

## **UK NEQAS**

### **V.E.Q. FARMACI, TOSSICOLOGIA E DROGHE D'ABUSO**

**United Kingdom National External Quality Assessment Schemes**

**Manuale Programmi 2002**

**HEATHCONTROL UK NEQAS for DRUG ASSAY  
CPA ACCREDITED  
Department of Pharmacology , Therapeutics & Toxicology  
University of Wales-College of Medicine  
HEATH PARK , CARDIFF CF4 4XN  
UNITED KINGDOM**

**Telefono: (+44) 29 2048 9002  
Fax: (+44) 29 2048 9003  
E-mail: Heathcontrol@btinternet.com  
Internet <http://www.heathcontrol.com/>**

**Distributore esclusivo per l'Italia:**

**CODEX sas Via B.Ricasoli 4/6 16156 Genova**

**Telefoni: 010 661745 – 010 6671491  
Fax: 010 6967166  
E-mail: [info@codexitalia.it](mailto:info@codexitalia.it)  
Sito web: [www.codexitalia.it](http://www.codexitalia.it)**

**Organizzatori:**

**Dr John Fawcett Wilson  
Dr John Williams**

**Department of Pharmacology , Therapeutics & Toxicology  
University of Wales-College of Medicine  
HEATH PARK , CARDIFF CF4 4XN  
UNITED KINGDOM**

**Telefono JFW: (+44) 1222 742068  
Telefono JW : (+44) 1222 746104  
Fax: (+44) 1222 747484**

**e-mail : wilsonjf@cardiff.ac.uk  
e-mail : williamsj10@cardiff.ac.uk**

**Contatti :**

**Mrs Kathleen Barnett ( Supporto Tecnico)**

**Telefono: (+44) 1222 489002  
Fax: (+44) 1222 489003  
E-mail: Heathcontrol@btinternet.com  
Internet <http://www.heathcontrol.com/>**

**Breve storia :**

Il primo schema e' stato introdotto nel 1972 dal Professor Alan Richens di Londra e riguardava i farmaci antiepilettici. Vennero successivamente introdotti schemi per teofillina, digossina e antidepressivi triciclici. Quando il campus dell' Universita' del Galles – Collegio di Medicina - ed il relativo Ospedale Universitario del Galles furono spostati a Heath Park ,Cardiff gli Schemi li seguirono e furono chiamati Heathcontrol . Gli Schemi, riconosciuti da UK NEQAS, furono collegati al National Quality Assurance Advisory Panel for Chemical Pathology che e' l'ente britannico responsabile del mantenimento degli standard nei laboratori di analisi. Negli anni successivi il numero degli schemi a disposizione e' stato ampliato e la descrizione di quanto ad oggi disponibile si trova nelle seguenti pagine di questo manuale.

## INDICE DEI PROGRAMMI DI V.E.Q.

**1. FARMACI (TDM) vedi pagina 9**

- A) MISCELA DI FARMACI
- D) METOTREXATE
- B) FARMACI PSICOATTIVI
- C) FARMACI ANTIBIOTICI
- D) METOTREXATE

**2. TOSSICOLOGIA (TOX) vedi pagina 13**

**3. DROGHE DI ABUSO (DOA) vedi pagina 15**

**4. SCHEMA RIASSUNTIVO**

Schema	Analita	Campioni per anno	Campioni/mese X Volume	Matrice
Miscela di Farmaci FTD 001-014	Fenitoina	48	4 X 2 ml	Siero Umano Liofilizzato
	Fenobarbital	48		
	Primidone	48		
	Carbamazepina (CBZ)	48		
	10,11-epossi-(CBZ)	48		
	Clonazepam	48		
	Etosuccimide	48		
	Acido valproico	48		
	Lamotrigina	48		
	Teofillina	48		
	Caffeina	48		
	Digossina	48		
	Gentamicina	48		
Litio	48			
FTDC	Completo			
Ossicarbazepina FOXC	Metabolita Ossicarbazepina	12	1 X 1ml	Siero Umano Liofilizzato
Clobazam FCLB	Clobazam e Norclobazam	12	1 X 1ml	Siero Umano Liofilizzato
Farmaci Psicoattivi				
FPSIA-costanti	Amitriptilina	12	1 X 5ml	Siero Vitello Liofilizzato
	Nortriptilina	12		
	Imipramina	12	1 X 5ml	Siero Vitello Liofilizzato
	Desimipramina	12		
	Clomipramina	12	1 X 5ml	Siero Vitello Liofilizzato
	Norclomipramina	12		
	Clozapina	12	1 X 5ml	Siero Vitello Liofilizzato
	Norclozapina	12		
FSPIA-Variabili	Vari	4	1 per quadrimestre X 5ml	Siero Vitello Liofilizzato
Far. Antibiotici				
FANT	Gentamicina	12	1 X 1ml	Siero Umano Liquido
	Tobramicina	12	1 X 1ml	Siero Umano Liquido
	Vancomicina	12	1 X 1ml	Siero Umano Liquido
	Netilmicina	12	1 X 1ml	Siero Umano Liquido
	Amicacina	12	1 X 1ml	Siero Umano Liquido
	Cloramfenicolo	12	1 X 1ml	Siero Umano Liquido
	Flucitosina	12	1 X 1ml	Siero Umano Liquido
Metotrexate				
FMETH MHi & MLo	Metotrexate	8	2 per quadrimestre X 1 ml	Siero Umano Liofilizzato

FRES	Farmaci per ricerca	24	2 campioni	Vario

Tossicologia				
F1SM,F2SM , F3SM & F4SMC	Etanolo:Siero Peracetamolo:Siero Salicilato:Siero EtOH,Paracetamolo,Salicilato:Siero	36 36 36 36	3 X 1,7 ml	Siero Umano Liquido+ Bronidox 0.05%
FBLD FCHB FSOH	Carbossiemoglobina,Etanolo, Peracetamolo,Salicilato : Sangue Carbossiemoglobina : Sangue Etanolo : Sangue	12 12 12 12	1 X 1,7ml	Sangue Umano Liquido+ HEPES buffer,gentamicina & penicillina
FURN	Etanolo	12	1 X 1,7ml	Urina Umana Liquida + gentam & penicillina
FTOX	ETOH,Paracetamolo,Salicilato : Siero ETOH,Paracetamolo,Salicilato, Carbossiemoglobina :Sangue Etanolo: Urine	60	5 campioni	
FCST	Cases Studies	4	4 campioni	Varia
Droghe di abuso FDOA	Amfetamine Barbiturati Cannabinoidi Cocaina Tranquillanti Opiacei Narcotici non oppiacei	12	3 per quadrimestre X 25ml	Urina umana liofila

### Comitato Direttivo

Il Comitato Direttivo di UK NEQAS per la DROGHE E FARMACI e' costituito da membri esperti ed indipendenti. E' presente un membro del National Quality Assurance Advisory Panels for Immunology and for Chemical Pathology.

Il Comitato fornisce consulenza sulle caratteristiche operative degli Schemi .

### Comitato Direttivo attuale

Presidente	Dr. NE Capps	Telford
Segretario	Dr. JF Wilson	Cardiff
Membri	Dr.L Sandle	Manchester Avisory Panel representative
Dr. G. Sweeney	Glasgow	Dr. AH Thomson Glasgow
Dr. PA Teseland	London	Dr. ID Watson Liverpool
Dr. J Williams	Cardiff	Dr. J Ramsey London

### Accreditamento

Gli schemi Heathcontrol per Droghe e Farmaci sono stati pienamente accreditati da Clinical Pathology Accreditation (CPA)

### National Quality Assurance Advisory Panel

La responsabilita' operativa per il mantenimento di livelli qualitativi soddisfacenti presso i laboratori di analisi clinica in UK e' del National Quality Advisory Panel. Questo e' un ente costituito da figure professionali indipendenti nominate dagli Ordini Professionali interessati che controllano gli standard di performance dei laboratori UK.

I laboratori britannici che non soddisfano questi standard, sulla base di valutazioni concordate, vengono segnalati al Panel che puo' intervenire ed offrire assistenza.

### Partecipazione

La partecipazione agli Schemi Heathcontrol per Droghe e Farmaci e possibile per tutti i laboratori che sono interessati nel riconoscimento e dosaggio dei Farmaci e delle Droghe. Sebbene ci sia una predominante partecipazione di laboratori clinici , sono presenti anche laboratori legali o di ricerca.

Partecipano, solo su base informativa, alcuni laboratori di aziende produttrici di strumenti e reagenti diagnostici.

## Codici

I laboratori partecipanti sono identificati da un numero di codice personale il quale e' garante della confidenzialita' di tutte le informazioni circolanti fra il singolo laboratorio e l'organizzazione degli Schemi.

### Partecipazione internazionale a Heathcontrol External Quality Assessment Schemes

PAESE	TDM	TOX	DOA	PAESE	TDM	TOX	DOA
Australia	3	1	-	Norvegia	5	4	4
Austria	3	2	2	Olanda	4	1	2
Belgio	5	3	7	Polonia	1	2	3
Brasile	3	2	-	Portogallo	3	2	-
Croazia	-	-	1	Rep. Ceca	2	1	1
Cipro	1	1	-	Saudi Arabia	3	2	3
Danimarca	8	3	4	Serbia	1	-	-
EIRE	10	10	7	Singapore	1	1	1
Finlandia	7	4	4	Slovenia	-	1	1
Francia	5	1	-	Sudafrica	3	-	3
Germania	21	5	9	Spagna	2	-	-
India	2	-	-	Svezia	14	7	14
Israele	21	9	-	Svizzera	9	2	-
<b>Italia</b>	<b>28</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	United Arab Emirates	1	-	-
Kuwait	1	-	1	United Kingdom	232	222	146
Lussemburgo	1	1	1				

## Campioni

Gli schemi di tipo quantitativo distribuiscono campioni preparati aggiungendo quantita' pesate di Farmaco o Droga. L'Etanolo, per quanto riguarda lo schema della tossicologia, e' aggiunto ai campioni in volume e la carbossiemoglobina preparata da diluizione di materiale saturato con Monossido di Carbonio. Durante il corso dell'anno di partecipazione le concentrazioni dei farmaci variano da dosaggio terapeutico a sub-terapeutico e tossico.

Anche per la tossicologia abbiamo variazione della concentrazione degli analiti da terapeutico a tossico. **Per tutti gli schemi i campioni, con eccezione di quelli per la tossicologia e di alcuni antibiotici, sono distribuiti liofilizzati.**

Il siero umano usato per i campioni e' soggetto agli stessi controlli previsti dalla legislazione UK per il sangue da trasfusione. E' controllato all'origine come negativo per HIV, antigene di superficie epatite B ed anticorpo epatite C. Il siero di vitello e' negativo per batteri, funghi, micoplasmi diarrea virale bovina rinotracheiti virali bovine e parainfluenza.

Trattare comunque i campioni come si tratterebbero campioni clinici sconosciuti, anche per quanto riguarda lo smaltimento del rifiuto che ne deriva.

## Distribuzione dei campioni

I campioni per lo schema dei Farmaci sono distribuiti con corriere espresso ad intervalli quadrimestrali in Gennaio, Aprile, Luglio ed Ottobre. Vengono distribuiti campioni sufficienti per il trimestre successivo.

Le distribuzioni per lo schema della Tossicologia e per quello degli Antibiotici avvengono mensilmente, mentre i campioni per lo schema delle droghe sono distribuiti in set di 3 ad intervalli quadrimestrali, verso la fine dei mesi di Gennaio, Aprile, Luglio e Ottobre.

**Per quanto riguarda l'Italia i campioni verranno distribuiti da CODEX s.a.s. tramite corriere.**

## Ricostituzione dei campioni

I campioni liofilizzati devono essere ricostituiti addizionando un volume accurato di acqua distillata. Il volume necessario e' stampato sull'etichetta di ciascun campione. Verifiche fatte all'interno dei nostri laboratori hanno mostrato che per ottenere una soddisfacente ricostituzione dei nostri campioni liofilizzati e' sufficiente una miscelazione delicata, a temperatura ambiente per 1 h, alcuni partecipanti hanno buoni risultati con una miscelazione a 4°C over-night.

Il pH dei campioni ricostituiti varia da quello relativo a sangue umano fresco: dopo la ricostituzione e' 9,1-9,3 per poi scendere fino a circa 8 via via che la CO<sub>2</sub> viene assorbita dall'aria. Qualora sia necessario per la tecnica usata siate certi di usare una soluzione tampone che garantisca un pH adeguato.

In alcuni campioni si potrebbero trovare, dopo la ricostituzione, alcune proteine non dissolte, risultato del danneggiamento subito durante la liofilizzazione: da nostre prove risultano ininfluenti sul dosaggio del farmaco, ma consigliamo i partecipanti che disponessero di sistemi automatici che utilizzano piccoli volumi di campione ( $\mu$ l), di eliminare per centrifugazione questi debris.

## Risultati

I campioni, distribuiti per l'analisi all'interno di un mese sono codificati di conseguenza es: il campione 1TD 0301 e' il campione uno di 14 analiti dello schema dei Farmaci in miscela del mese di Marzo 2001.

I risultati verranno riportati su un modulo pre-stampato fornito con il campione, che dovra' essere ricevuto a Cardiff per l'analisi dei risultati entro una data specificata sul modulo stesso.

I risultati andranno inoltrati a mezzo fax e pertanto riportati in modo leggibile utilizzando un pennarello nero.

I risultati ricevuti dopo la data finale non verranno inclusi nell'analisi dei risultati e i partecipanti riceveranno soltanto un sommario delle statistiche del gruppo.

### Compilazione del Modulo per i Risultati ( Result Sheet)

Sul modulo dei Risultati sono disponibili degli spazi dove vanno inseriti i dati. Nel primo spazio verra' indicato, per mezzo di un codice a due cifre, il metodo analitico usato per il dosaggio del farmaco. Questi gruppi di metodiche sono usate per fornire ai partecipanti dati e paragoni fra le varie tecniche.

#### a) Codice per le metodiche

Un partecipante puo' scegliere di specificare in anticipo la tecnica utilizzata per analizzare un dato Farmaco, naturalmente viene fornito un foglio con i vari codici a due cifre corrispondenti alle diverse tecniche conosciute. Le informazioni relative alla tecnica usata in un certo laboratorio sono conosciute in anticipo, conservate centralmente e pre-stampate sul modello dei risultati. Qualora un partecipante volesse cambiare in modo definitivo una tecnica e' pregato di farlo per iscritto, qualora il cambiamento dovesse essere temporaneo si prega di correggere direttamente sul modulo risultati in modo chiaro e leggibile.

I gruppi di tecniche sono periodicamente riviste dal Comitato Direttivo e siamo sempre lieti di ricevere suggerimenti .

#### b) Risultati

Nel secondo spazio sono a disposizione caselle per inserire il risultato numerico della determinazione, viene anche pre-stampata la virgola prima dei decimali. La sola eccezione a questo tipo di scrittura del risultato e' quando la concentrazione del Farmaco misurata e' al di sotto della sensibilita' del metodo ed in questo caso verra' indicata con ND (Not Detected ) o altra appropriata dicitura.

#### c) Unita'

Il risultato potra' essere riportato in MASSA o in MOLARITA' ( nello Schema della Tossicologia c'e' anche la possibilita' di indicare il risultato in percentuale). Anche questa scelta e' conservata centralmente e pre-stampata sul modulo dei risultati. Questa scelta va fatta una volta sola dai partecipanti al momento dell'iscrizione, eventuale cambiamento sara' comunicato per iscritto Cardiff.

#### d) Etanolo nel sangue

L'Etanolo si distribuisce in modo non uniforme tra il plasma e i globuli rossi. Lo schema per la misurazione dell'etanolo nel sangue, percio', separa le analisi fatte direttamente sul sangue da quelle fatte sul siero ottenuto dalla centrifugazione del sangue. Per questa analisi i partecipanti devono dichiarare se e' stata condotta nel sangue o nel siero.

#### e) Nessuna Risposta

La bassa percentuale di risposta e' uno dei parametri di cui si tiene conto per la valutazione dei laboratori britannici. Se un laboratorio non ha a disposizione temporaneamente un risultato deve restituire il foglio dei risultati in bianco e non sara' considerato indice di bassa prestazione (per i lab UK)

## Errori

Se un errore è scoperto prima della data limite per la comunicazione dei risultati si può comunicare a Cardiff che provvederà a correggerlo prima dell'analisi dei dati. Se l'errore fosse da parte nostra, sarà nostra cura redigere un report correttivo. Errori riferiti dopo la data limite non potranno essere corretti.

### Analisi statistica e report

#### a) Distribuzione dei risultati

Studi condotti sui dati ricevuti mostrano che questi hanno una distribuzione normale. I dati sono perciò analizzati non trasformati

#### b) Scarto dei risultati anomali

Questi risultati sono scartati prima dell'analisi dei risultati secondo il severo metodo di Healy (Clin. Chem. 25:675-677; 1979): Il criterio usato è quello di scartare i dati > 3DS rispetto alla media dei risultati

#### c) Analisi dei dati

I dati non scartati per ogni campione vengono analizzati come gruppo e poi divisi come sotto-gruppo di tecnica analitica. I parametri calcolati sono la media del consenso e la DS, e la media delle tecniche e la DS

#### d) Scelta di un valore di riferimento

Il valore di riferimento scelto ed usato nel report è quello della media dei consensi.

Viene tuttavia comunicato nel report anche il cosiddetto "spike value" che corrisponde al valore trovato da un singolo laboratorio (in questo caso il nostro di Cardiff) che ha preparato in coscienza, sforzandosi di non commettere errori una determinata qt di campione avendo accuratamente pesato, aggiunto e diluito una precisa qt di farmaco.

#### e) Report mensili

I report sulle distribuzioni mensili sono spediti ai partecipanti entro due settimane dalla data limite per la comunicazione dei risultati. Il report per lo schema della Tossicologia per l'Etanolo accompagna la distribuzione successiva. Il report è specifico per quel dato laboratorio che è univocamente identificato dal suo codice UK NEQAS.

Nel report i valori non scartati vengono rappresentati come istogrammi di frequenza con parti ombreggiate che mostrano i risultati della tecnica usata dal singolo laboratorio. Una freccia mostra la colonna contenente il risultato del laboratorio, se la freccia è assente è perché il risultato del laboratorio è fuori del range degli istogrammi. I dati numerici sono tabulati al di sotto dell'istogramma.

In questo report sono pubblicati anche dati che riferiscono il risultato del laboratorio in riferimento al valore di riferimento.

In aggiunta al report principale descritto sopra possono essere inviati anche due ulteriori report mensili per il principale schema dei farmaci che hanno lo scopo di individuare errori sistematici.

I risultati per ogni analita dei 12 campioni precedenti vengono presentati come un grafico di BIS con statistiche di MBIS (Media dei BIS) e SDBIS (Deviazione Standard dei BIS).

Il BIS è la differenza della misura del laboratorio dalla media del consenso corretta da un opportuno coefficiente di variazione (CCV) X 100:

$$\text{BIS} = \frac{\text{Misura} - \text{Media del Consenso}}{\text{Media del Consenso}} \times \frac{100}{\text{CCV}}$$

Il CCV è calcolato per ogni concentrazione determinata dalla media dei consensi per interpolazione con dati provenienti dalla storia di quello schema.

Le ombreggiature sul grafico del BIS danno una guida visuale dei livelli di performance. Gli indicatori numerici sono riportati al di sotto del grafico.

#### f) Schema semestrale dei 12 mesi precedenti

Ad intervalli di 6 mesi in Gennaio ed in Giugno, viene fornito ai partecipanti l'analisi dei dati dei 12 mesi precedenti. In breve si comparano i dati del laboratorio a quelli della media del consenso utilizzando la regressione lineare nel tentativo di individuare errori consistenti che possono essere presenti. L'interpretazione di questi dati può essere complessa.

## Registrazione

La durata del programma di VEQ per Farmaci e Droghe è di 12 mesi e lo stesso andrà rinnovato entro 60 gg dalla data di scadenza. In caso contrario potrebbe non essere garantita la continuità del servizio.

**SCHEMA PER I FARMACI  
HEATHCONTROL SCHEMES FOR THERAPEUTIC DRUG ASSAYS**

Schemi disponibili nel 2001

A) I **Farmaci** distribuiti dallo Schema consistono nei seguenti 14 analiti:

<b>Fenitoina</b>	<b>Etosuximide</b>	<b>Teofillina</b>
<b>Fenobarbital</b>	<b>Acido valproico</b>	<b>Caffeina</b>
<b>Primidone</b>	<b>Clonazepam</b>	<b>Digossina</b>
<b>Carbamazepina</b>	<b>Lamotrigina</b>	<b>Gentamicina</b>
<b>10,11-eossi-carbamazepina</b>	<b>Litio</b>	

Ogni mese vengono forniti 4 campioni **liofilizzati** preparati da siero umano. I partecipanti ricevono 2ml di campione. Se necessario e motivato puo' essere messo a disposizione un volume maggiore.

Per i partecipanti che richiedono tutti i 14 analiti sono disponibili come campioni singoli, su base mensile, i metaboliti dell'**ossicarbazepina** e una miscela di **clobazam** con **norclobazam**.

In aggiunta allo schema principale di cui sopra, sono disponibili altri **schemi speciali** :

B) **Farmaci psicoattivi**: Questo schema distribuisce mensilmente 9 campioni da 5ml preparati da siero di vitello. Quattro campioni contengono sempre:

<b>amitriptilina/nortriptilina</b>	<b>imipramina/desipramina</b>
<b>clomipramina/norclomipramina</b>	<b>clozapina/norclozapina</b>

I rimanenti 5 campioni sono variabili in contenuto e contengono i seguenti analiti che appaiono ad intervalli di 3 mesi:

doxepina/nordoxepina	aprotilina/normaprotilina	dotiepina/nortiadene
fluoxetina/norfluoxetina	tioridazina	venlafaxina
flupenazina	aloperidolo/citalopram	paroxetina
sertralina/norsertralina	olanzapina	fluvoxamina
trimipramina/nortrimipramina	perfenazina	zuclopentixolo

C) **Farmaci antibiotici**: vengono distribuiti mensilmente 7 campioni liquidi preparati da siero umano **liquido**. Contengono:

- 1) gentamicina 2) tobramicina 3) vancomicina 3) netilmicina 4) amicacina 5) cloramfenicolo 6) flucitosina.**

Lo Schema mette a disposizione campioni in unione con UKNEQAS di Bristol per i farmaci antibiotici. I risultati dei due schemi sono combinati per il beneficio di tutti i partecipanti.

D) **Metotrexate**: Questo schema distribuisce ad intervalli trimestrali 2 campioni da 1ml di siero umano **liofilizzato**. I due campioni sono combinazioni di alta e bassa concentrazione (Hi:Lo).

E) **Schema per Ricerca**: Due campioni mensili. Il primo contiene, in 2 ml di siero umano, una miscela di gabapentina, topiramato, vigabatina, felbamato, tiagabina. Il secondo una miscela di amiodarone, desetilamiodarone e flecainide sempre in 2 ml di siero umano. Questi campioni sono forniti per supportare la ricerca in relazione a questi farmaci e non implica che il monitoraggio dei suddetti sia ritenuto necessario su base routinaria.

I campioni liofilizzati sono distribuiti per posta ad intervalli trimestrali a Gennaio, Aprile, Luglio ed Ottobre. Ogni distribuzione contiene campioni per i successivi 3 mesi per analisi mensili.

I campioni liquidi sono distribuiti mensilmente.

Report computerizzati, specifici per ciascun laboratorio sono spediti entro due settimane dalla data limite per la consegna dei risultati.

## SCHEMA FARMACI

### Modulo per selezionare l'unita' di misura e la tecnica prescelte

1. Selezionare gli analiti richiesti e fornire dettagli sull'unita' di misura utilizzata (lasciare in bianco gli analiti non scelti)
2. I partecipanti possono scegliere di riportare i dati quantitativi in MASSA o in MOLARITA'.
3. Si prega di inserire il Codice della Tecnica usata, cosi' come elencato nella tabella sottostante, per i vari analiti.

TDM MISCELA 14 ANALITI	MASSA / MOLARITA'	CODICE TECNICA USATA
Fenitoina		
Fenobarbital		
Primidone		
Carbamazepina		
10,11 Carbamazepina Epossido		
Etosuccimide		
Sali Acido Valproico		
Clonazepam		
Lamotrigina		
Teofillina		
Caffeina		
Digossina		
Gentamicina		
Litio		

TECNICA	CODICE
RIA	
Dade Behring / Syva Emit	
Altri Immuno-dosaggi enzimatici	
Abbott TDx/FLx/Imx	
Abbott AxSYM	
Biostat (Oxis) FPIA	
Sigma FPIA	
Roche FPIA	
Roche KIMS	
Turbidimetria Beckman	
Turbidimetria Bayer	
Roche Tina-quant	
CEDIA	
Chemiluminescenza Bayer	
Altre Chemiluminescenze	
Sistema Vitros	
GC (non derivatizzato)	
CG (derivatizzato)	
HPLC (fase inversa)	
HPLC (fase diretta)	
Fotometria di Fiamma	
Assorbimento Atomico	
Ion selective electrode	
Nefelometria Beckman	
LCMS	

Reagenti Olympus	
Altri	

## Psychoactive Drug Scheme

### Form for selecting analytes, specifying analytical units & techniques

1. Participants can elect to report quantitative data in either MASS or MOLAR units.
2. Using the table below please complete the details required, technique codes are listed for the various analytes.

### 5ml samples

Psychoactive Drug Scheme	Mass/ Molar	Technique code
Amitriptyline / Nortriptyline		
Imipramine / Desipramine		
Clomipramine / Norclomipramine		
Clozapine / Norclozapine		
Doxepin / Nordoxepin		
Maprotiline / Normaprotiline		
Dothiepin / Northiaden		
Fluoxetine / Norfluoxetine		
Thioridazine		
Venlafaxine		
Fluphenazine		
Haloperidol		
Citalopram		
Paroxetine		
Sertraline / Norsertraline		
Olanzapine		
Fluvoxamine		
Trimipramine / Nortrimipramine		
Perphenazine		
Zuclopenthixol		

Technique	Code number
Radio-immunoassay	1
Dade Behring/Syva Emit	2
Other enzyme -immunoassay	3
Abbott TDx/FLx/IMx	4
Abbott AxSYM	5
Biostat FPIA	6
Sigma FPIA	7
Roche FPIA	8
Roche KIMS	9
Beckman turbidimetric	10
Bayer turbidimetric	11
Roche Tina-quant	12
CEDIA	13
Bayer chemiluminescence	14
Other chemiluminescence	15
Vitros systems	16
GC (underivatised)	17
GC (derivatised)	18
HPLC (reverse phase)	19
HPLC (straight phase)	20
Flame photometry	21
Atomic absorption	22
Ion selective electrode	23
Beckman nephelometry	24
LCMS	25
Olympus reagents	26
Others	32

## Antibiotic Scheme

### Form for selecting analytes, specifying analytical units & techniques

1. Select only the antibiotic samples required (leave blank those not required).
2. Participants can elect to report quantitative data in either MASS or MOLAR units
3. Using the table below please complete the details required, technique codes are listed for the various analytes.

<b>ANTIBIOTIC SCHEME</b> 1ml samples	<b>Mass/ Molar</b>	<b>Technique code</b>
Gentamicin		
Tobramycin		
Vancomycin		
Netilmicin		
Amikacin		
Chloramphenicol		
Flucytosine		

<b>TECHNIQUE</b>	<b>CODE</b>
Radio-immunoassay	1
Dade Behring/Syva Emit	2
Other enzyme –immunoassay	3
Abbott TDx/FLx/IMx	4
Abbott AxSYM	5
Biostat (Oxis) FPIA	6
Sigma FPIA	7
Roche FPIA	8
Roche KIMS	9
Beckman turbidimetric	10
Bayer turbidimetric	11
Roche Tina-quant	12
CEDIA	13
Bayer chemiluminescence	14
Other chemiluminescence	15
Vitros systems	16
GC (underivatised)	17
GC (derivatised)	18
HPLC (reverse phase)	19
HPLC (straight phase)	20
Flame photometry	21
Atomic absorption	22
Ion selective electrode	23
Beckman nephelometry	24
LCMS	25
Olympus reagents	26
Others	32



**SCHEMA PER LA TOSSICOLOGIA  
HEALTHCONTROL SCHEMES FOR TOXICOLOGY**

La Cardiff Bioanalytical services Ltd. produce un range di schemi EQA tossicologici per l'analisi quantitativa di **etanolo, paracetamolo, salicilato e carbossiemoglobina**. Gli schemi per paracetamolo e salicilato sono stati lanciati nel 1991, quello per l'etanolo nel 1993.

I campioni disponibili e gli analiti sono:

<b>Codici</b>	<b>Descrizione</b>
F1SM	<b>Etanolo : Siero</b> n. 3 campioni liquidi mensili – 12 spedizioni annue
F2SM	<b>Paracetamolo : Siero</b> n. 3 campioni liquidi mensili – 12 spedizioni annue
F3SM	<b>Salicilato : Siero</b> n. 3 campioni liquidi mensili – 12 spedizioni annue
F4SMC	<b>Etanolo, Paracetamolo, Salicilato : Siero</b> n. 3 campioni liquidi mensili – 12 spedizioni annue
FBLD	<b>Etanolo , Paracetamolo , Salicilato , Carbossiemoglobina : Sangue</b> n. 1 campione liquido mensile – 12 spedizioni annue
FSOH	<b>Etanolo : Sangue</b> n. 1 campione liquido mensile – 12 spedizioni annue
FCHB	<b>Carbossiemoglobina : Sangue</b> n. 1 campione liquido mensile – 12 spedizioni annue
FURN	<b>Etanolo : Urine</b> n. 1 campione liquido mensile – 12 spedizioni annue
FETOH	<b>Etanolo Completo-siero , sangue , urine</b> 5 campioni liquidi mensili – 12 spedizioni annue
FTOX	<b>Tossicologia Completa</b> <b>Etanolo, Paracetamolo, Salicilato : Siero</b> n. 3 campioni liquidi mensili – 12 spedizioni annue <b>Etanolo , Paracetamolo , Salicilato , Carbossiemoglobina : Sangue</b> n. 1 campione liquido mensile – 12 spedizioni annue <b>Etanolo : Urine</b> n. 1 campione liquido mensile – 12 spedizioni annue
FCST	<b>Cases Studies</b> Matrice variabile - n. 1 campione trimestrale – 4 spedizioni annue

I campioni sono **liquidi** su matrice umana e sono forniti mensilmente.

L'etanolo coprirà un intervallo di concentrazioni da 20 a 450 mg% , il paracetamolo da 10 a 500 µg/ml , il salicilato da 100 a 1000 µ/ml a la carbossiemoglobina da 4 a 48%. I case studies tossicologici consisteranno di una distribuzione trimestrale di vari materiali di interesse tossicologico clinico e forense.

I campioni vengono stabilizzati aggiungendo 100mg/L di penicillina e 100 mg/L di gentamicina. Le preparazioni di siero e di sangue usate per i campioni sono state esaminate all'origine e riconosciute negative per anticorpi HIV ed antigeni epatite. Il siero e' filtrato a 0.2 µm e le urine sono portate a 60°C per 1.5 hr.

I risultati del laboratorio vengono riportati all'organizzatore dello schema usando moduli pre-stampati forniti assieme al campione che devono essere resi all'organizzatore stesso per una certa data.

Vengono concesse 3 settimane di tempo per l'analisi ed il report viene inviato con la successiva spedizione mensile.



### Form for selecting analytes, specifying analytical units & techniques for the Toxicology scheme.

Participants can elect to report quantitative data in either MASS/MOLAR or PERCENTAGE (mg/%) for ethanol or MASS/MOLAR for paracetamol and salicylate. Carboxyhaemoglobin is expressed in % only. Using the table below please complete the details required, technique codes are listed for the various analytes.

Analyte	Mass / Molar / %	Technique Code
<b>Ethanol in serum</b>		
<b>Paracetamol in serum</b>		
<b>Salicylate in serum</b>		
<b>Ethanol in blood</b>		
<b>Paracetamol in blood</b>		
<b>Salicylate in blood</b>		
<b>Ethanol in urine</b>		
<b>Carboxyhaemoglobin</b>	%	

To participate in toxicology case studies, please tick box

Techniques for Ethanol	Code
GC packed column (direct/IS dilution)	01
GC packed column (deproteinised)	02
GC packed column (headspace)	03
GC capillary column (all techniques)	04
Sigma dehydrogenase (direct)	05
Sigma dehydrogenase (deproteinised)	06
Syva	07
Abbott	08
Roche Hitachi	09
Roche Integra	10
Biomerieux	11
Beckman	12
Lion Alcometer	13
Other enzymatic technique	14
Dry – slide chemistry	26
Others	32

Techniques for Paracetamol / Salicylate	Code
Colourmetric	21
Enzymatic	22
Enzyme-immunoassy	23
Polarisation FIA (Abbott)	24
HPLC (reverse phase)	25
Dry – slide chemistry	26
Others	32

Techniques for Carboxyhaemoglobin	Code
GC	1
IL CO-Oximeter	15
Radiometer CO-oximeter	16
Chiron CO-oximeter	17
AVL CO-Oximeter	18
Spectrophotometric - direct	19

Spectrophotometric + dithionite	20
Spectrophotometric 2nd derivative	27
Others	32

### SCHEMA PER LE DROGHE D'ABUSO NELLE URINE UK NEQAS FOR DRUGS OF ABUSE IN URINE

Lo schema NEQAS per farmaci di abuso nelle urine, e' stato creato nel 1987 per il monitoraggio della performance dei laboratori coinvolti nell'analisi di routine di campioni per la determinazione della presenza di farmaci di abuso. Lo schema invia set di 3 campioni ogni 3 mesi dando 4 settimane di tempo per le analisi delle droghe. I campioni consistono di aliquote di urine **liofilizzate** da 25ml ottenuti da volontari, pazienti o persone dipendenti conosciute.. I pool di urine possono essere caricati con analiti addizionali a sono tutti tenuti a 60°C per 1.5 h prima della liofilizzazione. I campioni contengono regolarmente miscele di droghe e loro metaboliti provenienti da 7 classi maggiori:

**Anfetamine e stimolanti**  
**Barbiturici**  
**Cocaina e metaboliti**  
**Cannabinoidi**

**Tranquillanti**  
**Oppiacei**  
**Narcotici non oppiacei**

I partecipanti decidono di riportare i dati relativi ad uno di due gruppi di valori di concentrazione limite di droga. **Il primo** di questi due gruppi e' dato dai valori cut-off stabiliti dallo Schema come appropriati per analisi cliniche di routine. Tali valori-soglia UKNEQAS sono basati sul principio che un analita deve essere confermabile attraverso almeno due distinte tecniche di analisi. L'eccezione e' costituita dalla cocaina, dai suoi metaboliti e dai cannabinoidi che, sebbene presenti a concentrazioni cliniche rilevanti, possono non essere determinati attraverso alcune tecniche cromatografiche. **Il secondo** e piu' rigoroso gruppo e' quello dei valori limite raccomandati dal Gruppo di lavoro EU di esperti in tossicologia. Queste ultime raccomandazioni coprono un limitato numero di analiti e dove non esistente un valore limite EU lo Schema adotta il valore UKNEQAS.

I campioni sono costituiti in modo da contenere concentrazioni quantificate di analita che coprono sia intervalli inferiori e superiori ad entrambi i gruppi di valori suddetti.

Screening test	UK NEQAS	EU	Analita singolo	UK NEQAS	EU
	Soglia µg/L	Soglia µg/L		Soglia µg/L	Soglia µg/L
<b>Anfetamine</b>	1000	300	<b>Anfetamina</b>	1000	200
<b>Barbiturici</b>	500	-	<b>Metil-anfetamina</b>	1000	200
<b>Cannabinoidi</b>	65	50	MDMA/MDA/MDEA	1000	200
<b>Cocaina o metaboliti</b>	300	300	Barbiturato specificato	500	-
<b>Benzodiazepine</b>	500	-	? 9-THC-COOH	15	15
<b>Metadone / metaboliti</b>	500	-	Cocaina	3000	-
<b>Oppiacei</b>	1000	300	Benzoilecgonina	300	-150
			Benzodiazepina specif.	500	-
			<b>Morfina</b>	1000	200*
			<b>Codeina</b>	2000	-
			<b>Diidrococaina</b>	2000	-
			Buprenorfina	1	-
			Metadone	500	-
			Fenciclidina	25	-
			LSD	5	-
*tot dopo idrolisi					

Ai laboratori viene chiesto di riportare dati su 12 analiti specifici o gruppi di screening riportati in neretto nella tabella ( gruppo amfetamine, gruppi barbiturici, gruppo cannabinoidi, cocaina e metaboliti, gruppo benzodiazepine, metadone e metaboliti, gruppo oppiacei, anfetamina, metil-anfetamina, morfina, codeina, diidrococaina). In piu' i laboratori riportano dati anche su altri analiti presenti o assenti dal campione. I dati possono essere riportati sia come "presente" o come "non trovato" rispetto alla soglia di concentrazione scelta oppure puo' essere riportato un dato quantitativo (es: la soglia e' 3pg il lab trova 2,5pg nel report mette: non trovato oppure 2,5pg)

I partecipanti che lavorano esclusivamente con kit commerciali che operano ad altri valori soglia riportano i risultati relativi al valore soglia del kit in uso.

Per ogni analita vengono richieste informazioni circa il tipo di tecnica utilizzata per ottenere il singolo risultato che compone il report totale.

Quest'ultimo tipo di dato forma la base per comparazioni inter-tecniche. I laboratori possono anche sottoporre misurazioni quantitative della creatinina, del PH, della densità e della osmolarità del campione, misurazioni che verranno valutate in base alla regola del consenso sulla media dei valori.

I laboratori possono ricevere due tipologie diverse di rapporti individualizzati per ciascun campione.

**1° TIPO:** Il report completo è di 4 pagine. La prima pagina dà la lista dei report completi di tutti i membri con i risultati individuali del singolo laboratorio tabellati a fianco per una pronta comparazione. Risultati differenti da quelli aspettati sono segnalati come "falso positivo" o "falso negativo". Gli analiti riportati da meno del 10% dei partecipanti sono listati al di sotto della tabella principale assieme ai dati relativi alla preparazione ed integrità dei campioni, alla loro composizione e alla analisi quantitativa. Le pagine seguenti sono un sommario dei risultati di specifiche tecniche analitiche e danno una comparazione della performance delle varie tecniche. Viene allegata una pagina come singolo esempio mostrante la comparazione di 8 diverse tecniche.

**2° TIPO:** Il secondo tipo di report è un report ad una sola pagina che elenca i risultati nelle sette classi di droghe coperte dallo Schema. Viene mostrata ogni droga presente nel campione e riportata dal laboratorio. I dati presentati sono: la concentrazione della droga, il risultato corretto, la % dei partecipanti che hanno dato la risposta giusta ed il numero totale dei report ricevuti. Vengono segnalati i dati del laboratorio ed ogni errore. Sono dati anche i dettagli sulla integrità del campione, la sua composizione e i risultati analisi quantitative.

Oltre ai citati report, i partecipanti ricevono un rapporto trimestrale sulle performance basato sui risultati dei 12 più recenti campioni distribuiti dallo Schema. Ai risultati per i 12 analiti specificati viene assegnato un punteggio. Il punteggio totale del laboratorio viene espresso come una percentuale del massimo punteggio possibile per l'analita e produce un punteggio di performance globale sulla base del quale la singola performance è classificata.

Al momento lo Schema ha più di 180 laboratori membri. La maggioranza dei membri è formata da laboratori di ospedali UK che vanno da grandi centri tossicologici regionali a piccole cliniche che testano un range limitato di analiti. Partecipano, inoltre, anche alcuni laboratori privati, produttori dei kit maggiormente usati per l'analisi dei farmaci d'abuso e laboratori coinvolti negli screening pre-assunzione. La partecipazione ha anche dimostrato un valore nel campo della tossicologia forense.

Tabella che illustra la partecipazione allo Schema DOA UK NEQAS

Austria	2	Kuwait	1
Belgio	6	Lussemburgo	1
Croazia	1	Olanda	2
Repubblica Ceca	1	Norvegia	5
Danimarca	2	Arabia Saudita	2
Irlanda	5	Singapore	1
Finlandia	3	Slovenia	1
Germania	10	Svezia	12
Israele	1	Svizzera	12
Italia	3	Regno Unito	146