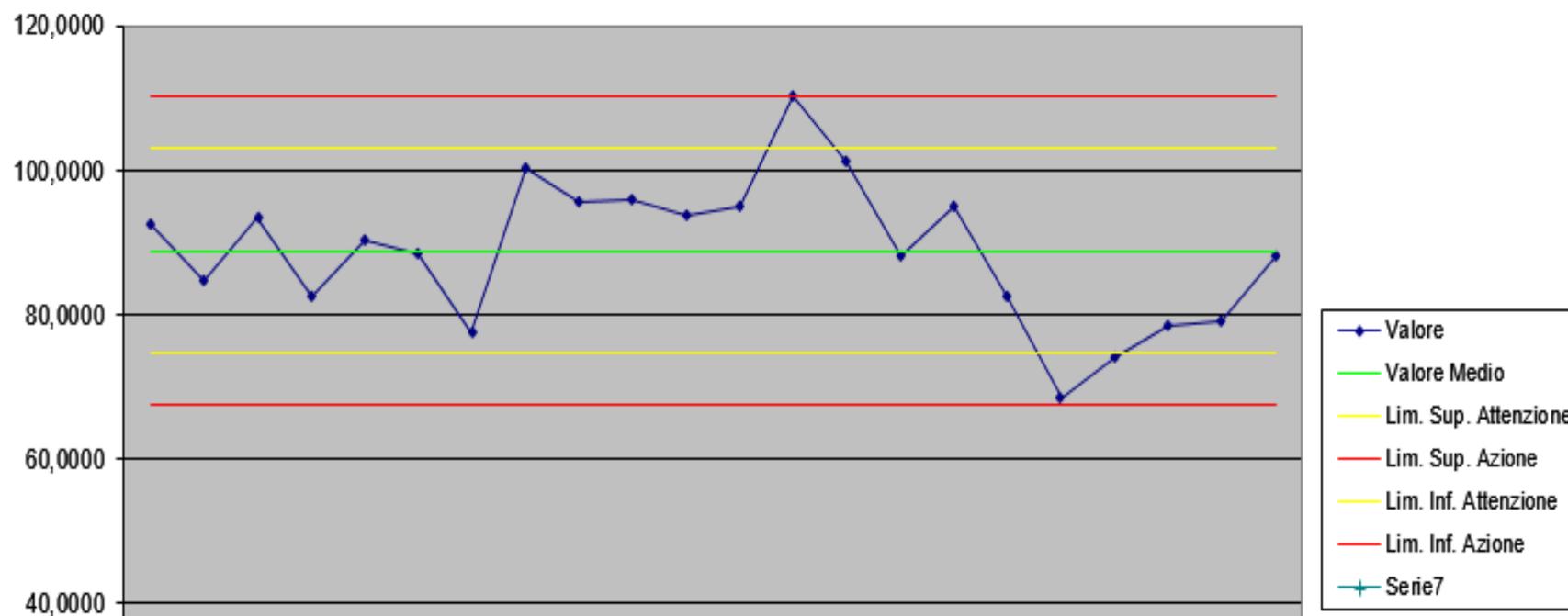


Gran parte della sua carriera professionale trascorse alla Western Electric e ai laboratori della Bell Telephone. Alla Western Electric, al momento dell'ingresso di Shewhart nell'organico, venivano controllati solo i prodotti finiti allo scopo di rimuovere quelli difettosi. Shewhart introdusse l'utilizzo di uno strumento semplice ma molto efficace per controllare tutto il processo di produzione allo scopo di ridurre la varianza e limitarne i difetti: **le carte di controllo.**



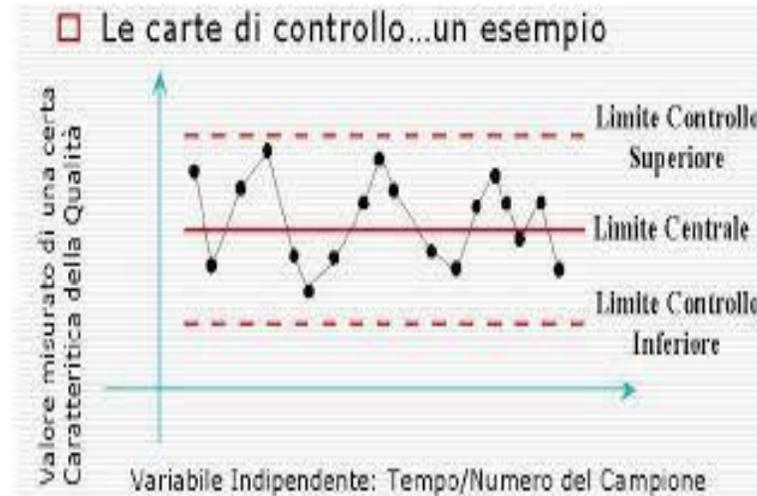
# CARTE DI SHEWHART

2,3,4,6,7,8-HxCDF





# CARTE DI SHEWHART





## LE CARTE DI CONTROLLO DI SHEWHART CON I CRITERI DI LEVEY E JENNINGS

La peculiarità delle Carte di controllo di Shewhart, è la loro universale adattabilità a riassumere qualunque tipo di processo, in qualunque settore o modello produttivo.

Per costruire una Carta di controllo si possono usare i valori e le misure più diverse (peso, distanze, assorbanze, numero di errori, ecc.): esistono circa 40 tipi di Carte di controllo.

In laboratorio le Carte di controllo sono state introdotte da un medico (Levey) e da un epidemiologo (Jennings) i quali negli anni '50 hanno riscontrato la piena applicabilità del modello teorico di Shewhart alla routine laboratoristica.



## COME SI COSTRUISCE UNA CARTA DI CONTROLLO

1. Analizzare i controlli, in condizioni di routine ottimale, *per almeno 20 giorni*, nel periodo di avviamento del CQ.

2. Calcolare la media e la deviazione standard dei risultati. Questa stima iniziale può essere migliorata da valutazioni cumulative (media e DS cumulative) dopo eliminazione dei valori aberranti, cioè dei valori che cadono fuori dall'intervallo  $\text{media} \pm 3 \text{ DS}$ .

3. Definire i limiti di controllo e costruire la carta di controllo.

4. In *ascissa* verrà riportato il tempo, in *ordinata* i valori della grandezza misurata.



## ELEMENTI CARATTERIZZANTI UNA PROCEDURA DI QC

- ❖ Limiti di controllo
- ❖ Regole di controllo
- ❖ Frequenza dei controlli inseriti nella serie analitica  
*(es. solo all'inizio della seduta analitica, oppure all'inizio e alla fine, od anche nel mezzo della serie analitica, a seconda delle esigenze del laboratorio)*

Sono funzione degli obiettivi di qualità scelti dal laboratorio  
Variano a seconda del metodo



## LIMITI DI CONTROLLO DELLA CARTA DI LEVEY-JENNINGS

Sono calcolati in base alla media ed alla deviazione standard dei risultati di determinazioni replicate dei controlli ottenuti in condizioni operative ottimali

Media  $\pm 2$  DS include il 95% dei risultati

Media  $\pm 3$  DS include il 99,7% dei risultati

Non devono essere utilizzati i limiti riportati dal fornitore. Ogni laboratorio deve costruire la propria Carta di controllo processando i controlli per almeno 20 giorni in condizioni ottimali; questo perché le condizioni di ripetibilità e riproducibilità variano per ogni laboratorio



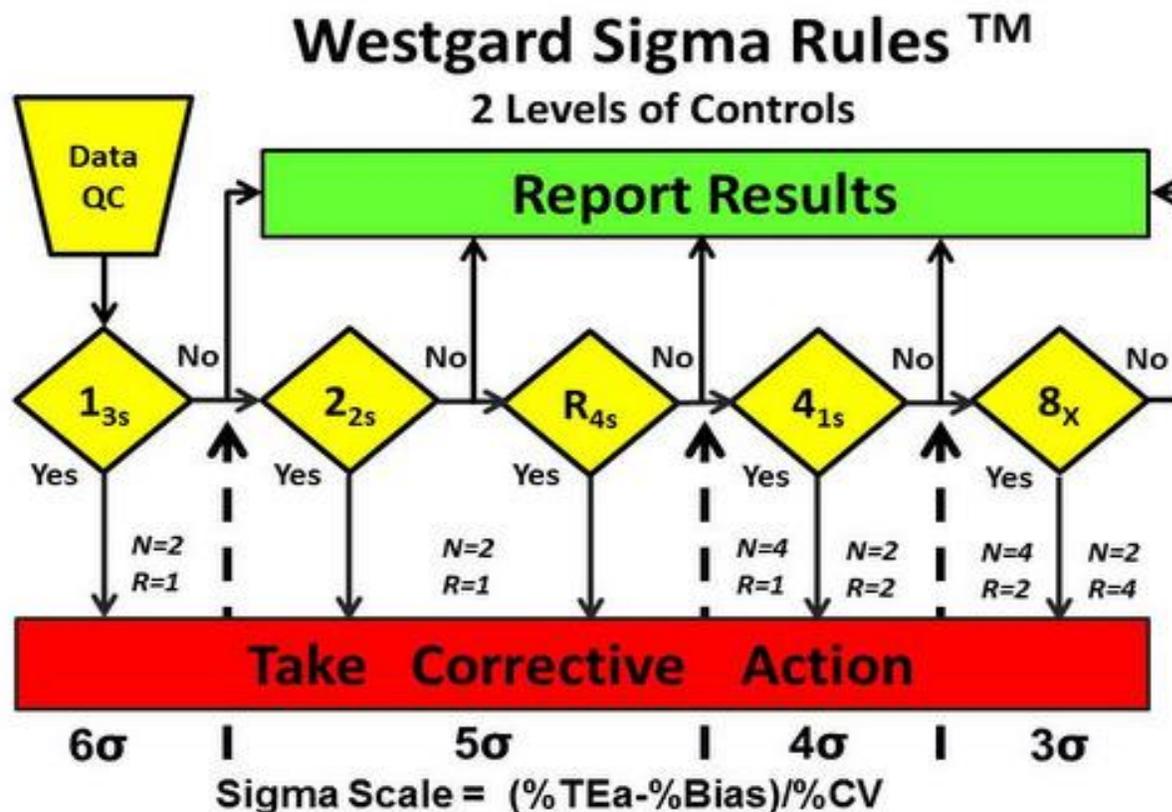
## REGOLE DI CONTROLLO DI WESTGARD

Le *regole di Westgard* prevedono l'impiego in sequenza di diversi criteri. Le apparecchiature di laboratorio possono includere nel software del controllo di qualità le *regole di Westgard* in modo da ottenere automaticamente la validazione della serie analitica in funzione dei risultati ottenuti sui materiali di controllo (es. controllo alto e controllo basso processati all'inizio della serie analitica).

L'algoritmo di controllo a regole multiple proposto da Westgard combina regole particolarmente sensibili all'errore sistematico (es. regola 2<sub>s</sub>, 4<sub>1s</sub>, 10<sub>s</sub>) con regole prevalentemente sensibili all'errore casuale.



# REGOLE DI CONTROLLO DI WESTGARD





## REGOLE DI CONTROLLO DI WESTGARD

Le regole di controllo di Westgard sono criteri decisionali utilizzati per decidere se una serie analitica è accettabile o fuori controllo.

**13s** una serie non è accettata se un singolo risultato del controllo cade al di fuori del limite: media  $\pm 3$  DS

**12s** una serie non è accettata se un singolo risultato del controllo cade al di fuori del limite: media  $\pm 2$  DS

**22s** una serie non è accettata se due consecutivi risultati del controllo cadono al di fuori del limite: media  $\pm 2$  DS



## REGOLE DI CONTROLLO DI WESTGARD

Rule	Criteria
<b>1<sub>2S</sub></b>	One measurement exceeds 2 standard deviations either above or below the mean of the reference range.
<b>1<sub>3S</sub></b>	One measurement exceeds 3 standard deviations either above or below the mean of the reference range.
<b>2<sub>2S</sub></b>	2 consecutive measurements exceed 2 standard deviations of the reference range, and on the same side of the mean.
<b>R<sub>4S</sub></b>	Two measurements in the same run have a 4 standard deviation difference (such as one exceeding 2 standard deviations above the mean, and another exceeding 2 standard deviations below the mean).
<b>4<sub>1S</sub></b>	4 consecutive measurements exceed 1 standard deviation on the same side of the mean.
<b>10<sub><math>\bar{x}</math></sub></b>	10 consecutive measurements are on the same side of the mean.

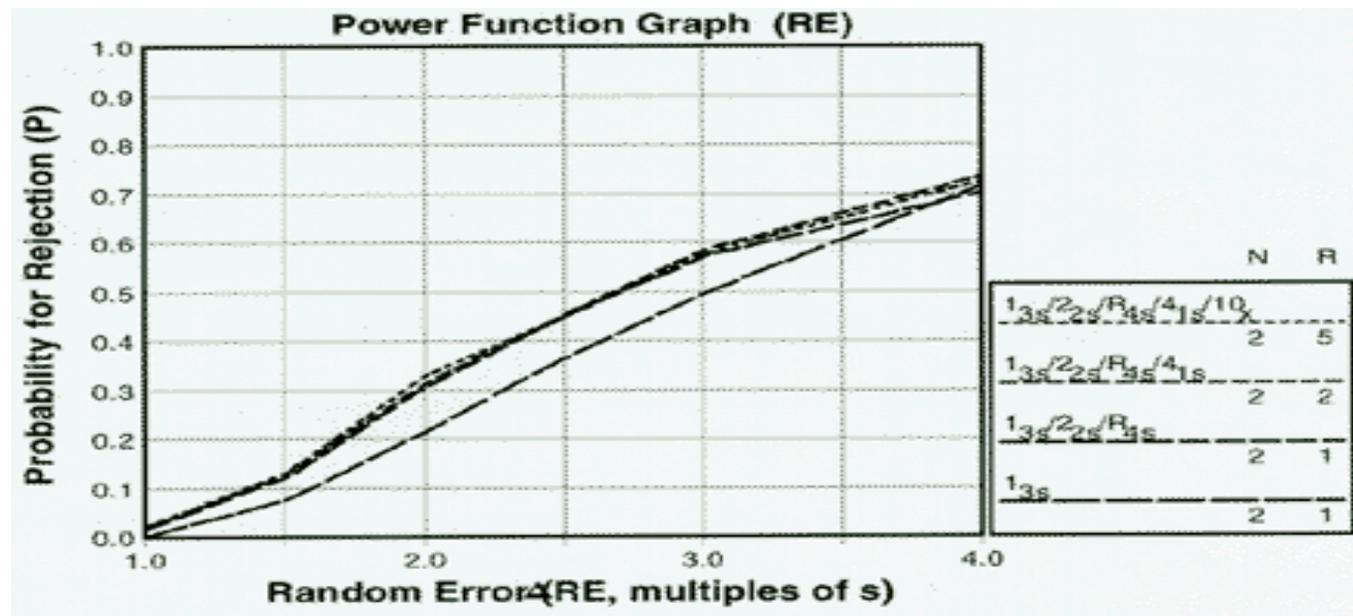


## GRAFICI DI POTERE

Per ogni regola di Westgard si può ricavare un **Grafico di Potere**, cioè una funzione ad andamento sigmoidale che correla la probabilità di ottenere il rifiuto di un risultato con la dimensione dell'errore contenuta nel risultato stesso.

Sono necessari **Grafici di Potere** per ogni tipo di errore:  
casuale, sistematico, totale

# GRAFICI DI POTERE



Nel grafico è riportato in *ascissa* l'errore e in *ordinata* la probabilità di rigetto del risultato ottenuto.



## METODO DELLA SOMMA CUMULATIVA O METODO CUSUM

E' un altro metodo di controllo continuo di qualità: se si calcola la media delle determinazioni di un certo parametro biochimico eseguite ogni giorno (es. sodio, calcio), escludendo i risultati altamente patologici, si troverà che la media dei risultati è quasi costante nel tempo.

Se però si verifica un *errore sistematico* nelle analisi, si modificherà l'accuratezza dei risultati e quindi la media giornaliera.

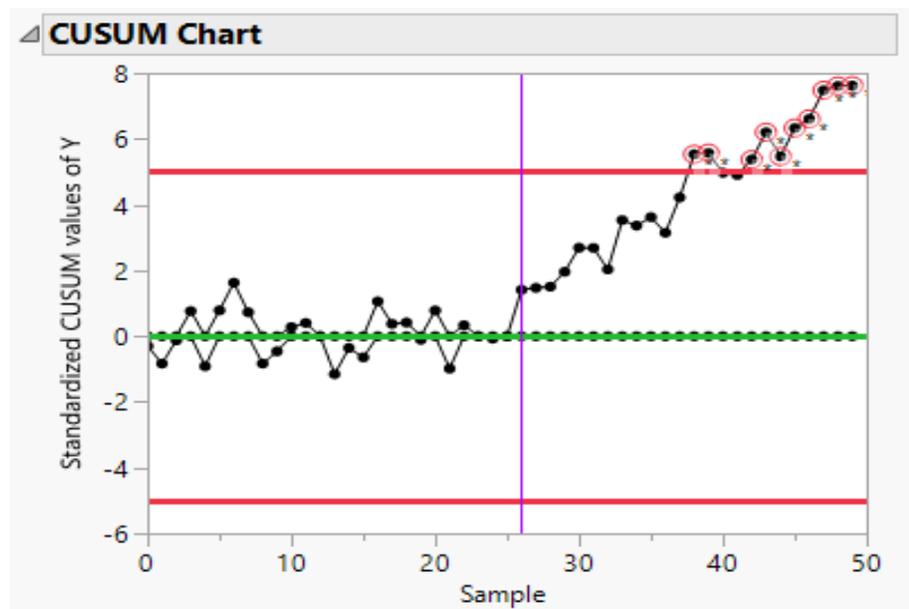


## METODO DELLA SOMMA CUMULATIVA O METODO CUSUM

La tecnica CUSUM (cumulative sum control chart) rappresenta un metodo altamente sensibile all'errore sistematico per rilevare eventuali modificazioni nella media giornaliera. Ogni giorno si esegue la somma della differenza tra il valore della media osservata e la media attesa.

- 1) Si analizzano i controlli in condizioni ottimali per almeno 20 giorni
- 2) Si calcola la media e la deviazione standard
- 3) Si calcola la differenza tra il valore ottenuto e la media
- 4) Si somma questa differenza a quella del giorno precedente (**cusum**)
- 5) Si riporta il dato sul grafico

# CARTE DEL CUSUM (Somma algebrica cumulativa)



Nel grafico riportato, il sistema appare sotto controllo nei primi giorni. Si verifica poi un errore sistematico evidenziato da un cambiamento di pendenza verso l'alto della linea spezzata.



## DELTA CHECKS

Confronto tra due risultati successivi dello stesso paziente  
ottenuti a breve distanza di tempo

- La variabilità attesa tra i due risultati dipende:
- a) dal tempo intercorso tra le due determinazioni
  - b) dalla variabilità analitica
  - c) dalla variabilità biologica intraindividuale

*Il confronto viene operato dal software di laboratorio che genera un allarme quando la differenza risulta significativa per l'analita in esame*



## VALORI DI PANICO

I livelli di panico sono valori che consentono di operare determinate scelte cliniche quando il rischio per il paziente può risultare molto elevato.

Non tutti gli analiti generano valori di panico.

- a) calcemia  $< 7$  mg/dl o  $> 11$  mg/dl
- b) un valore estremamente elevato di potassio
- c) una grave ipo- o iperglicemia
- d) un valore estremamente basso di emoglobina

*L'allarme viene generato dal software di laboratorio  
quando il valore risulta critico per il paziente*



REQUISITI DI UN PROGRAMMA DI VEQ

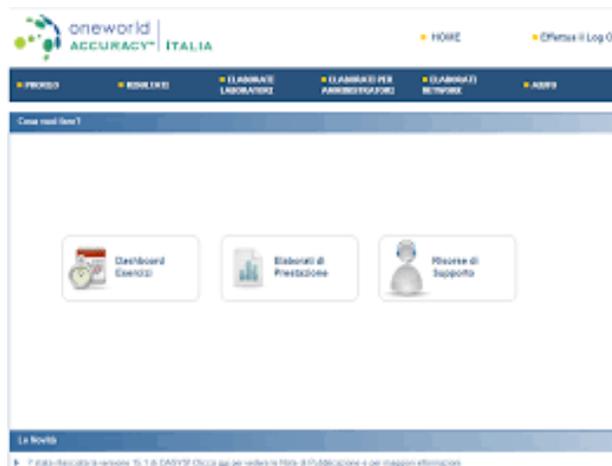
- Finalità Educative
- Interazione con le Società Scientifiche
- Partecipazione di lab. pubblici e privati
- Riservatezza
- Elevata numerosità dei partecipanti
- Indipendenza dall'Industria
- Professionalità e qualificazione del personale
- Uso di materiali di controllo adeguati

VEQ 360°



EXTERNAL QUALITY ASSESSMENT

EQA / VEQ - CHEM 200 AND CHEM 400



**Codex s.r.l.** **UKNEQAS**

**PROGRAMMI DI V.E.Q.**  
**(Valutazione Esterna di**  
**Qualità)**  
**UK NEQAS**  
**E.Q.A. Scheme**

Codex s.r.l. Via B. Riccasoli 4/6 16156 Genova  
Tel : 0106671491-010661745 Fax: 0106967166  
Email: info@codexitalia.it - www.codexitalia.it

[www.codexitalia.it](http://www.codexitalia.it)



## VALUTAZIONE ESTERNA DI QUALITÀ (VEQ)

Mentre il CQI ha l'obiettivo di tenere sotto controllo l'affidabilità delle determinazioni eseguite giorno per giorno, lo scopo dei programmi esterni o inter-laboratori è quello di permettere un confronto retrospettivo tra le determinazioni eseguite in laboratori differenti.

I laboratori che partecipano ai programmi di VEQ ottengono inoltre, attraverso i rapporti periodici dei risultati, informazioni utili sulle prestazioni analitiche dei differenti metodi o kit utilizzati nei diversi laboratori.



## VALUTAZIONE ESTERNA DI QUALITÀ (VEQ)

La procedura di VEQ si basa sull'analisi di *materiale di controllo* inviato ai singoli Laboratori da organismi esterni regionali, nazionali o internazionali. Generalmente il materiale di controllo viene stabilizzato mediante *liofilizzazione*.

**LIOFILIZZAZIONE:** Processo di disidratazione sotto vuoto. La sostanza da disidratare viene rapidamente congelata sotto vuoto e l'acqua viene eliminata per sublimazione. Il materiale così trattato mantiene inalterate le proprie caratteristiche chimico-fisiche e per ricostituirlo è sufficiente aggiungere acqua.



## PRINCIPALI PROGRAMMI EUROPEI DI VEQ PER SAGGI IMMUNOMETRICI



UK EQAS, Edimburgh (ormoni proteici)

UK EQAS, Birmingham (ormoni tiroidei)

UK EQAS, Cardiff (ormoni steroidei)

EQA, Paris

EQAS PROBIOQUAL, Lyon

LWBA, Eindhoven

CNR, Pisa / Tecnostandard Milano

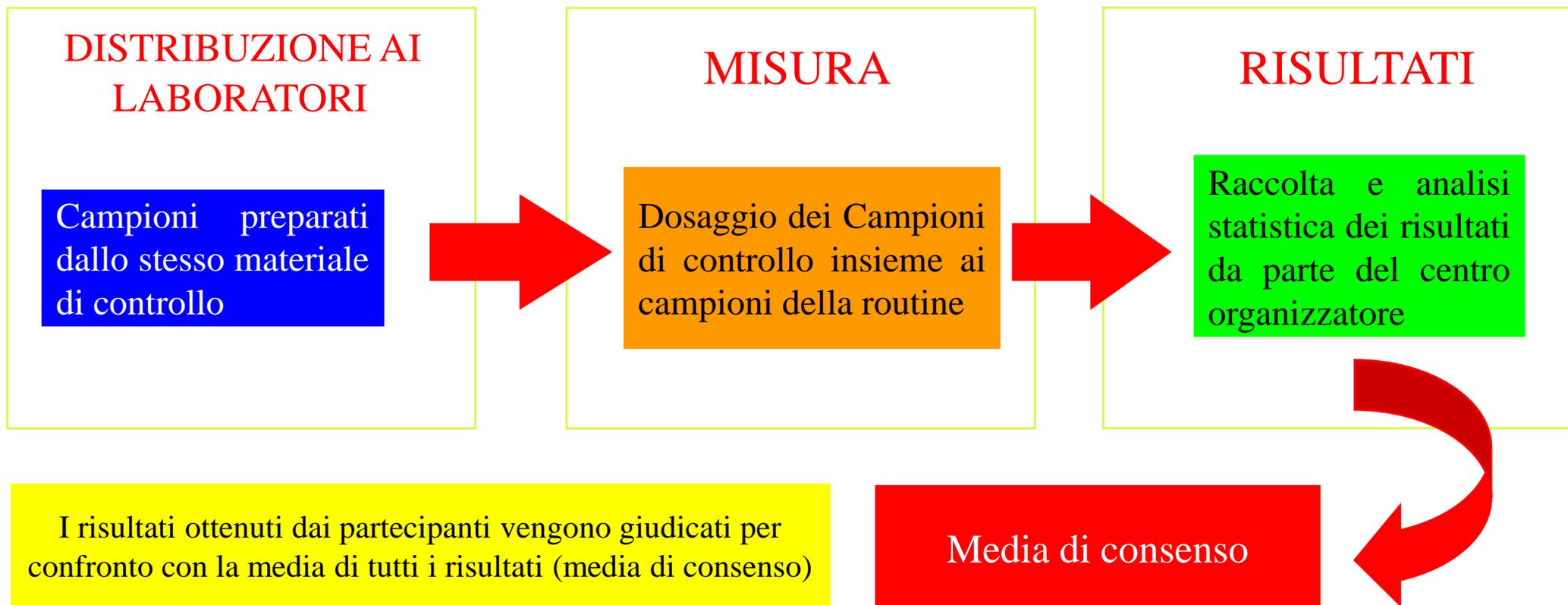
Controllo di Qualità Regionale

Interlaboratori

Regione Emilia Romagna



## SCHEMA DELLA VEQ





## VEQ: DISTRIBUZIONE AI LABORATORI DEL MATERIALE DI CONTROLLO

- ✚ I Laboratori partecipanti al programma di VEQ ricevono periodicamente (1 volta al mese o con cadenze più lunghe) gruppi di campioni di controllo (3-6 campioni)
- ✚ I campioni di controllo sono generalmente liofilati, in alcuni casi liquidi: si tratta di *aliquote dello stesso materiale di controllo*
- ✚ I Laboratori analizzano i campioni di controllo seguendo le stesse procedure utilizzate per i campioni della routine
- ✚ I campioni di controllo non devono essere trattati in maniera privilegiata rispetto ai campioni della routine



## VEQ: RISULTATI

 I Laboratori comunicano al Centro organizzatore i risultati ottenuti e i metodi ed i kit usati per le determinazioni utilizzando un modulo fornito insieme ai materiali di controllo o inserendo informaticamente i dati

 I risultati raccolti sono elaborati dal Centro organizzatore con un apposito software. Si producono *rapporti periodici* (contenenti risultati ottenuti per il singolo campione) e *rapporti cumulativi* (contenenti dati di tutti i campioni distribuiti in un ciclo di VEQ)

 Questi *rapporti* sono successivamente inviati dal Centro organizzatore a tutti i partecipanti



## RAPPORTO PERIODICO DI UN PROGRAMMA VEQ

Il *Rapporto Periodico* permette al Laboratorio che partecipa al programma di VEQ di confrontare il risultato ottenuto con i risultati ottenuti sullo stesso campione da tutti gli altri Laboratori.

Il *Rapporto Periodico* consente anche il confronto del risultato ottenuto dal laboratorio con i risultati dei laboratori che hanno usato lo stesso metodo o lo stesso kit.



# RAPPORTO PERIODICO DI UN PROGRAMMA VEQ

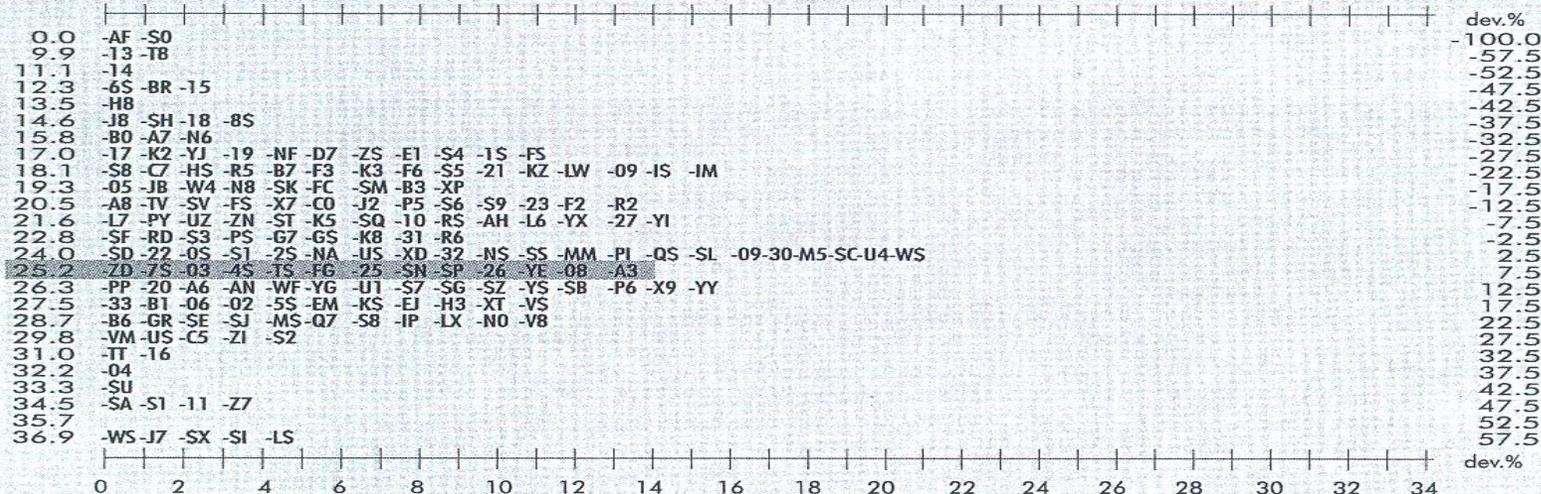
Elaborazione del 05-04-93; Istituto di Fisiologia Clinica, CNR, Pisa  
Laboratorio BORGHI FIRENZE sigla CNR: A3 sigla int.: I674

CEA,ng/ml camp. A1303 del 01-03-93 226 partecipanti (176 ris. perv.; 50 ris. non perv.)

Il suo ris.: 26.2

	n	media	CV%	mediana	range	(*) +n	ris. ab.	n	media (*)	CV% (*)	range (*)
tutti	171	23.4	22.4	23.9	( 8.0 37.7)	tutti	+ 5	176	23.8	26.6	( 6.8 53.0)
ABB	6	18.1	40.2	17.9	(10.0 26.7)	ABB					
AIA	6	26.8	15.1	28.6	(19.0 29.5)	AIA					
BEH	11	21.6	7.5	21.1	(19.5 24.2)	BEH					
BHN	19	24.6	6.6	24.5	(20.9 29.1)	BHN	+ 1	20	23.7	18.1	( 6.8 29.1)
BIO1	9	20.3	8.1	19.8	(18.5 22.7)	BIO1					
CIS	43	26.4	15.6	26.0	(12.5 35.3)	CIS					
HYB	5	16.7	13.2	17.0	(13.5 19.3)	HYB					
IMX	24	18.5	9.3	18.5	(15.7 23.6)	IMX					
LKB	5	18.2	32.1	20.0	( 8.0 22.3)	LKB					
MAT	6	19.5	31.3	16.8	(15.3 31.3)	MAT					
ROC	5	25.6	35.7	25.8	(11.0 35.2)	ROC					
SOR	12	29.0	10.6	28.1	(26.2 37.7)	SOR					

aberranti (LAB ris.): AF 6.8; L\$ 53.0; \$I 45.0; \$X 43.0; J7 42.3;





## RAPPORTO PERIODICO DI UN PROGRAMMA VEQ

 Rapporto periodico con il quale gli organizzatori del programma di VEQ comunicano al laboratorio partecipante tutti i risultati raccolti su un campione di controllo.

Cosa contiene ?

- 1) Identificazione del Laboratorio, numero dei partecipanti iscritti alla VEQ, numero di risposte pervenute.
- 2) Risultato ottenuto dal laboratorio e sigla del metodo / kit utilizzato.
- 3) Numero di risultati (dopo esclusione di eventuali valori aberranti), media, CV % , mediana e range di tutti i risultati e dei risultati raggruppati per metodo.



## RAPPORTO PERIODICO DI UN PROGRAMMA VEQ



Rapporto periodico con il quale gli organizzatori del programma di VEQ comunicano al laboratorio partecipante tutti i risultati raccolti su un campione di controllo.

Cosa contiene ?

- 4) Sono riportati i metodi / kit più usati, identificati dalla sigla del kit; nel caso di presenza di valori aberranti sono riportate a destra le stesse statistiche ricalcolate includendo i valori aberranti.
- 5) Elenco dei valori aberranti con le sigle dei laboratori che li hanno prodotti.
- 6) Istogramma di tutti i risultati (inclusi i valori aberranti) identificati dalla sigla del laboratorio. Viene evidenziata la classe dell'istogramma che include il risultato del laboratorio considerato.



## MEDIA DI CONSENSO

 Nei Rapporti Periodici la Media di Consenso viene implicitamente indicata ai partecipanti come valore bersaglio.

Tuttavia in alcune situazioni la *media di consenso* non può essere ragionevolmente considerata un valido riferimento:

- a) Quando uno tra i metodi / kit adottati dai laboratori, usato dalla maggioranza dei partecipanti, produce risultati sistematicamente differenti dagli altri metodi.
- b) Quando tra i metodi / kit più diffusi sono evidenti sostanziali differenze di risultato che generano ad esempio distribuzioni con due o più picchi distinti.

Quando la media di consenso non può essere considerata un riferimento affidabile, il Laboratorio potrà usare come riferimento il valore medio dei risultati ottenuto dagli utilizzatori del proprio metodo.



## DEVIAZIONE DAL VALORE BERSAGLIO

 Generalmente il Laboratorio giudica il suo risultato tanto più accettabile quanto minore è lo scarto percentuale rispetto al valore di riferimento (media di consenso)

 La deviazione percentuale non fornisce tuttavia una indicazione assoluta sulla accettabilità del risultato, ma deve essere confrontata con la dispersione di tutti i risultati.

*Ad es. uno scarto del 12 % dal valore di riferimento può essere considerato accettabile se la deviazione percentuale (CV) di tutti i risultati è del 20%, insoddisfacente se la dispersione percentuale è del 10%*



## RAPPORTO CUMULATIVO DI UN PROGRAMMA VEQ

Il *Rapporto Cumulativo* fornisce al partecipante una stima del bias (accuratezza) e della precisione ottenuti nella misura di tutti i campioni distribuiti durante un ciclo di controllo.

Generalmente in un *Ciclo di Controllo*, la cui durata va da 6 mesi a 1 anno, vengono distribuiti da 12 a 21 campioni.

Il *Rapporto Cumulativo* contiene, inoltre, una stima delle prestazioni analitiche dei metodi e dei kit più usati dai partecipanti.



## RAPPORTO CUMULATIVO DI UN PROGRAMMA VEQ

Il *Rapporto Cumulativo* si articola nelle seguenti sezioni:



Valutazione del Bias



Valutazione della Precisione



Prestazioni medie del Laboratorio confrontate con quelle di tutti i partecipanti



Grafico Imprecisione-Bias



Prestazioni medie dei metodi



Elaborato		Prestazioni		Stampato		Pagina 1/2			
				in Data		2022/01/18			
				Stato		Concluso			
<b>Partecipante:</b>	ITA1329	AZIENDA OSPEDALIERA S. ANDREA							
<b>ID Iscrizione:</b>	98238	IMHX444 Immunoematologia Entrocitaria - Prove di Compatibilità							
<b>Scadenza Risultati:</b>	2021/Dec/15								
<b>Accreditamento:</b>		Accreditato da AZLA in quanto conforme ad ISO/IEC 17043:2010 nell'ambito di accreditamento di Oneworld Accuracy, numero 4839.01.							
<b>Condizioni Campione</b>				2021/Nov/16					
Pannello ricevuto in data (AAAA/MMM/GG)				Si					
Le condizioni del pannello erano buone all'arrivo?									
Analita / Campione	Risultato	Validazione	Conteggio Gruppo Omogeneo	Range di Accettabilità	Risposta % GC	Metodo/Sottometodo	Strumento	Reagente	
Modello Strumento: Ortho AUTOVUE INNOVA									
<b>Gruppo AB0 Diretto</b>									
A	A	ACC	223	A	100% AR:		Ortho AUTOVUE INNOVA		
<b>Gruppo AB0 Indiretto</b>									
B	A	ACC	83	A	99% AR:		Ortho AUTOVUE INNOVA		
<b>Tipo Rh (D)</b>									
A	Negativo	ACC	221	Negativo	100% AR:		Ortho AUTOVUE INNOVA		
<b>Fenotipizzazione Rh</b>									
A	co3e4	ACC	57	co3e4	96% AR:		Ortho AUTOVUE INNOVA		
<b>Test di Coombs Diretto</b>									
A	Negativo	ACC	172	Negativo	92% AR:		Ortho AUTOVUE INNOVA		
				Negativo, il laboratorio analizza solo IgG				3%	
<b>Ricerca Anticorpi Irregolari</b>									
B	Positivo	ACC	160	Positivo	99% AR:		Ortho AUTOVUE INNOVA		
<b>Identificazione Anticorpi Irregolari</b>									
B	Anti - C Anti - D	ACC	48	Anti - C Anti - D	92% AR:		Ortho AUTOVUE INNOVA		
				Anticorpo rilevato ma non identificato				0%	
<b>Emazie Test Agglutinate</b>									
B	B	ACC	43	B	95% AR:		Ortho AUTOVUE INNOVA		

Validazione: ACC - Accettabile; INACC - Inaccettabile; NE - Non Elaborato

Codici Gruppo Omogeneo(GO); AR-tutti i risultati; ME-metodo; SM-sottometodo; RM-ditta reagente; RG-gruppo reagente; RE-reagente; IM-ditta strumento; IG-gruppo strumento; ID-modello strumento

Elaborato preparato e autorizzato per conto di Oneworld Accuracy dall'unità ASPIRE.

[www.1wa.org](http://www.1wa.org)[support.it@1wa.org](mailto:support.it@1wa.org) | +39 090 9023290 | fax

Viale Regina Margherita 5 bis Messina, ME, 98122, ITALIA



## Elaborato Prestazioni

Pagin 2 / 2  
a Stampato in 2022/01/18  
Data Concluso  
Stato

**Partecipante:** ITA1329 AZIENDA OSPEDALIERA S. ANDREA  
**ID Iscrizione:** 88238 IMI-X444 Immunoematologia Entrocitaria - Prove di Compatibilità  
**Scadenza Risultati:** 31/12/2025  
**Accreditamento:**  Accreditato da A2LA in quanto conforme ad ISO/IEC 17043:2010 nell'ambito di accreditamento di Oneworld Accuracy, numero 4839.01.

Analita / Campione	Risultato	Valutazione	Conteggio Gruppo Omogeneo	Rango di Accettabilità	Risposta % GC	Metodo/Sottometodo	Strumento	Reagente
Modello Strumento: Ortho AUTOVUE INNOVA								
Prove di Compatibilità - mediante AHG (Anti Human Globulin)								
C	Non Compatibile	ACC	19	Non Compatibile Non Applicabile - Le cellule donatore presentano i compativi antigeni	100% 0%	ID: Agglutinazione (TW) Biglia di Vetro/Colonna	Ortho AUTOVUE INNOVA	Ortho BioVue
D	Compatibile	ACC	19	Compatibile	100%	ID: Agglutinazione (TW) Biglia di Vetro/Colonna	Ortho AUTOVUE INNOVA	Ortho BioVue

Valutazione: ACC - Accettabile, INACC - Inaccettabile, NE - Non Elaborato  
 Codici Gruppo Omogeneo (GO): AR-tutti i risultati, ME-metodo, SM-sottometodo, RM-ditta reagente, RG-gruppo reagente, RE-reagente, IM-ditta strumento, IG-gruppo strumento, ID-modello strumento

Elaborato preparato e autorizzato per conto di Oneworld Accuracy dall'unità ASPIRE.

[www.twa.org](http://www.twa.org)

[support.twa.org](mailto:support.twa@twa.org) | +39 090 9023290 | fax

Viale Regina Margherita 5 bis Messina, ME, 98122, ITALIA



## Sintesi dell'Esercizio

Immunoematologia Eritrocitaria - Prove di Compatibilità

IMHX444

Stato: Concluso

Data Pubblicazione: 2022-01-18

Versione n.: 1.0

Data di Chiusura dell'Esercizio Pubblicata: 2021-12-15

Elaborato preparato e autorizzato dall'unità ASPIRE di Oneworld Accuracy



IMHX444|2021004

**Oneworld Accuracy**

Oneworld Accuracy è un gruppo che si configura come impresa sociale con sede a Vancouver, British Columbia, Canada. La mission aziendale si basa sul principio che l'accuratezza dei test medici sia un diritto fondamentale da garantire alle persone di tutto il mondo, poiché da essa dipendono le diagnosi dei professionisti del settore medico e, conseguentemente, la scelta di terapie appropriate per i pazienti.

La nostra Mission: conseguire a livello globale il massimo grado di accuratezza analitica per migliorare l'assistenza sanitaria di tutte le persone.

**Copyright**

Le informazioni e i dati contenuti nel presente documento sono proprietà intellettuale di Oneworld Accuracy Inc. Il presente documento e i suoi contenuti non possono essere riprodotti, per intero o in parte, per nessun motivo in assenza di previa autorizzazione scritta rilasciata da Oneworld Accuracy, né possono essere utilizzati in alcun tipo di attività pubblicitaria o promozione commerciale.

**Impegno alla Riservatezza**

L'identità dei partecipanti ai programmi di VEQ è informazione riservata e nota solo agli operatori coinvolti nella gestione dei programmi, a meno che il partecipante non abbia specificamente rinunciato al diritto alla riservatezza.

Tutte le informazioni fornite dai partecipanti a Oneworld Accuracy saranno trattate in maniera confidenziale.

Quando una parte interessata richiede a Oneworld Accuracy Inc. accesso diretto ai risultati delle VEQ, i partecipanti dovranno essere adeguatamente informati della disposizione prima della partecipazione al circuito di VEQ.

**Attività subappaltate**

Oneworld Accuracy subappalta le seguenti attività per tutti i programmi di VEQ: produzione dei campioni di VEQ, verifica dei criteri di omogeneità e stabilità dei campioni e consegna dei campioni di VEQ ai partecipanti.

Tutti i subappaltatori di Oneworld Accuracy vengono accuratamente selezionati e verificati periodicamente. Oneworld Accuracy richiede la certificazione ISO da parte di tutti i subappaltatori, ove possibile.

**Informazioni sul Programma VEQ**

Il Programma di VEQ Immunematologia Entrocitaria - Prove di Compatibilità - IMHX444 consiste di 4 campioni di Siero e Sangue Intero inviati 4 volte all'anno per un totale di 4 Esercizi annui. L'esercizio si è avviato il 2021-11-17, con chiusura programmata per il 2021-12-15.

Lo scopo di questo programma di VEQ è per i partecipanti di applicare le conoscenze e le tecniche proprie delle banche del sangue per la tipizzazione ematica, lo screening/identificazione degli anticorpi, il test di coombs diretto e le prove di compatibilità correttamente.

I campioni consistono in siero filtrato, e campioni di emazie sospese in un conservante/diluente.

Se necessario, i campioni sono stati conservati a 4°C | 39°F dal momento del loro arrivo in magazzino fino alla spedizione ai partecipanti. Tutte le spedizioni sono allestite con una quantità adeguata di stabilizzanti, se necessario, per garantire il range di temperatura ottimale durante l'intera durata del transito. Eventuali eccezioni vengono registrate ed i risultati vengono verificati al momento della valutazione.

**Analisi Statistica**

Per gli analiti referatati quantitativamente, Oneworld Accuracy applica alcune sezioni della **ISO 15189:2013 - Metodi statistici utilizzati nelle prove valutative mediante confronti interlaboratorio** per il calcolo della media robusta e della deviazione standard per le valutazioni effettuate. Per gli analiti referatati qualitativamente, la valutazione si basa sul consenso tra partecipanti e/o sulla concordanza tra i risultati ed i valori di riferimento forniti dal produttore, dai consulenti, o dai consulenti di laboratorio. Se l'analisi è referatata quantitativamente, si applicherà uno dei seguenti metodi di valutazione:

1. Se il valore assegnato è derivato dalla media del gruppo omogeneo -

I criteri di valutazione possono essere media del gruppo omogeneo +/- deviazione standard (DS), percentuale (%), o un valore assoluto. La media del gruppo omogeneo è la media robusta dei risultati inclusi in un gruppo omogeneo statisticamente significativo, formato per affinità di strumenti, reagenti, o metodiche, una volta rimossi gli outlier statistici. I limiti superiori e inferiori del range di accettabilità sono determinati come descritto nei criteri di valutazione, come si evince nell'elaborato di prestazione.

I gruppi omogenei sono riportati sull'elaborato di prestazione. I vari gruppi omogenei e le statistiche ad essi associate sono riportati nelle Statistiche di Partecipazione per il programma.

2. Se il valore assegnato è derivato da un metodo di riferimento -

I criteri di valutazione sono Valore di Riferimento +/- percentuale (%). I valori di riferimento possono essere valori tracciabili forniti da laboratori di riferimento accreditati che fanno impiego di metodi di riferimento o valori "pesati" gravimetricamente. I limiti superiori e inferiori del range di accettabilità sono determinati da quanto descritto nei criteri di valutazione, come si evince nell'elaborato di prestazione.



IMHX444/2021004

Alcuni programmi applicano Criteri di Valutazione Multipli (MAC) per la valutazione. A seconda della differenza percentuale tra il valore di riferimento e il risultato inserito, i risultati possono essere classificati come Non Accettabile, Minimo, Auspicabile e Ottimale.

[Clicca qui per visualizzare la guida all'interpretazione dei nostri elaborati di prestazione e la guida alla risoluzione dei problemi con i risultati delle VFG](#)

**Commenti e Osservazioni**

Per l'esercizio (con chiusura il 2021-12-15), erano attesi 1638 risultati. Sono stati inseriti 1510 risultati che hanno generato un tasso di partecipazione del 92.19% per l'intera collaborazione.

La valutazione può essere effettuata utilizzando dati provenienti da diversi formati di un dato programma, pertanto il numero di partecipanti qui indicato potrebbe non coincidere con la numerosità riportata sugli elaborati di prestazione e sulle statistiche di partecipazione.

I partecipanti hanno inserito i risultati online tramite l'utilizzo di OASYS e un codice identificativo univoco assegnato a ciascun partecipante. Dei risultati inseriti, la percentuale dei risultati ritenuti Accettabili (ACC) è stata 96.89%, 2.72% per quegli Inaccettabili (INACC) e 0.40% per i Non Elaborati.

Di seguito è riportata la percentuale di risultati Accettabili (ACC), Inaccettabili (INACC) e Non Elaborati (NE) per campione e analita, esclusi i risultati non idonei dovuti a 'Mancata Risposta'.

Alcuni campioni potrebbero presentare un elevato tasso di esiti "NE". Ciò potrebbe essere dovuto all'assenza di significatività statistica del gruppo omogeneo o ad una precisa scelta valutativa. Consultare le statistiche di partecipazione o gli elaborati di prestazione per ulteriori informazioni o commenti.

**Tabella A: Prestazioni per Analita**

Analita	Campione	% ACC	% INACC	% NE
Gruppo ABO Diretto	A	100.00	0.00	0.00
Gruppo ABO Indiretto	B	98.80	1.20	0.00
Tipo Rh (D)	A	100.00	0.00	0.00
Fenotipizzazione Rh	A	96.49	3.51	0.00
Test di Coombs Diretto	A	95.38	4.05	0.58
Ricerca Anticorpi Irregolari	B	98.76	0.62	0.62
Identificazione Anticorpi Irregolari	B	91.84	6.16	0.00
Emazie Test Agglutinate	B	95.35	4.65	0.00
Prove di Compatibilità - mediante IS (Immedie Spin)	C	89.47	10.53	0.00
	D	100.00	0.00	0.00
Prove di Compatibilità - mediante AHG (Anti Human Globulin)	C	95.02	4.48	0.50
	D	96.52	2.99	0.50
Antigene Eritrocitario	C	80.00	16.67	3.33
	D	90.00	6.67	3.33

Nota - I campioni e/o gli analiti non valutati non vengono visualizzati. Le ragioni dell'esito NE possono includere insufficiente numerosità statistica per formare i gruppi omogenei di valutazione, o assenza di consenso tra i risultati. Consultare le statistiche di partecipazione e/o gli elaborati di prestazione per ulteriori informazioni/delucidazioni. I campioni e/o gli analiti per i quali non è stato inserito alcun risultato non vengono visualizzati.

I partecipanti che non sono stati in grado di eseguire il test o di ottenere un risultato per un determinato analita o campione hanno inserito un Codice Problema. La percentuale di Codici Problema inseriti è stata pari a 0.40%. Di seguito è riportato il resoconto dei Codici Problema inseriti.

**Tabella B: Codici Problema**

Fase Analitica	Problema Analitico	%
Pre-analitico	Reagente Non Disponibile	0.40

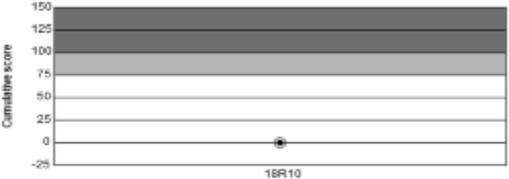
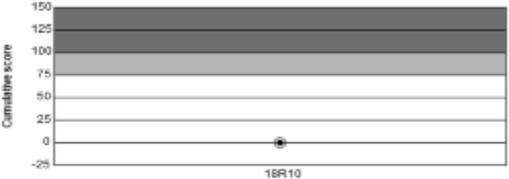
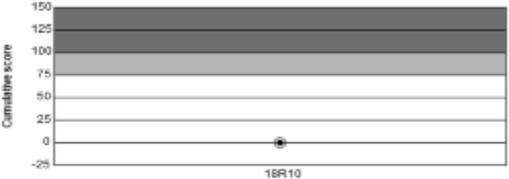
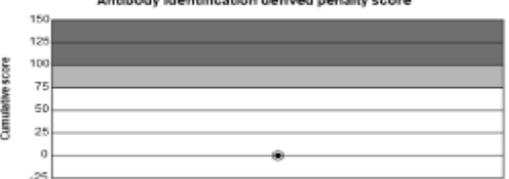
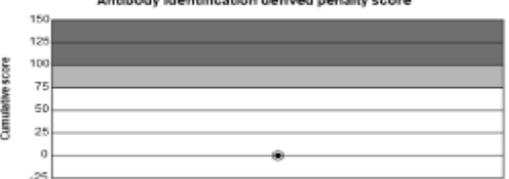
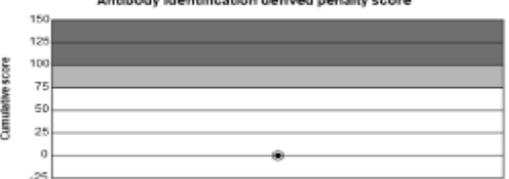
Se possibile e applicabile, prima di ogni esercizio i partecipanti devono assicurarsi di disporre di appropriati reagenti/materiali di consumo e di strumenti adeguati aggiornati secondo le procedure di manutenzione, per evitare l'inserimento di un codice problema relativo alla fase pre-analitica. I codici problema inerenti ai limiti di sensibilità/curva possono indicare problemi analitici relativi alla validità dell'intervallo di misurazione di un metodo, o campioni con concentrazioni di analiti superiori agli intervalli di rilevazione del metodo.



<b>UK NEQAS</b> Haematology and Transfusion	BTLP (For Italy)		Laboratory: 95572																																																		
	Distribution: 10R10	Date: 20 Nov 2010	Page 1 of 5																																																		
Summary of exercise material & your performance																																																					
<b>SUMMARY OF EXERCISE MATERIAL</b> Patient 1 - Group O D positive, inert Patient 2 - Group A D negative r'r DAT+, anti-S: titre 2 vs. S+s+ cells Patient 3 - Group A D negative r'r, anti-C+D, anti-C: titre 2 vs. r'r cells, anti-D: titre 4 vs. Ror cells <i>Titres obtained by tube LISS suspension in the UK NEQAS laboratory on the closing date</i>  Donor W - Group O D negative (ode/ode), K- Fy(a+b+), S+s- Donor Y - Group O D negative (Cde/ode), K- Fy(a+b+), S+s+ Donor Z - Group O D negative (ode/ode), K- Fy(a+b-), S-s+																																																					
<b>Definition of Penalty Scores</b> 0 to 79 Satisfactory 80 to 99 Borderline 100 to 150 Unsatisfactory																																																					
<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Your Performance Summary :</th> <th>Penalty Score this exercise</th> <th>Cumulative Penalty Score</th> <th>Cumulative Performance</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">Non-Return penalty</td> <td>0</td> <td>0</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="2">Late-Return penalty</td> <td>0</td> <td>0</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="2">Return cumulative score</td> <td></td> <td>0</td> <td>Satisfactory</td> </tr> <tr> <td>ABO</td> <td>No Errors</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>Satisfactory</td> </tr> <tr> <td>RhC</td> <td>No Errors</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>Satisfactory</td> </tr> <tr> <td>Antibody Screen</td> <td>No Errors</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>Satisfactory</td> </tr> <tr> <td>Antibody identification</td> <td>No Errors</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>Satisfactory</td> </tr> <tr> <td>Phenotyping</td> <td>No Errors</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>Satisfactory</td> </tr> <tr> <td>Crossmatch</td> <td>No Errors</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>Satisfactory</td> </tr> </tbody> </table>				Your Performance Summary :		Penalty Score this exercise	Cumulative Penalty Score	Cumulative Performance	Non-Return penalty		0	0		Late-Return penalty		0	0		Return cumulative score			0	Satisfactory	ABO	No Errors	0	0	Satisfactory	RhC	No Errors	0	0	Satisfactory	Antibody Screen	No Errors	0	0	Satisfactory	Antibody identification	No Errors	0	0	Satisfactory	Phenotyping	No Errors	0	0	Satisfactory	Crossmatch	No Errors	0	0	Satisfactory
Your Performance Summary :		Penalty Score this exercise	Cumulative Penalty Score	Cumulative Performance																																																	
Non-Return penalty		0	0																																																		
Late-Return penalty		0	0																																																		
Return cumulative score			0	Satisfactory																																																	
ABO	No Errors	0	0	Satisfactory																																																	
RhC	No Errors	0	0	Satisfactory																																																	
Antibody Screen	No Errors	0	0	Satisfactory																																																	
Antibody identification	No Errors	0	0	Satisfactory																																																	
Phenotyping	No Errors	0	0	Satisfactory																																																	
Crossmatch	No Errors	0	0	Satisfactory																																																	





UK NEQAS Haematology and Transfusion	BTLP (For Italy)	Laboratory: 95572																					
	Distribution: 18R10	Date: 25 Nov 2018	Page 3 of 5																				
Antibody Screening and Identification		Your results in bold Expected results are shaded																					
<b>SUMMARY OF EXERCISE MATERIAL</b> Patient 1 - Inat Patient 2 - Anti-S Patient 3 - Anti-C+D																							
<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Antibody Screen</th> <th>Antibody Identification</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Patient 1</b></td> <td><b>Your Result:</b> No specific antibody detected Your Score = 0</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Overall Results:</td> <td>No specific antibody detected 100.00% n=(131)</td> <td></td> </tr> <tr> <td><b>Patient 2</b></td> <td><b>Your Result:</b> Antibody present Your Score = 0</td> <td><b>S</b> Your Score = 0</td> </tr> <tr> <td>Overall Results:</td> <td>Antibody present 98.46% n=(128) No specific antibody detected 1.54% n=(2)</td> <td>S 99.17% n=(119) S, Fya 0.83% n=(1)</td> </tr> <tr> <td><b>Patient 3</b></td> <td><b>Your Result:</b> Antibody present Your Score = 0</td> <td><b>D, C</b> Your Score = 0</td> </tr> <tr> <td>Overall Results:</td> <td>Antibody present 100.00% n=(131)</td> <td>D, C 97.58% n=(121) D 2.42% n=(3)</td> </tr> </tbody> </table>				Antibody Screen	Antibody Identification	<b>Patient 1</b>	<b>Your Result:</b> No specific antibody detected Your Score = 0		Overall Results:	No specific antibody detected 100.00% n=(131)		<b>Patient 2</b>	<b>Your Result:</b> Antibody present Your Score = 0	<b>S</b> Your Score = 0	Overall Results:	Antibody present 98.46% n=(128) No specific antibody detected 1.54% n=(2)	S 99.17% n=(119) S, Fya 0.83% n=(1)	<b>Patient 3</b>	<b>Your Result:</b> Antibody present Your Score = 0	<b>D, C</b> Your Score = 0	Overall Results:	Antibody present 100.00% n=(131)	D, C 97.58% n=(121) D 2.42% n=(3)
	Antibody Screen	Antibody Identification																					
<b>Patient 1</b>	<b>Your Result:</b> No specific antibody detected Your Score = 0																						
Overall Results:	No specific antibody detected 100.00% n=(131)																						
<b>Patient 2</b>	<b>Your Result:</b> Antibody present Your Score = 0	<b>S</b> Your Score = 0																					
Overall Results:	Antibody present 98.46% n=(128) No specific antibody detected 1.54% n=(2)	S 99.17% n=(119) S, Fya 0.83% n=(1)																					
<b>Patient 3</b>	<b>Your Result:</b> Antibody present Your Score = 0	<b>D, C</b> Your Score = 0																					
Overall Results:	Antibody present 100.00% n=(131)	D, C 97.58% n=(121) D 2.42% n=(3)																					
<b>Your overall score for this exercise:</b> <table border="1"> <tr> <td>Antibody Screening</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Antibody Identification</td> <td>0</td> </tr> </table>			Antibody Screening	0	Antibody Identification	0																	
Antibody Screening	0																						
Antibody Identification	0																						
<b>Your last 3 returns contribute to the cumulative scores</b> <input checked="" type="radio"/> Cumulative Score <input type="radio"/> Distribution Penalty <input type="checkbox"/> Non Return																							
<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Antibody screen derived penalty score</th> <th>Current Performance</th> <th>Cumulative Score</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td>Satisfactory</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>Unsatisfactory</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>Borderline</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>Satisfactory</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			Antibody screen derived penalty score		Current Performance	Cumulative Score			Satisfactory	0			Unsatisfactory				Borderline				Satisfactory		
Antibody screen derived penalty score		Current Performance	Cumulative Score																				
		Satisfactory	0																				
		Unsatisfactory																					
		Borderline																					
		Satisfactory																					
<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Antibody identification derived penalty score</th> <th>Current Performance</th> <th>Cumulative Score</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td>Satisfactory</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>Unsatisfactory</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>Borderline</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>Satisfactory</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			Antibody identification derived penalty score		Current Performance	Cumulative Score			Satisfactory	0			Unsatisfactory				Borderline				Satisfactory		
Antibody identification derived penalty score		Current Performance	Cumulative Score																				
		Satisfactory	0																				
		Unsatisfactory																					
		Borderline																					
		Satisfactory																					
Printed at 15:15 on Thursday, 20 December, 2018 (Final Report)																							
<small>For information on data analysis and performance assessment see the UK NEQAS (BTLP) Participants' Manual (<a href="http://www.ukneqas.org.uk">www.ukneqas.org.uk</a>)            Schema Director: Dr M Rowley            UK NEQAS (BTLP), PO Box 133, WATFORD WD18 0WP, UK            FAX: 0192 321 7934 Phone: 0192 321 7933            Authorised by: Ms J White (Scheme Manager)            © Copyright Notice: UK NEQAS reports are confidential, and no data may be published without the Organiser's permission.</small>																							

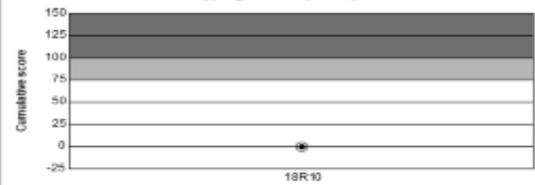


<b>UK NEQAS</b> Haematology and Transfusion	<b>BTLP (For Italy)</b>		Laboratory: 95572
	Distribution: 18R10	Date: 26 Nov 2018	Page 4 of 5
<b>Crossmatching summary</b>			Your results in bold Expected results are shaded
<b>SUMMARY OF EXERCISE MATERIAL</b> Patient 1 - Group O D positive, inert Patient 2 - Group A D negative, anti-S Patient 3 - Group A D negative, anti-C+D Donor W - Group O D negative (cde/cde), K-, S+s Donor Y - Group O D negative (Cde/cde), K-, S+s+ Donor Z - Group O D negative (cde/cde), K-, S-s+			
<b>Patient 1</b> Your Result : <b>C</b> Overall Results : <b>C</b> 100.0% n=(128)	<b>Donor W</b> Your Result : <b>C</b> Overall Results : <b>C</b> 100.0% n=(128)	<b>Donor Y</b> Your Result : <b>C</b> Overall Results : <b>C</b> 100.0% n=(128)	<b>Donor Z</b> Your Result : <b>C</b> Your Score = 0 Overall Results : <b>C</b> 100.0% n=(128)
<b>Patient 2</b> Your Result : <b>I</b> Overall Results : <b>I</b> 96.9% n=(123) <b>C</b> 3.1% n=(4)	<b>Donor W</b> Your Result : <b>I</b> Overall Results : <b>I</b> 96.9% n=(123) <b>C</b> 3.1% n=(4)	<b>Donor Y</b> Your Result : <b>I</b> Overall Results : <b>I</b> 86.8% n=(109) <b>C</b> 14.2% n=(18)	<b>Donor Z</b> Your Result : <b>C</b> Your Score = 0 Overall Results : <b>C</b> 98.4% n=(125) <b>I</b> 1.6% n=(2)
<b>Patient 3</b> Your Result : <b>C</b> Overall Results : <b>C</b> 97.7% n=(125) <b>I</b> 2.3% n=(3)	<b>Donor W</b> Your Result : <b>C</b> Overall Results : <b>C</b> 97.7% n=(125) <b>I</b> 2.3% n=(3)	<b>Donor Y</b> Your Result : <b>I</b> Overall Results : <b>I</b> 96.9% n=(124) <b>C</b> 3.1% n=(4)	<b>Donor Z</b> Your Result : <b>C</b> Your Score = 0 Overall Results : <b>C</b> 99.2% n=(127) <b>I</b> 0.8% n=(1)
Your overall score for this exercise : X-match total score 0			
Your last 3 returns contribute to the cumulative scores ● Cumulative Score ○ Distribution Penalty x Non Return			
<b>X-match total score</b>			
Current Performance : Satisfactory Cumulative Score : 0			

Printed at 15:15 on Thursday, 20 December, 2018 (Final Report)

 For information on data analysis and performance assessment see the UK NEQAS (BTLP) Participants' Manual ([www.ukneqas.co.uk](http://www.ukneqas.co.uk))  
 Scheme Director: Dr M Rowley Authorised by: Ms J White (Scheme Manager)  
 UK NEQAS (BTLP), PO Box 133, WATFORD WD18 0WP, UK © Copyright notice: UK NEQAS reports are confidential, and no data may  
 FAX: 0192 321 7934 Phone: 0192 321 7933 be published without the Organiser's permission



<b>UK NEQAS</b> Haematology and Transfusion	BTLP (For Italy)	Laboratory: 95572
	Distribution: 18R10      Date: 26 Nov 2018	Page 5 of 5
Phenotyping summary		
<b>SUMMARY OF EXERCISE MATERIAL</b> Donor W - Fy(a+b+) Donor Y - Fy(a+b+) Donor Z - Fy(a+b-)		Your results in bold Expected results are shaded
<b>Donor W</b> <b>Your Result:</b> Fya+ Fyb+ <b>Your Score = 0</b> Overall Results:    Fya+ Fyb+      99.00%    n=(99) Fya+ Fyb-      1.00%      n=(1)		
<b>Donor Y</b> <b>Your Result:</b> Fya+ Fyb+ <b>Your Score = 0</b> Overall Results:    Fya+ Fyb+      100.00%   n=(100)		
<b>Donor Z</b> <b>Your Result:</b> Fya+ Fyb- <b>Your Score = 0</b> Overall Results:    Fya+ Fyb-      99.00%    n=(99) Fya+ Fyb+      1.00%      n=(1)		
Your overall score for this exercise :		<b>Serological Phenotyping      0</b>
Your last 3 returns contribute to the cumulative scores      ● Cumulative Score      ○ Distribution Penalty		
Phenotyping derived penalty score		
		
Current Performance :		Satisfactory
Cumulative Score :		0

Printed at 15:15 on Thursday, 20 December, 2018 (Final Report)

For information on data analysis and performance assessments see the UK NEQAS (BTLP) Participants' Manual ([www.ukneqas21p.org](http://www.ukneqas21p.org))
 Scheme Director: Dr M Rowley  
 UK NEQAS (BTLP), PO Box 133, WATFORD WD18 0NP, UK  
 FAX: 0192 321 7934    Phone: 0192 321 7933

 Authorised by: Ms J White (Scheme Manager)  
 © Copyright Notice: UK NEQAS reports are confidential, and no data may  
 be published without the Organiser's permission



<b>UK NEQAS</b> Haematology and Transfusion	BTLP (For Italy)	Page 1 of 2
	Distribution: 18R10 Date: 26 November 2018	
Supplementary report		

**MAIN AIMS OF THE EXERCISE**

1. D typing of a D negative, DAT positive sample
2. Detection of a weak antibody
3. Identification of an antibody mixture

**RETURN RATE**

130/138 (94.2%) laboratories returned results by the closing date.

**SAMPLE QUALITY**

Satisfactory sample quality was reported by 100% of participants for all patient plasma samples. Three (2.3%) laboratories reported unsatisfactory sample quality for one or more of the donor red cell samples; two citing insufficiency, and one not receiving samples. Nine (6.9%) laboratories reported unsatisfactory sample quality for one or more patient whole blood samples; seven citing haemolysis, one not receiving samples and one recording that Patient 2 had a positive DAT.

**PERFORMANCE MONITORING**

An interpretation of "Unable to Interpret" (UI) has been accepted for ABO and D typing for Patient 2 (group A D negative, DAT positive).

**ABO/D TYPING**

Nine laboratories reported an incorrect D interpretation for Patient 2; results from these laboratories, are shown in Table 1.

**Table 1 - Incorrect D typing interpretations reported by nine laboratories**

Lab	Technology	Automated / manual	Reaction grades recorded			DAT	Interpretation
			Anti-D 1	Anti-D 2	Reagent control		
A	BioVue	Semi-automated	4	No result	3	Positive	D Positive
B	BioVue	Fully automated	3	3	MF	Positive	D Positive
C	BioVue	Fully automated	MF	No result	MF	Positive	D Positive
D	BioVue	Fully automated	MF	MF	weak	No result	D Positive
E	BioVue	Fully automated	MF	MF	weak	No result	D Positive
F	BioVue	Fully automated	3	2	0	No result	D Positive
G	Capture	Fully automated	0	0	0	No result	D Variant
H	Grifols	Fully automated	0	0	0	No result	D Variant
I	BioRad	Fully automated	0	No result	0	Positive	D Variant

Six laboratories (A-F), all using BioVue, obtained anomalous results vs. anti-D reagents and / or the reagent control, whilst the other three (G-I) obtained results that represent a straightforward D negative, and may have made data entry errors.

One laboratory reported Patient 2 as group O, possibly due to a positive reaction with A cells in the reverse group.

Forty four laboratories recorded positive reactions for Patient 2 vs. anti-D reagent(s) and/or the reagent control. 40/44 reported using BioVue as their primary ABO/D typing technology, i.e. 40/53 (75%) using BioVue as a primary technique. With the exception of those in Table 1, all reported the D type as uninterpretable or D negative.

Thirty five laboratories (30 using BioVue) reported a positive reaction with A cells in the reverse group for Patient 2 and 11 of these reported the ABO group as UI (ABO). Twenty three reported group A; 15 of these recorded having undertaken additional testing. One reported group O (as noted above).

**ANTIBODY SCREENING**

Two laboratories recorded an interpretation of "no antibody present" for Patient 2 (anti-S) and did not proceed to antibody identification.



<b>UK NEQAS</b> Haematology and Transfusion	<b>BTLP (For Italy)</b>	<b>Page 2 of 2</b>
	<b>Distribution: 18R10 Date: 26 November 2018</b>	
<b>Supplementary report</b>		

**ANTIBODY IDENTIFICATION**

All laboratories correctly identified the anti-S in Patient 2, but one recorded an additional specificity which was not present (anti-Fy<sup>a</sup>).

All laboratories correctly identified the anti-D in Patient 3, but three did not identify the additional presence of anti-C and only one of the three had recorded it as 'not excluded'.

**COMPATIBILITY TESTING**

Twenty two laboratories recorded a total of 32 incorrect crossmatch results

Five laboratories appear to have transposed the Donor units either during testing or during data entry, against either Patient 2 or Patient 3.

Excluding potential transposition errors, seventeen laboratories missed the incompatibility between Patient 2 (anti-S) and Donor Y (S+s+) and three also missed the incompatibility between Patient 2 and Donor W (S+s-). All recorded negative reactions in the IAT crossmatch.

**PHENOTYPING**

Two laboratories each made a single error; one false positive and one false negative reaction were reported.

**DISCUSSION**

See UK report.

**UK report for exercise 18R10 enclosed.**

