



	NOME	FUNZIONE	DATA
REDAZIONE	Gianfranco Avveduto	RAQ	12/01/2021
VERIFICA	Alessandro Terreni	Responsabile Produzione	12/01/2021
APPROVAZIONE	Paola Pezzati	DIRETTORE SOD	12/01/2021

Per la numerosità degli iscritti al programma consultare: www.aou-careggi.toscana.it/crrveq

FARMACI 1



PTP N°0013 P

Membro degli Accordi di Mutuo Riconoscimento
EA, IAF e ILAC

*Signatory of EA, IAF and ILAC
Mutual Recognition Agreements*

Analiti

Range delle concentrazioni dei campioni

Materiali di controllo

Conservazione / Trattamento materiali /Stabilità dopo ricostituzione

Ciclo di controllo

Analisi dei risultati

Analiti

Il controllo di qualità del dosaggio farmaci prevede i seguenti analiti:

ANALITA	u.m.
ACETAMINOFENE	mg/L
ACIDO VALPROICO	mg/L
ANTIDEPRESSIVI TRICICLICI	µg/L



AMICACINA	mg/L
CAFFEINA	mg/L
CARBAMAZEPINA	mg/L
CHINIDINA	mg/L
DIGOSSINA	µg/L
ETOSUCCIMIDE	mg/L
FENITOINA	mg/L
FENOBARBITALE	mg/L
GENTAMICINA	mg/L
LAMOTRIGINA	mg/L
LIDOCAINA	mg/L
LITIO	mmol/L
METOTREXATE	µmol/L
PRIMIDONE	mg/L
SALICILATI	mg/L
TEOFILLINA	mg/L
VANCOMICINA	mg/L

Ciascun laboratorio potrà, ovviamente, partecipare al programma anche per un numero ridotto di analiti ed inviare quindi risposte del dosaggio dei farmaci eseguiti in routine. Il pannello delle sostanze presenti può subire variazioni a seconda delle esigenze.

Range delle concentrazioni dei campioni

I campioni inviati hanno concentrazioni diversificate dei vari farmaci, interne ed esterne all'intervallo terapeutico, tali da simulare situazioni che si possono verificare nei dosaggi della routine.

Materiali di controllo

Il materiale di controllo, in forma liofila, è preparato a partire da siero umano.

La Ditta fornitrice attesta che i materiali sono negativi ai test di ultima generazione per la ricerca dell'HBsAg, dell'Ab anti-HCV e dell'Ab anti-HIV e corrispondono ai requisiti di sicurezza.

Si raccomanda tuttavia di trattare i controlli con le medesime precauzioni usate per i campioni prelevati da pazienti.



Conservazione, trattamento materiali e stabilità dopo ricostituzione

Vedi allegato IL/1481/04 "Istruzioni per le corrette modalità di trattamento e conservazione dei campioni"

Ciclo di controllo

All'inizio di ogni ciclo saranno raccolte le indicazioni del metodo/kit/strumento utilizzato per le varie determinazioni.

Il laboratorio dovrà comunicare ogni successiva variazione.

Per ogni ciclo sarà effettuata 1 spedizione di 12 campioni.

La frequenza dei dosaggi dei campioni è di circa 30 giorni.

Le risposte, espresse nelle unità di misura e decimali concordati e indicati nella maschera, devono essere inviate via web entro la data di scadenza indicata nel calendario di scadenza consultabile su sito web. Non saranno accettati risultati comunicati diversamente dalla modalità via web. Ai laboratori saranno inviati 2 avvisi di scadenza inserimento risultati. L'inserimento dei risultati entro la data di scadenza consente inoltre di visualizzare immediatamente l'intervallo che con probabilità = 0.95 contiene la media che si otterrà con l'elaborazione finale. (fig. 1)

Ciò grazie ad una parziale elaborazione dei dati presenti; l'elaborazione definitiva verrà eseguita quando tutti i risultati saranno stati inviati.

I risultati inseriti via web oltre la data saranno elaborati nel report di fine ciclo (Elaborato 2)

Analisi dei risultati

I risultati delle risposte vengono elaborati secondo i principali dati statistici e vengono pubblicati su sito web nei 20 giorni successivi dalla data d'invio risultati. Viene inviato ai partecipanti avviso di pubblicazione via mail.

Per tutti i risultati di ciascun campione/analita, esclusi i risultati aberranti, sono calcolati gli stessi parametri raggruppati per metodo ed anche per metodo con uguale sistema. Viene inoltre indicato se lo scarto % (diff %) del risultato è rientrato nei limiti di accettabilità (vedi allegato 1) comunicati ad inizio ciclo ai partecipanti e pubblicati su sito web (Elaborato 1).

A fine ciclo, per ogni laboratorio e per ciascun analita, i valori inviati vengono percentualizzati rispetto alle medie di consenso del metodo usato:

Es. Valore inviato 79

Valore medio 76

Valore percentualizzato $(79/76) \times 100 = 103.9$



i valori (%) così ottenuti, vengono utilizzati complessivamente per calcolare per ciascun laboratorio, il Bias, l'Imprecisione e l'Errore Totale. Vengono inoltre valutati gli stessi parametri per ciascun analita della stessa branca, calcolando la media dei valori assoluti dei Bias e quella delle Imprecisioni prima calcolate singolarmente.

Le prestazioni di tutti i laboratori (Bias, Imprecisione, Errore Totale) vengono ordinate in ordine crescente e divise in 4 zone. Ciascuna contiene il 25% dei partecipanti (1^a, 2^a, 3^a e 4^a zona) (Elaborato 2).

I valori percentualizzati rispetto alla media di tutti i risultati sono anche utilizzati cumulativamente, indipendentemente dal laboratorio che li ha inviati, raggruppati per metodo e, per ciascun metodo, per strumento o per kit utilizzato. In questo modo è possibile, per ciascun metodo/kit/ strumento, avere indicazioni sul numero di utilizzatori di quel sistema, su bias e imprecisione (Elaborato 3).

Durante il ciclo possono essere inviati due o tre volte gli stessi campioni. A fine è possibile valutare le differenze per i valori dello stesso campione inviati in tempi diversi (Elaborato 4).

Più in dettaglio saranno inviati ai laboratori partecipanti i seguenti rapporti:

Elaborato 1

Per ogni campione/analita vengono riportati:

- numero risultati pervenuti
- numero risultati eliminati perché aberranti (esterni all'intervallo mediana +/- 80% mediana ed esterni all'intervallo $m \pm 3 \text{ sd}$)
- media
- mediana
- coefficiente di variazione (cv%)
- deviazione standard (sd)
- scarto in sd (diff S) =
$$\frac{\text{valore inviato} - \text{valore consenso}}{\text{sd}}$$
- scarto % (diff %) =
$$\frac{\text{valore inviato} - \text{valore consenso}}{\text{valore consenso}} \times 100$$
- u_x incertezza tipo associata al valore di consenso = DS / \sqrt{n}
(n numero risultati validi)

N.B. La media di consenso del metodo viene calcolata quando questo viene utilizzato da più di 7 laboratori



I dati statistici sopra riportati vengono calcolati con tutti i risultati arrivati e con tutti quelli ottenuti con il metodo utilizzato dal laboratorio.

Si riporta inoltre:

indicazione dell'accettazione o meno dei risultati secondo i limiti di accettabilità per scarto % comunicati.

riepilogo dei dati statistici relativi ai risultati ottenuti con i vari metodi utilizzati dai laboratori.

istogramma dei risultati ottenuti

Carta di Levey-Jennings, dove vengono riportate le diffS ottenute con valori ottenuti con il proprio metodo e con quella ottenuta con tutti i metodi.

Elaborato 2

Per ogni analita, se i risultati inviati sono più di 7, vengono riportati:

- numero valori inviati
- numero dei valori valutati
- numero dei valori accettati (rispetto ai limiti prestabiliti)
- numero di valori aberranti
- Inesattezza (Bias) come media degli scostamenti dei valori percentualizzati rispetto ai rispettivi valori di riferimento
- Imprecisione calcolata come cv% dei valori percentualizzati secondo la media di consenso
- Errore Totale calcolato secondo la formula indicata nel report
- rappresentazione grafica della distribuzione di bias e imprecisione con valutazione della prestazione del laboratorio rispetto alle prestazioni medie di tutti i partecipanti.

Gli stessi indicatori vengono riportati come sintesi di tutti gli analiti.

Tutti gli indicatori vengono calcolati dopo esclusione dei valori aberranti

Elaborato 3

Per ciascun analita vengono riportati:

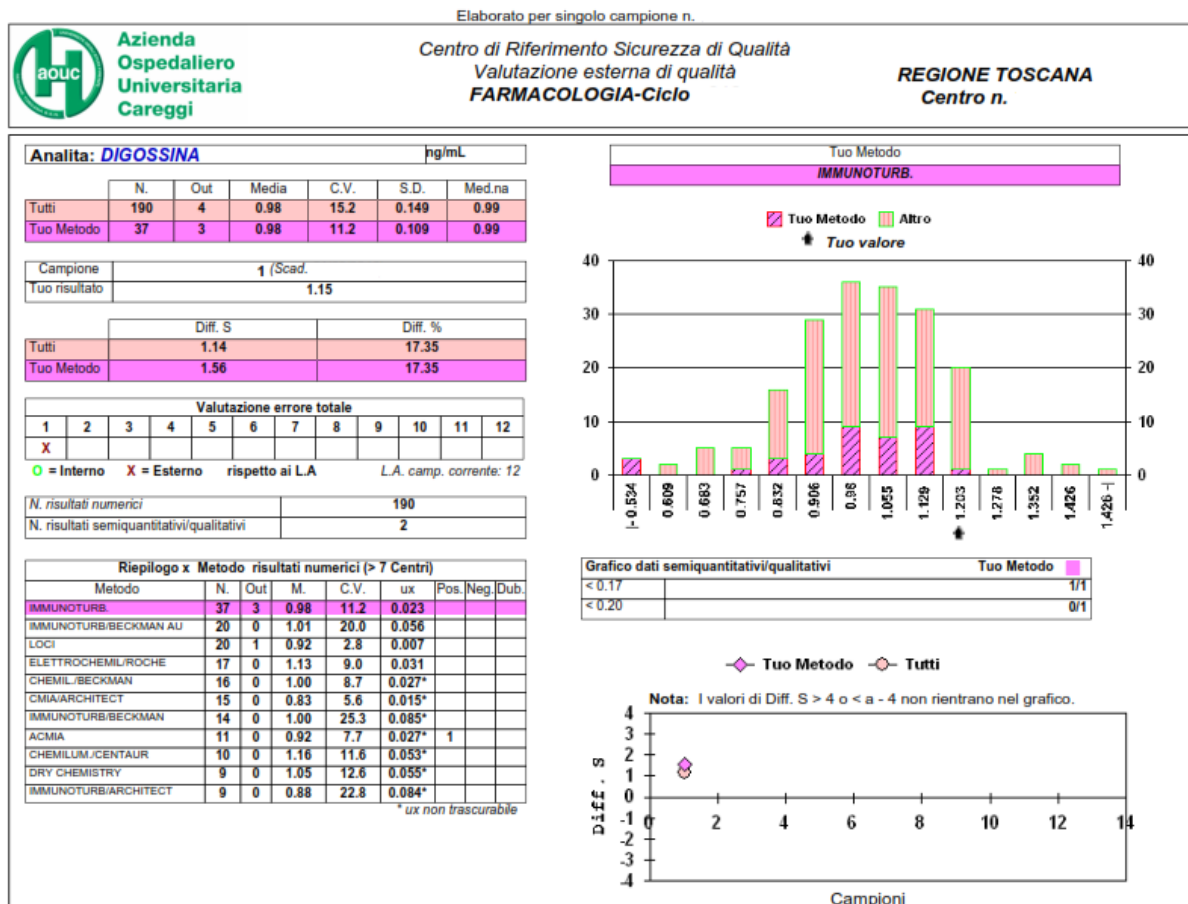
- metodo
- strumento o ditta
- campione
- concentrazione media di tutti i valori ottenuta nel ciclo concluso
- unità di misura
- numero di valori
- media dei valori percentualizzati
- cv% di questi valori

Elaborato 4

Per ciascun analita vengono riportati:

- il numero dei valori ottenuti per quel campione
- il valore atteso
- la data del primo dosaggio
- il valore ottenuto al primo dosaggio
- la data del secondo dosaggio
- il valore ottenuto al secondo dosaggio
- la differenza percentuale calcolata rispetto alla media dei due valori inviati.

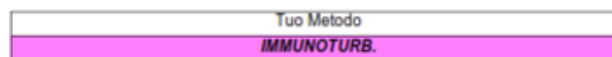
Elaborato 1



Nelle pagine successive viene riportata una guida per l'interpretazione degli elaborati :



Analita ed unità di misura da utilizzare per l'invio del risultato



Metodo o strumento

	N.	Out	Media	C.V.	S.D.	Med.na
Tutti	439	4	89.04	4.0	3.53	89.00
Tuo Metodo	78	1	87.98	3.2	2.82	88.00
Tuo Met / Sis	78	1	87.98	3.2	2.82	88.00

numero dei risultati quantitativi

numero risultati aberranti, ottenuti con 2 seguenti iterazioni: Eliminazione dei dati che non rientrano nel range "Mediana ± 80% valore Mediana"; Calcolo della media e S.D. dei dati rimanenti ed eliminazione dei dati che non rientrano nel range "Media ± 3 S.D."

Media, Coefficiente di Variazione (C.V.), Deviazione Standard (S.D.), Mediana. N.B. La Media calcolata rispetto al proprio metodo/sistema o strumento è il valore di consenso

I parametri sono calcolati rispetto a tutti i partecipanti, rispetto agli utilizzatori dello stesso metodo e metodo sistema

	Diff. S	Diff. %
Tutti	-2.56	-10.15
Tuo Metodo	-2.83	-9.07
Tuo Met / Sis	-2.83	-9.07

lo scarto espresso in percentuale calcolato come $(\text{valore inviato} - \text{media}) * 100 / \text{media}$. N.B. La diff% calcolata rispetto al metodo/sistema è confrontata con limiti di accettabilità per la valutazione della prestazione

lo scarto espresso in sd calcolato come $(\text{valore inviato} - \text{media}) / \text{sd}$. N.B. il valore di Diff S viene poi riportato nella tabella di Levy Jennings

Campione	1 (Scad. <input type="text"/>)	← Data scadenza invio
Tuo risultato	80.0	← Risultato espresso dal partecipante

Numero →

Numero risultati quantitativi

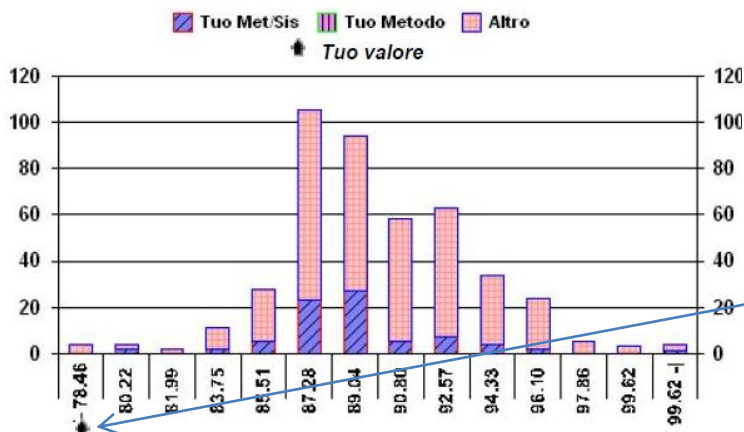
N. risultati numerici	439
N. risultati semiquantitativi/qualitativi	

Numero risultati descrittivi

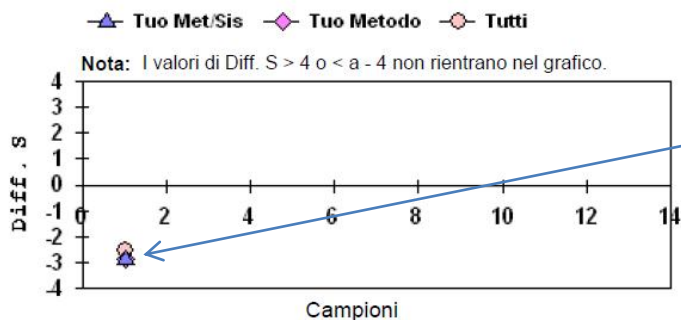
Metodo	Positivo	Negativo	Dubbio
GC-MS		7	1
HPLC-MS/MS		4	

Per i programmi che prevedono anche delle risposte di tipo semi-quantitative (Negativo, Positivo, inferiore a ..., < di... ecc.), si riporta un riepilogo dei dati descrittivi e una tabella con le frequenze di risposta relative al metodo utilizzato dal singolo laboratorio (Esempio: negativo 4/7 significa che ci sono stati 7 risultati negativi per quell'analita di cui 4 ottenuti con lo stesso metodo utilizzato dal laboratorio).

	Tuo Metodo	
NEGATIVO	4	
< 10 NEGATIVO	1	
< 50 NEGATIVO	2	
< 100 DUBBIO	1	



Distribuzione di tutti i risultati e per gruppo di elaborazione: la freccia nera indica la classe di appartenenza del risultato dato. In ascissa sono espressi i valori della classe di appartenenza, in ordinata la numerosità della classe.



Carta di Levey Jennings : riporta gli scostamenti espressi in sd (Diff. S) dei risultati dati dal laboratorio rispetto alla media di consenso di tutti, del metodo o dello strumento e dove presente, del metodo/sistema. L'asse centrale indica il numero del campione

Riepilogo x Metodo risultati numerici (> 7 Centri)

Metodo	N.	Out	M.	C.V.	ux	Pos.	Neg.	Dub.
IMMUNOTURB.	37	3	0.98	11.2	0.023			
IMMUNOTURB/BECKMAN AU	20	0	1.01	20.0	0.056			
LOCI	20	1	0.92	2.8	0.007			
ELETTROCHEMIL/ROCHE	17	0	1.13	9.0	0.031			
CHEMIL/BECKMAN	16	0	1.00	8.7	0.027*			
CMA/ARCHITECT	15	0	0.83	5.6	0.015*			
IMMUNOTURB/BECKMAN	14	0	1.00	25.3	0.085*			
ACMA	11	0	0.92	7.7	0.027*	1		
CHEMILUM/CENTAUR	10	0	1.16	11.6	0.053*			
DRY CHEMISTRY	9	0	1.05	12.6	0.055*			
IMMUNOTURB/ARCHITECT	9	0	0.88	22.8	0.084*			

* ux non trascurabile

N: numero risultati quantitativi
Out: numero aberranti
M: Media di consenso
CV: Coefficiente di variazione

ux Incertezza composta del valore della media di consenso: $ux = S.D. / \sqrt{Np}$ S.D.: deviazione standard del metodo/sistema o strumento
Np: Numero di risultati dopo esclusione aberranti **L'incertezza ux si considera trascurabile se < 0,3 S.D.** Per $ux > 0.3$ S.D. il valore della ux viene asteriscato, e considerato nella valutazione dei risultati ampliando il L.A.

Metodi /sistema utilizzati dai partecipanti , in colore è evidenziato quello del laboratorio. N.B
Nell'elenco compaiono solamente i metodi/sistema che hanno almeno 8 risultati utili per il calcolo della media

Nei programmi di VEQ che prevedono risultati quantitativi, il risultato viene valutato anche in base al Limite di Accettabilità (L.A.) per Errore Totale (E.T.)

Valutazione errore totale											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
X											

● = Interno X = Esterno rispetto ai L.A. L.A. camp. corrente: 4,5

Diff% (ET) <= L.A.
cerchietto verde, indica che il risultato è rientrato nei L.A.

Diff% (ET) >L.A.
crocetta rossa, indica che il risultato non è rientrato nei L.A.

Si calcola l'errore totale (Diff %) come differenza percentuale del singolo risultato (x_i) dal valore di consenso ($X_{consenso}$) e si confronta con il Limite di Accettabilità.

$$E.T. = \frac{x_i - X_{consenso}}{X_{consenso}} * 100$$

La valutazione è riportata per tutti i risultati quantitativi ottenuti dai partecipanti, anche quelli considerati aberranti ed esclusi dalle elaborazioni statistiche.

Nel caso in cui l'incertezza composta associata al valore di consenso non sia trascurabile, al valore del Limite di Accettabilità (L.A.), viene addizionato il contributo dell'incertezza estesa U_x , espressa in % rispetto alla media di consenso, ($U_x = 2 * u_x$), come segue:

$$\text{nuovo L.A.} = \sqrt{L.A.^2 + U_x^2}$$

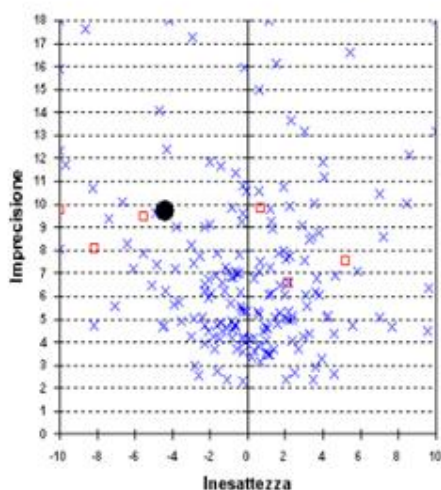
Elaborato 2



S.O.D. Sicurezza e Qualità
Valutazione esterna di qualità
FARMACOLOGIA - Ciclo

Firenze II
REGIONE TOSCANA
Centro n.

Analita: FENOBARBITALE						µg/ml
Val. accettati	8	Val. valutati	10	Val. inviati		
Imprec.	Zona	Inesat.	Zona	Err.tot.	Zona	
9.75	4/4	-4.43	4/4	19.81	4/4	



- Tuo Valore
- Tuo Metodo
- △ Tuo Metodo/Sistema
- × Altri sistemi analitici

N.D. = Non determinabile
(L.A. in via di definizione)

Imprec. = CV %

Inesat. = Diff.% **media**

Err.Tot. = $1.65 \times E_c + E_s$

E_c = Errore casuale = sd

E_s = Inesattezza = Diff.% **media**



Elaborato 3

Branca: FARMACOLOGIA

Ciclo:

Cod. Lab.:

Analita: DIGOSSINA

Metodo:

Strumento:

		metodo				
Strumento:	Pool	Concentr.	U.M.	N.	Valore Medio (%)	C.V.
	1	0.92	ng/mL	11	92.3	7.1
	2	1.26	ng/mL	13	96.2	6.8
	3	2.84	ng/mL	12	105.4	7.4
	4	1.68	ng/mL	10	93.6	5.8
	5	0.62	ng/mL	12	96.3	20.2
	6	1.86	ng/mL	12	100.5	5.6
	7	2.83	ng/mL	27	105.8	9.5
	8	1.38	ng/mL	27	102.7	10.6
	9	1.70	ng/mL	28	97.7	13.4
	10	1.13	ng/mL	27	98.4	10.6
	11	2.42	ng/mL	28	104.9	8.0
	12	1.37	ng/mL	29	97.9	12.9
	TUTTI		ng/mL	236	99.3	9.8



Elaborato 4



S.O.D. Sicurezza e Qualità
Valutazione esterna di qualità
FARMACOLOGIA - Ciclo

**REGIONE TOSCANA
Centro n.**

Riepilogo coppie valori ottenuti con sieri uguali per i campioni : - 03/07 - 09/11 - 10/12 -

Pagina n. 1

Analita	N° Valori	V. Atteso	Data	I° Risultato	Data	II° Risultato	Diff. %
FENOBARBITALE	157	32.67	16-04-2004	33.00	15-10-2004	30.60	7.35
	152	22.76	19-11-2004	21.20	21-12-2004	25.20	17.58
	151	28.40	03-12-2004	30.60	14-01-2005	29.40	4.23
FENITOINA	128	17.20	16-04-2004	17.50	15-10-2004	17.00	2.91
	119	12.15	19-11-2004	12.80	21-12-2004	13.90	9.05
	123	21.98	03-12-2004	25.10	14-01-2005	23.80	5.91
CARBAMAZEPINA	148	9.51	16-04-2004	9.20	15-10-2004	8.60	6.31
	138	6.01	19-11-2004	5.90	21-12-2004	6.60	11.65
	140	8.46	03-12-2004	9.40	14-01-2005	8.70	8.28
AC.VALPROICO	150	78.74	16-04-2004	87.00	15-10-2004	78.00	11.43
	143	58.45	19-11-2004	59.70	21-12-2004	63.50	6.50
	147	80.77	03-12-2004	90.20	14-01-2005	87.40	3.47
DIGOSSINA	86	4.28	16-04-2004	3.65	15-10-2004	4.90	29.19
	90	1.20	19-11-2004	1.37	21-12-2004	1.27	8.37
	87	3.06	03-12-2004	3.31	14-01-2005	3.10	6.87
TEOFILLINA	141	17.54	16-04-2004	17.80	15-10-2004	14.90	16.53
	132	11.45	19-11-2004	10.10	21-12-2004	11.80	14.84
	134	14.82	03-12-2004	15.20	14-01-2005	14.70	3.37
LITIO	33	2.09	19-11-2004	2.20	21-12-2004	2.30	4.79
	29	4.69	03-12-2004	5.60	14-01-2005	4.96	13.64

N.D.= non determinabile per scarsa numerosità

Figura 1

V.E.Q. FARMACOLOGIA Ciclo

Cod.centro	Laboratorio	Responsabile	Campione n°
	LABORATORIO ANALISI		

I dati sono stati ricevuti in data :

Prestazione	U.M.	Risultati		Intervallo media finale	Metodo inviato
		Quantitativo	Qualitativo		
FENOBARBITALE	µg/ml	17		15.4 - 15.8	FPIA ROCHE
FENITOINA	µg/ml	8.1		non disponibili	FPIA ROCHE
CARBAMAZEPINA	µg/ml	4.6		4.4 - 4.6	FPIA ROCHE
AC.VALPROICO	µg/ml	104.9		non disponibili	FPIA ROCHE
DIGOSSINA	ng/mlL	2.33		2.18 - 2.36	CHEMIL./BECKMAN
TEOFILLINA	µg/ml	23.9		non disponibili	FPIA ROCHE
LITIO	mEq/L	0.8		1.12 - 1.21	DRY CHEMISTRY
ANTIDEPRESSIVI TRIC. (Screen.)	ng/mlL				
ACETAMINOFENE	µg/ml				
AMICACINA	µg/ml				
CAFFEINA	µg/mlL				
CHINIDINA	µg/ml				
CICLOSPORINA	ng/mlL				
ETOSUCCIMIDE	µg/ml				
GENTAMICINA	µg/ml				
LIDOCAINA	µg/ml				
LAMOTRIGINA	µg/mlL				HPLC
METOTREXATE	µmoli/L				
NETILMICINA	µg/ml				
PRIMIDONE	µg/ml				FPIA
SALICILATI	mg/dL				
VANCOMICINA	µg/ml				