

Criteria per la selezione dei limiti di accettabilità dei risultati nei programmi di Valutazione Esterna della Qualità

Maurizio Borsotti, Massimo Quercioli, Carlo Franzini

Centro Regionale di Riferimento per il Controllo di Qualità, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze

ABSTRACT

Criteria for selecting limits for the acceptability of results in EQA schemes. Clinical biochemists are strongly concerned with the quality of the analytical results they produce: in principle, the overall quality is satisfactory if it allows advantageous application of the results to patients care. The analytical quality is monitored by appropriate assessment procedures, but it may appear cumbersome to assess the suitability of an observed quality level to the expected (medical) use of results. To this aim, quality goals (or quality specifications) need to be set. Biological variation-based quality specifications are frequently accepted for this purpose, but some drawbacks are observed in the generalized application of the concept. The alternative approach to the generation of reliable quality specifications is the "state-of-the-art". We have considered as an acceptable estimate of the current state-of-the-art total error, the value corresponding to the 70th percentile of the distribution of the percent total errors obtained by the group of participants in an EQA scheme. The different concentrations of control materials assayed during one year operations of our EQA scheme made it possible to observe that the analytical state-of-the-art variability was correlated to concentrations for some components, while it was not for others. Accordingly, the biological variation-based quality specifications for total error, calculated at three quality level (minimum, desirable and optimum), were modulated following the state-of-the-art total error values observed at different concentrations. A new set of quality specifications for total error was thus selected and applied to the management of EQA schemes organized by our centre.

INTRODUZIONE

La conoscenza dei limiti di variabilità analitica entro i quali un risultato può essere classificato come accettabile o non accettabile è una esigenza sentita nell'ambito della Medicina di Laboratorio, che è stata affrontata con approcci differenti (1,2). Tra i primi tentativi di definire valori massimi di variabilità tollerabile (traguardi analitici) merita menzione quello di Tonks, che definì i traguardi analitici come frazioni dell'intervallo di "normalità" (3). L'applicazione del concetto è apparsa poi criticabile. È importante, tuttavia, riportare una ancora attuale annotazione che Tonks includeva nella sua risposta ad una critica del tempo (4): "A method should not be used if it does not have the precision necessary to provide useful clinical information" (5).

Per quanto concerne gli schemi di VEQ, il parametro per la valutazione dello scostamento del valore singolo (stima) dal valore atteso è l'errore totale (Et), ossia la differenza tra stima e valore atteso. I limiti di accettabilità (o traguardi analitici) di Et possono essere definiti con differenti criteri. Negli ultimi anni l'approccio basato sulla variabilità biologica ha riscosso i maggiori consensi (6,7). I traguardi analitici così formulati sono fortemente ancorati a dati biologici oggettivi (8), indipendenti dalla variabilità analitica, ed applicabili ad un elevato numero di grandezze usualmente misurate nel laboratorio clinico (9-12).

I traguardi analitici così definiti devono essere considerati non come rigidi ed invalicabili criteri per l'accetta-

bilità dei risultati, ma come traguardi a cui tendere (13); in altri termini, considerando anche l'oggettiva difficoltà a scegliere il modello ideale per la loro definizione, possono essere considerati come uno strumento per stimolare il continuo miglioramento della qualità analitica.

È noto che l'imprecisione analitica, importante componente dell'Et della singola misura, è quasi sempre dipendente dal valore di concentrazione dell'analita, tendendo ad aumentare in corrispondenza delle estremità inferiore e superiore dell'intervallo analitico di misura, assumendo in un grafico di dispersione la caratteristica forma ad "U". Inoltre, il confronto dei valori reali di imprecisione con i traguardi analitici spesso evidenzia che se per alcune grandezze i traguardi sono sostanzialmente raggiungibili od addirittura facilmente sorpassabili (imprecisione sperimentale minore del traguardo), per altre i traguardi sono praticamente irraggiungibili con la tecnologia disponibile. Di conseguenza, definendo come "desiderabile" il livello teorico di qualità corrispondente al traguardo analitico definito in base alla variabilità biologica, si sono anche definiti i livelli di qualità, rispettivamente "minima" e "ottimale", calcolati in analogia al precedente, ma con fattori rispettivamente aumentati o diminuiti (14-16).

In questo lavoro ci siamo proposti di verificare la eventuale relazione esistente tra Et della singola misurazione e concentrazione dell'analita, rilevabile dai dati dei programmi di VEQ gestiti dal Centro Regionale di Riferimento per il Controllo di Qualità dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi di Firenze (17), ai fini

di considerare la possibilità e l'opportunità di modulare i limiti di accettabilità calcolati in base alla variabilità biologica in funzione della concentrazione dell'analita nel singolo materiale di controllo.

MATERIALI E METODI

Sulla base dei valori di variabilità biologica della letteratura (11) si sono innanzitutto calcolati i limiti di accettabilità per errore casuale, sistematico e totale per i tre livelli di qualità (ottimale, desiderabile e minimo), utilizzando le formule riportate in letteratura (14-16). Per i farmaci le cui concentrazioni nel sangue vengono misurate a fini di sorveglianza terapeutica, si è fatto riferimento ai limiti di accettabilità riportati dal "Clinical Laboratory Improvement Act" (CLIA) (18) e/o dall'Ordine dei Medici tedesco (OMG) (19).

Successivamente, utilizzando i risultati ottenuti dai partecipanti ai differenti schemi di VEQ organizzati nel 2006 (per la Chimica Clinica 450 laboratori per 16 campioni; per la Coagulazione 400 laboratori per 16 campioni; per l'Ematologia 450 laboratori per 12 campioni; per le proteine specifiche 240 laboratori per 4 campioni; per la Sorveglianza dei Farmaci 250 laboratori per 12 campioni), per ciascun singolo risultato è stato calcolato l'Et come differenza percentuale tra il valore osservato ed il valore atteso, quest'ultimo stabilito come valore medio degli utilizzatori del medesimo metodo. Sono stati quindi ordinati i valori di Et calcolati per ciascun analita e per ognuno dei campioni di controllo, e su queste serie è stato individuato il valore corrispondente al 70° percentile tenendo anche conto delle concentrazioni nei materiali di controllo. È stato poi stabilito un limite di accettabilità in corrispondenza dell'Et che più si avvicinava ad almeno uno dei limiti di accettabilità calcolati sulla base della variabilità biologica.

Ai fini di un proficuo confronto, i limiti di accettabilità per Et ai tre livelli di qualità derivati dalla variabilità biologica sono stati riportati sui grafici di dispersione (variabilità osservata su concentrazione) come linee orizzontali. Sugli stessi grafici sono stati riportati i valori del 70° percentile dell'Et percentuale calcolati dai risultati della VEQ. Il valore di Et corrispondente al 70° percentile è stato considerato come limiti di accettabilità "stato dell'arte" e confrontato con i limiti di accettabilità derivati dalla variabilità biologica o altrimenti stabiliti (farmaci).

RISULTATI

Le Tabelle 1-5 riportano i risultati ottenuti. Nelle Figure 1-6 sono riportati, a titolo di esempio, alcuni grafici di dispersione di variabilità contro concentrazione rappresentativi delle situazioni evidenziate per differenti analiti. Nel caso di numerosi analiti veniva rilevata una più o meno evidente relazione tra variabilità analitica globale del gruppo dei partecipanti (misurata dal valore di Et corrispondente al 70° percentile della distribuzione dei singoli valori di Et osservati) e valori di concentrazione (Figure 1-4 e 6). Nel caso di altri analiti tale relazione non era evidente (Figura 5). Sia in presenza di tale correla-

zione sia in sua assenza, i valori di Et corrispondenti al 70° percentile risultavano talora abbastanza vicini ai limiti di accettabilità per l'Et calcolato sulla base della variabilità biologica (Figure 1, 2, 4, 5), ma altre volte abbastanza distanti da tali valori (Figure 3 e 6). Il confronto grafico tra il valore di Et corrispondente al 70° percentile per differenti concentrazioni di ciascun analita ed i corrispondenti valori di limiti di accettabilità calcolati per tre livelli di qualità analitica rappresentava quindi una guida per stabilire l'opportunità o meno di considerare limiti di accettabilità differenziati per livelli di concentrazione.

Per i farmaci, dove quasi sempre i valori di limiti di accettabilità indicati da CLIA e/o da OMG apparivano abbastanza distanti da quelli calcolati con i risultati ottenuti sui campioni di controllo, è stato adottato il criterio unico della scelta del limite di accettabilità corrispondente al 70° percentile.

DISCUSSIONE

La necessità di produrre risultati analitici caratterizzati da un livello di attendibilità tale da garantirne un efficace utilizzo clinico è indubbiamente sentita e condivisa. Operativamente devono essere stabiliti criteri applicabili negli schemi di VEQ in grado di indicare la rispondenza di un suo risultato a requisiti di qualità clinicamente adeguati. In questa operazione, il modello "variabilità biologica" ha incontrato favore per due motivi principali. Consente infatti una comparazione con un termine di paragone che è: a) "esterno", ossia indipendente dal procedimento analitico; b) oggettivo, ossia basato su proprietà biologiche misurabili ed intrinseche all'individuo od alla popolazione alla quale esso appartiene. Le maggiori perplessità relative all'impiego di questo modello derivano dalla apparente incongruità dei valori numerici di alcuni parametri statistico-interpretativi (per es., differenza critica, specifiche di qualità) che il modello genera (20,21). Anche se mancano evidenze dirette, si ammette che tali valori apparentemente incongrui possano, tuttavia, derivare non tanto da inadeguatezza del modello stesso, ma da errori di stima, anche grossolani, dei valori numerici delle variabilità biologiche (22-25).

Le apparenti inadeguatezze del modello "variabilità biologica" spingono alla ricerca di altri modelli per la definizione dei limiti di accettabilità. Il modello alternativo a cui più spesso si fa ricorso è lo "stato dell'arte" (26). Questo modello non genera, ovviamente, valori di limiti di accettabilità incongrui, ma ha il difetto di non riferirsi a termini di paragone esterni al procedimento analitico ed oggettivi, includendo quindi elementi di tautologia nel suo meccanismo logico. Include inoltre, inevitabilmente, elementi di arbitrarietà che peraltro si ritrovano talora anche nel modello "variabilità biologica".

L'approccio qui proposto alla determinazione dei limiti di accettabilità previsti per l'utilizzazione in programmi di VEQ prevede l'adozione della "base di accettabilità" oggettiva basata sulla variabilità biologica e la sua modulazione in base allo stato dell'arte evidenziato nel corso dei programmi medesimi. Come stato dell'arte si è assunto il valore corrispondente al 70° percentile della

Tabella 1

Limiti di accettabilità (LA) per errore totale (Et) relativi alla misura degli analiti comuni nel siero. Confronto tra i valori basati sulla variabilità biologica (per tre livelli di qualità), i valori di Et sperimentali corrispondenti al 70° percentile della distribuzione ed i valori concentrazione-dipendenti proposti ed utilizzati nel programma di VEQ

Analita	LA basati su variabilità biologica			Et	LA proposti per VEQ	
	Minimo	Desiderabile	Ottimale		Limite	Intervallo di concentrazione
Glucosio	11,8%	7,9%	3,9%	9,7%	11,8%	24-50 mg/dL
				5,5%	7,9%	50-80 mg/dL
Urea	23,5%	15,7%	7,8%	4,0%	3,9%	80-270 mg/dL
				5,6%	7,8%	15-150 mg/dL*
Creatinina	10,4%	6,9%	3,5%	11,0%	10,4%	0,8-1,0 mg/dL
				6,5%	6,9%	1,0-3,4 mg/dL
Sodio	1,4%	0,9%	0,4%	2,3%	2,3%	125-158 mmol/L*
				4,9%	5,3%	2,4-3,0 mmol/L
Potassio	8,7%	5,8%	2,9%	2,8%	2,7%	3,0-6,5 mmol/L
				4,9%	5,0%	81-90 mmol/L
Cloruri	2,3%	1,5%	0,7%	3,5%	3,5%	90-122 mmol/L
				4,4%	4,3%	7,4-8,0 mg/dL
Calcio totale	3,6%	2,4%	1,2%	3,7%	3,6%	7,4-8,0 mg/dL
				4,2%	4,3%	13,0-13,6 mg/dL
Fosfato inorganico	15,3%	10,2%	5,1%	10,2%	10,2%	1,6-2,5 mg/dL
				7,0%	7,0%	2,5-5,6 mg/dL
Magnesio totale	7,2%	4,8%	2,4%	9,8%	10,0%	1,5-1,8 mg/dL
				8,0%	8,0%	1,9-4,0 mg/dL
Ferro	46,0%	30,7%	15,3%	10,9%	10,0%	>4,0 mg/dL
				19,0%	20,0%	<30 µg/L
Urato	17,9%	11,9%	6,0%	10,0%	10,0%	30-70 µg/L
				6,2%	7,0%	70-200 µg/L
Bilirubina totale	46,6%	31,1%	15,5%	6,8%	8,0%	2,0-3,0 mg/dL
				4,8%	6,0%	3,0-9,2 mg/dL
Colesterolo totale	13,6%	9,0%	4,5%	34,6%	46,0%	0,2-0,3 mg/dL
				26,7%	30,3%	0,3-0,5 mg/dL
Colesterolo HDL	16,6%	11,1%	5,5%	11,3%	15,5%	0,5-4 mg/dL
				4,1%	4,5%	80-365 mg/dL*
Trigliceridi	42,0%	28,0%	14,0%	17,5%	18,0%	20-70 mg/dL*
				5,3%	8,0%	50-300 mg/dL*
Proteine totali	5,2%	3,4%	1,7%	4,0%	5,2%	4,0-5,0 g/dL
				3,6%	3,4%	5,0-8,0 g/dL
Albumina	5,8%	3,9%	1,8%	9,2%	9,0%	2,4-2,5 g/dL
				6,7%	5,8%	2,5-5,0 g/dL
Aspartato amminotransferasi	22,8%	15,2%	7,6%	10,7%	15,2%	25-40 U/L
				6,7%	7,6%	40-400 U/L
Alanina amminotransferasi	48,1%	32,1%	16,0%	10,5%	16,0%	25-30 U/L
				6,9%	8,0%	30-300 U/L
γ-glutamilttransferasi	33,3%	22,2%	11,1%	7,7%	11,1%	30-250 U/L*
Fosfatasi alcalina	17,5%	11,7%	5,8%	11,4%	11,7%	80-500 U/L*
Amilasi	23,5%	15,7%	7,8%	7,9%	7,8%	40-600 U/L*
Colinesterasi	13,4%	8,9%	4,5%	20,0%	20,0%	80-1000 U/L
				12,6%	13,4%	1000-12000 U/L
Lattato deidrogenasi	14,2%	9,5%	4,7%	7,2%	9,5%	200-1600 U/L*
Creatinchinasi	45,5%	30,3%	15,2%	9,8%	15,2%	30-500 U/L*
Antigene prostata-specifico	45,0%	30,0%	15,0%	10,5%	15,0%	2,0-5,0 µg/L*

*Nell'intervallo di concentrazioni studiato, assenza di evidente correlazione tra concentrazione e variabilità analitica.

Tabella 2

Limiti di accettabilità (LA) per errore totale (Et) relativi alla misura degli esami della coagulazione. Confronto tra i valori basati sulla variabilità biologica (per tre livelli di qualità), i valori di Et sperimentali corrispondenti al 70° percentile della distribuzione ed i valori concentrazione-dipendenti proposti ed utilizzati nel programma di VEQ

Analita	LA basati su variabilità biologica			Et	LA proposti per VEQ	
	Minimo	Desiderabile	Ottimale		Limite	Intervallo di concentrazione o di valori
PT (percentuale)	7,1%	5,0%	2,1%	14,0%	15,0%	20-70%
				11,2%	13,0%	70-120%
PT (INR)	ND	ND	ND	7,5%	9,0%	<1,8
				12,3%	15,0%	>1,8
APTT (tempo)	6,1%	4,1%	2,0%	8,2%	10,0%	20-50 s
				12,6%	15,0%	>50 s
APTT (ratio)	ND	ND	ND	8,1%	10,0%	<1,5
				13,1%	15,0%	>1,5
Fibrinogeno	20,0%	13,1%	6,1%	20,1%	20,4%	<120 mg/dL
				13,5%	13,1%	>120 mg/dL
AT III (percentuale)	12,1%	8,0%	4,0%	14,7%	18,0%	40-50%
				11,0%	12,5%	50-75%
AT III (concentrazione)	ND	ND	ND	8,1%	8,0%	75-110%
				19,0%	20,0%	10-25 mg/dL
				11,8%	12,5%	25-35 mg/dL

PT, tempo di protombina; ND, non disponibile; APTT, tempo di tromboplastina parziale attivato; AT III, antitrombina III.

Tabella 3

Limiti di accettabilità (LA) per errore totale (Et) relativi alla misura degli esami di ematologia. Confronto tra i valori basati sulla variabilità biologica (per tre livelli di qualità), i valori di Et sperimentali corrispondenti al 70° percentile della distribuzione ed i valori concentrazione-dipendenti proposti ed utilizzati nel programma di VEQ

Analita	LA basati su variabilità biologica			Et	LA proposti per VEQ	
	Minimo	Desiderabile	Ottimale		Limite	Intervallo di concentrazione o di valori
Eritrociti	6,5%	4,4%	2,2%	2,1%	2,2%	2,0-6,0 10 ¹² /L*
Leucociti	21,9%	14,6%	7,3%	4,1%	7,3%	2,0-30,0 10 ⁹ /L*
Emoglobina	6,2%	4,1%	2,1%	1,9%	2,1%	6,0-16,0 g/dL*
Ematocrito	6,1%	4,1%	2,0%	2,3%	4,1%	22-55%*
Volume cellulare medio	3,5%	2,3%	1,1%	2,2%	2,3%	75-95 fL*
Piastrine	20,2%	13,4%	6,7%	9,1%	13,4%	60-180 10 ⁹ /L
				6,0%	6,7%	180-600 10 ⁹ /L

*Nell'intervallo di concentrazioni studiato, assenza di evidente correlazione tra concentrazione (o valore) e variabilità analitica.

distribuzione dei valori di Et percentuale per misurazione singola, riportati dai partecipanti al programma e calcolati per ciascuno dei materiali di controllo di differente concentrazione. In altri termini, anche se con un certo grado di arbitrarietà, si sono considerati soddisfacenti i valori di Et percentuale riportati dal 70% dei partecipanti

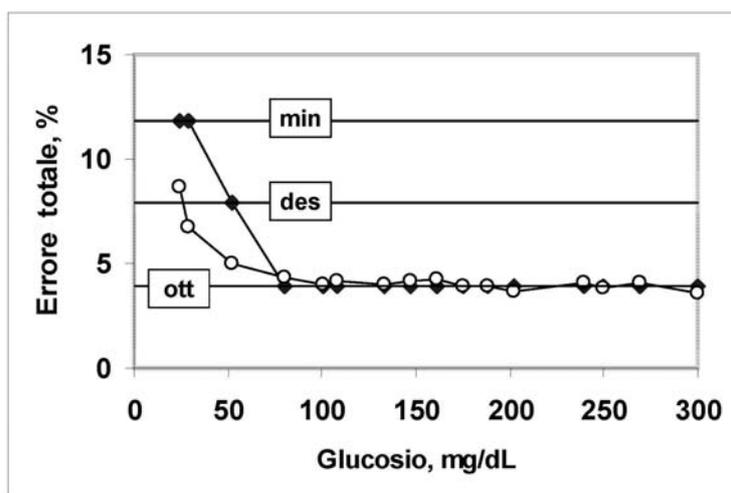
ed insoddisfacenti i valori superiori, ottenuti dal rimanente 30%. E' stato così possibile "modulare" il valore di limite di accettabilità ricavato dalla variabilità biologica a tre livelli di qualità analitica (minimo, desiderabile ed ottimale) selezionando valori di limiti di accettabilità differenti per differenti fasce di concentrazione da utilizzare nel

Tabella 4

Limiti di accettabilità (LA) per errore totale (Et) relativi alla misura delle proteine plasmatiche. Confronto tra i valori basati sulla variabilità biologica (per tre livelli di qualità), i valori di Et sperimentali corrispondenti al 70° percentile della distribuzione ed i valori concentrazione-dipendenti proposti ed utilizzati nel programma di VEQ

Analita	LA basati su variabilità biologica			Et	LA proposti per VEQ	
	Minimo	Desiderabile	Ottimale		Limite	Intervallo di concentrazione*
β_2 -microglobulina	13,5%	9,0%	4,5%	13,2%	13,5%	0,5-6,0 mg/L
Fattore 3 complemento	12,6%	8,4%	4,2%	11,0%	12,6%	70-200 mg/dL
Fattore 4 complemento	24,0%	16,0%	8,0%	13,0%	16,0%	10-50 mg/dL
Ceruloplasmina	11,7%	7,8%	3,9%	11,2%	11,7%	15-50 mg/dL
Proteina C-reattiva	-	68,3%	34,1%	21,4%	25,0%	5-35 mg/L
Aptoglobina	40,9%	27,3%	13,6%	10,5%	13,6%	50-250 mg/dL
IgA	20,1%	13,4%	6,7%	12,5%	13,4%	100-300 mg/dL
IgG	12,0%	8,0%	4,0%	11,0%	12,0%	500-1200 mg/dL
IgM	25,2%	16,8%	8,4%	14,6%	16,8%	50-170 mg/dL
Catene leggere κ totali	12,0%	8,0%	4,0%	11,2%	12,0%	100-400 mg/dL
Catene leggere λ totali	12,9%	8,6%	4,3%	12,0%	12,9%	50-200 mg/dL
Prealbumina	21,7%	14,5%	7,2%	13,2%	16,5%	10-50 mg/dL
Fattore reumatoide	20,2%	13,5%	6,7%	18,7%	20,2%	0,5-150 UI/mL
Transferrina	5,7%	3,8%	1,9%	10,0%	10,0%	135-450 mg/dL
α_1 -antitripsina	13,8%	9,2%	4,6%	9,0%	9,2%	75-450 mg/dL
α_1 -glicoproteina acida	24,3%	16,2%	8,1%	16,0%	16,2%	30-200 mg/dL
α_2 -macroglobulina	11,4%	7,6%	3,8%	7,2%	7,6%	70-300 mg/dL
IgE	ND	ND	ND	12,9%	13,4%	51-260 UI/mL
Proteina legante il retinolo	ND	ND	ND	8,9%	10,0%	1,0-10 mg/dL

*Nell'intervallo di concentrazione studiato, assenza di evidente correlazione tra concentrazione e variabilità analitica. ND, non disponibile.

**Figura 1**

Errore totale (Et) percentuale vs. concentrazione nella misura del glucosio sierico. Cerchi bianchi: Et corrispondente al 70° percentile della distribuzione dei valori sperimentali; losanghe nere: limiti di accettabilità proposti. Le linee continue rappresentano i limiti di accettabilità calcolati sulla base della variabilità biologica per livelli di qualità, minimo (min), desiderabile (des) ed ottimale (ott). Si osserva un innalzamento del valore del 70° percentile per concentrazioni <100 mg/dL.

Tabella 5

Limiti di accettabilità (LA) per errore totale (Et) relativi alla misura degli esami per la sorveglianza dei farmaci. Confronto tra LA proposti dal "Clinical Laboratory Improvement Act" (CLIA) e dall'Ordine dei Medici tedesco (OMG) (quando disponibili) e i valori concentrazione-dipendenti proposti ed utilizzati nel programma di VEQ corrispondenti al 70° percentile della distribuzione dei valori sperimentali di Et

Analita	LA proposti/adottati da			Intervallo di concentrazione
	CLIA	OMG	VEQ	
Fenobarbitale	valore target \pm 20%	valore target \pm 21%	8,0%	10-40 mg/L*
Fenitoina	valore target \pm 25%	valore target \pm 24%	9,0%	10-20 mg/L*
Carbamazepina	valore target \pm 25%	ND	10,0%	4-11 mg/L*
Valproato	valore target \pm 25%	valore target \pm 24%	9,0%	20-150 mg/L*
Digossina	ND	valore target \pm 34% o 0,5 μ g/L (per valori <1,5 μ g/L)	15,0% 10,0%	0,6-1,0 μ g/L 1,0-3,0 μ g/L
Teofillina	valore target \pm 25%	valore target \pm 30%	8,0%	6-20 mg/L*
Litio	valore target \pm 0,3 mmol/L oppure \pm 20%	ND	12,0% 8,0%	0,3-0,4 mmol/L 0,4-1,3 mmol/L
Antidepressivi triciclici	ND	ND	10,5%	300-1500 μ g/L*
Acetaminofene	ND	ND	15,0%	10-150 mg/L*
Amicacina	ND	ND	10,0%	<10 mg/L
Amiodarone	ND	ND	7,0%	10-30 mg/L
Aminotriptilina	ND	ND	15,0%	0,5-5 mg/L*
Chinidina	ND	ND	15,0%	150-500 μ g/L*
Caffeina	ND	ND	13,5%	2,0-2,5 mg/L
Ciclosporina	ND	ND	10,0%	2,5-5,0 mg/L
Etosuccimide	valore target \pm 20%	ND	15,0%	4-30 mg/L*
Gentamicina	valore target \pm 25%	ND	25,0%	75-200 μ g/L
Lidocaina	ND	ND	16,0%	200-350 μ g/L
Lamotrigina	ND	ND	10,0%	40-100 mg/L*
Metotrexate	ND	ND	9,0%	5-10 mg/L*
Netilmicina	ND	ND	15,0%	1,5-5,0 μ g/L*
Nortriptilina	ND	ND	25,0%	1-15 mg/L*
Primidone	valore target \pm 25%	ND	16,0%	0,05-5,0 μ mol/L
Salicilati	ND	ND	10,0%	5-12 mg/L*
Tobramicina	valore target \pm 25%	ND	9,0%	50-250 μ g/L*
Vancomicina	ND	ND	15,0%	5-15 mg/L*
			25,0%	<4,0 mg/dL
			10,0%	>4,0 mg/dL
			15,0%	<4,0 mg/dL*
			15,0%	10-40 mg/L*

*Nell'intervallo di concentrazioni studiato, assenza di evidente correlazione tra concentrazione e variabilità analitica.
ND, non disponibile.

programma di VEQ.

L'utilizzazione di differenti limiti di accettabilità concentrazione-dipendenti in programmi di VEQ è stata precedentemente proposta (18,19) ed è stato anche suggerito di riportare gli indicatori di variabilità analitica regi-

strati nel corso di schemi di VEQ ai limiti di accettabilità calcolati sulla base della variabilità biologica (27). In questo lavoro si sono illustrati procedimenti che possono condurre alla selezione logica di tali valori, tenendo conto dell'effetto della concentrazione sulla variabilità

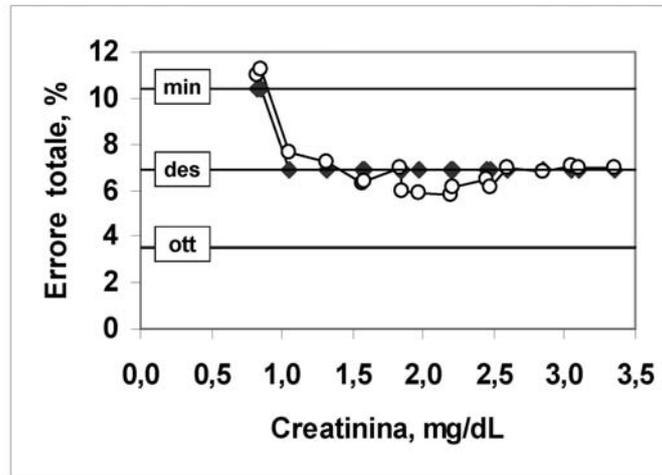


Figura 2
 Errore totale (Et) percentuale vs. concentrazione nella misura della creatinina sierica. Simboli come Figura 1. Si osserva un innalzamento del valore di Et corrispondente al 70° percentile per concentrazioni <1,0 mg/dL.

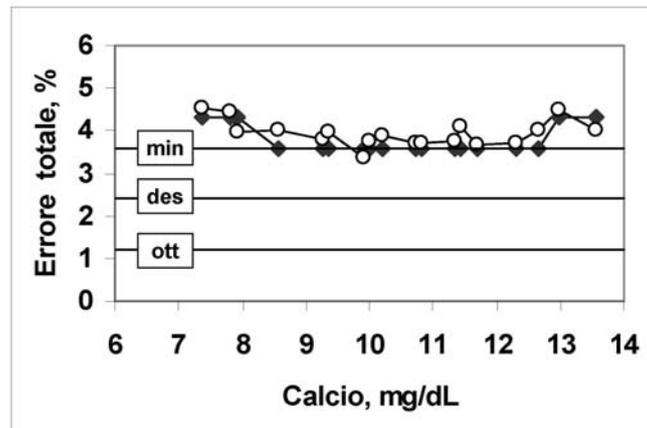


Figura 3
 Errore totale (Et) percentuale vs. concentrazione nella misura della calcemia. Simboli come Figura 1. I valori di Et corrispondenti al 70° percentile sono costantemente superiori al limite di accettabilità per livello di qualità minimo e tendono ad aumentare per concentrazioni <8,5 mg/dL e >12,5 mg/dL.

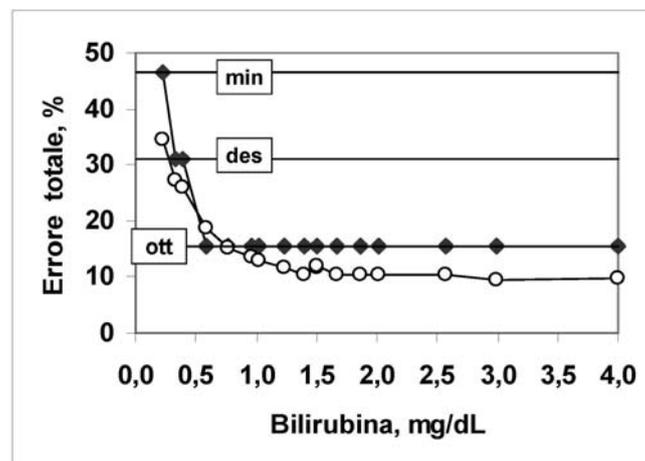
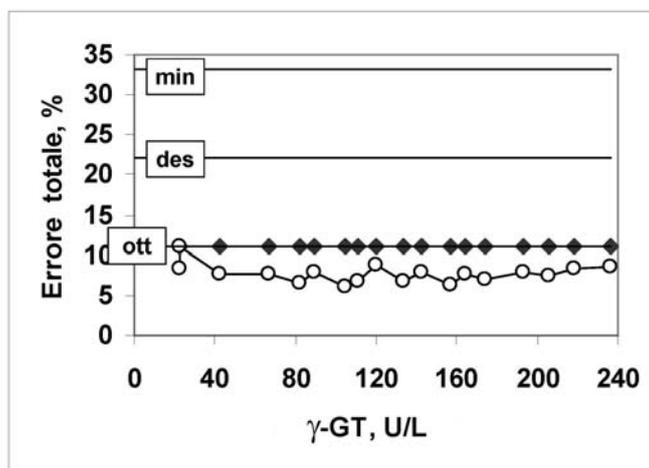
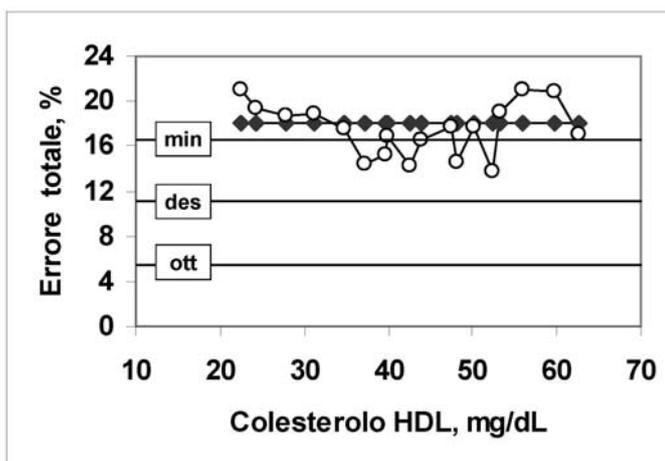


Figura 4
 Errore totale (Et) percentuale vs. concentrazione nella misura della bilirubina totale del siero. Simboli come Figura 1. Si osserva un innalzamento del valore di Et corrispondente al 70° percentile per concentrazioni <1,0 mg/dL.

**Figura 5**

Errore totale (Et) percentuale vs. concentrazione nella misura della γ -glutamilttrasferasi (γ -GT) nel siero. Simboli come Figura 1. Non si osservano evidenti variazioni del valore di Et corrispondente al 70° percentile correlate alla concentrazione, almeno nell'intervallo di concentrazioni studiato. I valori di Et corrispondenti al 70° percentile sono costantemente inferiori al limite di accettabilità per livello di qualità ottimale.

**Figura 6**

Errore totale (Et) percentuale vs. concentrazione nella misura del colesterolo HDL sierico. Simboli come Figura 1. I valori di Et corrispondenti al 70° percentile tendono ad aumentare lievemente per concentrazioni <35 mg/dL e >55 mg/dL e sono vicini o addirittura superiori al limite di accettabilità per livello di qualità minimo.

che si osserva frequentemente in ambito analitico, inclusi i programmi di VEQ. È utile rammentare che i limiti di accettabilità concentrazione-dipendenti riportati in questo lavoro non possono essere impiegati per valori esterni ai valori estremi (bassi ed alti) di concentrazione qui osservati e riportati nelle Tabelle. L'andamento della funzione variabilità/concentrazione non è infatti prevedibile al di fuori dei limiti sperimentali e quindi non sono possibili estrapolazioni.

BIBLIOGRAFIA

1. Brooks ZC. Performance-driven quality control. Washington DC: AACC Press, 2001.
2. Fraser CG. Biological variation: from principles to practice. Washington DC: AACC Press, 2001.
3. Tonks DB. A study on the accuracy and precision of clinical chemistry determinations in 170 Canadian laboratories. Clin Chem 1963;9:217-21.
4. Barnett RN. Letter to the Editor. Clin Chem 1964;10:627-8.
5. Tonks DB. Letter to the Editor. Clin Chem 1964;10:628-30.
6. Fraser CG, Kallner A, Kenny D, et al. Introduction: Strategies to set global quality specifications in laboratory medicine. Scand J Clin Lab Invest 1999;59:477-8.
7. Kenny D, Fraser CG, Hyltoft Petersen P, et al. Consensus agreement. Scand J Clin Lab Invest 1999;59:585.
8. Fraser CG. Objective analytical goals should be used in quality control procedures. Clin Chem 1983;29:1867-8.
9. Fraser CG. The application of theoretical goals based on biological variation in proficiency testing. Arch Pathol Lab Med 1988;112:404-15.
10. Franzini C. Requisiti analitici auspicabili per le prestazioni rese dal laboratorio di chimica clinica. Biochim Clin

- 1998;22:42-7.
11. Ricos C, Alvarez V, Cava F, et al. Current databases on biological variation: pros, cons and progress. *Scand J Clin Lab Invest* 1999;59:491-500.
 12. Brambilla S, Pagani A, Luraschi P, et al. Variabilità biologica intra- ed inter-individuale: aggiornamento. *Biochim Clin* 2000;24:167-74.
 13. Fraser CG. Analytical goals are target, not inflexible criteria of acceptability. *Am J Clin Pathol* 1988;89:73-5.
 14. Besozzi M, Bolelli G, Borsotti M, et al. Il controllo di qualità in chimica clinica: le basi, gli obiettivi, il disegno. *Biochim Clin* 1995;19:372-400.
 15. Fraser CG, Hyltoft Petersen P, Libeer JG, et al. Proposals for setting generally applicable quality goals solely based on biology. *Ann Clin Biochem* 1977;345:8-12.
 16. Fraser CG, Hyltoft Petersen P. Analytical performance characteristics should be judged against objective quality specifications. *Clin Chem* 1999;46:321-3.
 17. Borsotti M. External quality assessment scheme in Tuscany, Italy. *Ann Ist Super Sanità* 1996;31:175-86.
 18. CLIA Proficiency testing criteria for acceptable analytical quality. *Federal Register* 1992;57:7002-186.
 19. Ordine dei Medici della Germania. Direttiva dell'ordine dei medici sulla garanzia di qualità delle analisi mediche quantitative di laboratorio. *Biochim Clin* 2002;26:443-56.
 20. Besozzi M. Un problema in tema di variabilità biologica, variabilità analitica e differenze critiche. *Biochim Clin* 1994;18:307-12.
 21. Dimitri G. "Critical difference" and biological variation of serum triglycerides. *Clin Chem* 1994;40:501.
 22. Franzini C. Quando il coefficiente di variazione è superiore a trentatré virgola tre per cento. *Biochim Clin* 1994;18:369-71.
 23. Franzini C. Need for correct estimates of biological variation: the example of C-reactive protein. *Clin Chem Lab Med* 1998;36:131-2.
 24. Luraschi P, Brambilla S, Pagani A, et al. Updating variation databases and selecting reasonably correct published values. *Scand J Clin Lab Invest* 2000;60:733-6.
 25. Fokkema MR, Herrmann ZE, Muskiet FAJ, et al. Reference change values for brain natriuretic peptides revisited. *Clin Chem* 2006;52:1602-3.
 26. Fuentes-Arderiu X, Mirò-Balagué J. State of the art instead of biological variation to set requirements for imprecision. *Clin Chem* 2000;46:1715-6.
 27. Mina A. A new quality control model using performance goals based on biological variation in External Quality Assurance Schemes. *Clin Chem Lab Med* 2006;44:86-91.