

Programma di “Valutazione Esterna di Qualità”



U.K. National External Quality Assessment

Blood Coagulation

GENERAL INFORMATION
2004/2005

Revised: 19th July 2004

Distribuito in Italia da:

CODEX srl
Via B.Ricasoli 4/6 16156 Genova
Tel 0106671491—010661745
Fax 0106967166
Email: info@codexitalia.it
Sito Web : www.codexitalia.it

GENERALITA'

UK NEQAS per Coagulazione è stata fondata nel 1967 e riconosciuta ufficialmente da UK NEQAS nel 1975. Il Professor F.E.Preston ne è stato nominato Direttore nel 1992 nel momento in cui l'organizzazione del programma veniva trasferita dal ROYAL FREE HOSPITAL di LONDRA al ROYAL HALLAMSHIRE HOSPITAL di SHEFFIELD nel Novembre 1993.

Lo scopo di UK NEQAS per la Coagulazione è quello di provvedere Verifiche Esterne di Qualità (EQA) per i test della coagulazione sanguigna, e per altri test dell'emostasi così da promuovere elevati standard di performance dei laboratori di analisi. **Le V.E.Q., assieme alle procedure di Controllo Interno di Qualità, sono viste come componenti vitali di quella che è l'Assicurazione di Qualità globale di un laboratorio.**

Sebbene intesa in un primo momento per incontrare le necessità di un laboratorio clinico, sono anche benvenuti partecipanti dal mondo industriale ed altri laboratori. La maggioranza dei partecipanti è nel Regno Unito, ma la registrazione è aperta a laboratori europei e non, sia strutture governative che private o commerciali. La gestione dell'UK NEQAS per la Coagulazione opera sotto la sorveglianza di UK Pathology Quality Assessment/NEQAS Executive e delle corporazioni professionali.

Al momento, campioni per più di 30 diversi test dell'emostasi sono distribuiti a più di 800 laboratori partecipanti in tutto il mondo.

STRUTTURA

Organizzata e diretta dal Prof. F.E. Preston, al Royal Hallamshire Hospital di Sheffield, l'UK NEQAS per la Coagulazione viene gestita da Mr. T.A.L. Woods al seguente indirizzo:
Rutledge Mews, 3 Southbourne Road, Sheffield S10 2QN

Il Direttore e il Manager ricevono consigli e direttive da un Comitato Direttivo (Steering Committee)

Membri dello staff:

Mr I Jennings	Rappresentante del Manager
Dr S Kitchen	Supporto Scientifico
Mrs M Russel	Segretaria del Manager
Mrs Rowbotham	Segretaria Prof. Preston
Mr D P Kitchen	Biologo

I membri attuali del Comitato Direttivo sono:

Dr T Baglin (Chairman)
Dipartimento di Ematologia, Addenbrooke's Hospital, Cambridge

Dr T W Barrowcliffe
Dipartimento di Ematologia, National Institute for Biological Standards & Control, South Mimms, Herts.

Professor M Greaves (National Quality Assurance Panel for Haematology representative)
Dipartimento di Medicina, University of Aberdeen, Aberdeen

Dr S Kitchen (Secretary)
Coagulation, Dipartimento di Ematologia, CSUH Royal Hallamshire Hospital, Sheffield.

Dr I Mackie
Haemostasis Research Unit, Dept. of Haematology, University College Medical School, London

Professor F E Preston (Scheme Director)
Dipartimento di Ematologia, CSUH Royal Hallamshire Hospital, Sheffield.

Professor F R Rosendaal (Statistical Advisor)
Dipartimento di Epidemiologia Clinica, University Hospital, Leiden, The Netherlands

Mr T A L Woods (Program manager)
Scheme Manager, UK NEQAS (Blood Coagulation), Royal Hallamshire Hosp., Sheffield

TESTS DELL'EMOSTASI DISPONIBILI PRESSO UK NEQAS

Level 1 (Screening tests):

Prothrombin Time (PT)/INR (Quick and/or capillary methods)
PT (diagnostic)
Activated Partial Thromboplastin Time (APTT)
Heparin Dosage Assessment (HDA)
Heparin Assay (HA)
Thrombin Time (TT)
Fibrinogen evaluation
Fibrin(ogen) Degradation Products (FDP)/ D-Dimer
Lupus anticoagulant

Level 2 (Assays):

Factor II assay	Von Willebrand factor antigen assay
Factor V assay	Von Willebrand factor RiCof (activity) assay
Factor VII assay	Antithrombin antigen assay
Factor VIII:C assay	Antithrombin activity assay
Factor IX:C assay	Protein C antigen assay
Factor X assay	Protein C activity assay
Factor XI assay	Protein S total and free antigen assay
Factor XII assay	Protein S activity assay
Factor XIII screen	Plasminogen assay
Quantitative VIII inhibitor	Activated Protein C resistance assay

REGISTRAZIONE

Il partecipante, normalmente la persona responsabile del laboratorio, viene invitato a registrarsi per tutti i test inclusi nei programmi UK NEQAS per la Coagulazione Sanguigna che sono offerti come servizio dal proprio laboratorio. Con poche eccezioni il Direttore è obbligato ad osservare una stretta confidenzialità circa le performance individuali.

In Italia il laboratorio interessato si deve registrare presso la CODEX srl di Genova. www.codexitalia.it

Per informazioni: Tel: 010 6671491—010 661745 Fax: 010 6967166 Email: info@codexitalia.it

SPEDIZIONI (SURVEY)

In ogni anno vengono distribuiti **6 spedizioni (Survey)**.

Le spedizioni distribuite in Marzo e Luglio includeranno solamente campioni per PT/INR e APTT (2 spedizioni)

Le rimanenti 4 spedizioni includeranno, in media, 4 test del LIVELLO 1 (basic coagulation) e almeno due campioni (per spedizione) per il saggio dei Fattori del LIVELLO 2, uno dei quali sarà sempre il saggio del FATTORE VIII:C.

Ognuno di queste 4 spedizioni includerà anche campioni per lo screening della trombofilia (Protein C, Protein S, Antithrombin, Activated protein C resistance).

I dettagli dei tests che saranno inclusi in ogni spedizione saranno indicati in reports individuali 3 mesi prima della distribuzione dell'esercizio stesso.

TUTTI i campioni sono costituiti da plasma liofilizzato, proveniente da donatori negativi per HbsAg, HCV e HIV1-2.

Nella maggioranza dei casi si tratta di campioni da singole donazioni.

In aggiunta alle 6 distribuzioni degli schemi principali, altri test supplementari vengono distribuiti ad hoc per valutare casi concreti ed attuali in emostasi.

DISTRIBUZIONI PER TEST EMOSTASI UK NEQAS ANNO 2006/2007:

Calendario di spedizioni per il nuovo anno :	Survey 157	21 Marzo 2006 solo Level 1 screening
(dal 1° Aprile 2004 al 31 Marzo 2005)	Survey 158	23 Maggio 2006
	Survey 159	11 Luglio 2006 solo Level 1 screening
	Survey 160	19 Settembre 2006
	Survey 161	14 Novembre 2006
	Survey 162	16 Gennaio 2007

Le date indicate sono quelle di preparazione dei campioni in Inghilterra. Il ricevimento in Italia avverrà, di media, dopo 8 giorni da tali date.

NEAR PATIENT TESTING (NPT) EQA - MOLECULAR GENETICS TESTING EQA

Vengono inoltre offerti programmi separati per fornire VEQ per esami di coagulazione condotti su pazienti definiti “near patient” e VEQ per Factor V Leiden / Molecular Genetics of Thrombophilia

Near Patient Testing: La registrazione può avvenire per un analita (PT/INR o APTT)
Oppure per due analiti (PT/INR and APTT)

Factor V Leiden / Molecular Genetics of Thrombophilia: La registrazione è per FVL e P20210A:

PARTECIPANTI REGISTRATI

Numero totale dei partecipanti	850
Regno Unito	583
Repubblica di Irlanda	54
Altri Paesi CEE	65
Resto del mondo	148

Gli schemi UK NEQAS per la Coagulazione Sanguigna e lo schema di VEQ per Near Patient Testing sono pienamente accreditati dalla CPA (Clinical Pathology Accreditation) nell’ambito del programma di accreditamento degli schemi di verifica esterna di qualità.

Lo schema di VEQ per Factor V Leiden/Molecular Genetics of Thrombophilia è registrato CPA per il programma di Accreditamento e sarà ispezionato in tempi brevi.

ANALISI DEI RISULTATI

Report individuali per ogni distribuzione vengono spediti 2 settimane dopo la chiusura della data ultima per la comunicazione del risultato all’attenzione del responsabile del laboratorio indicato nella scheda di adesione al programma. In aggiunta alcune settimane dopo la spedizione dei risultati individuali viene inviato al responsabile del laboratorio un report globale.

ANALISI DELLE PERFORMANCE

La **performance** è determinata dalla comparazione del risultato del laboratorio in esame con il “valore target” per ogni test. Tali valori target vengono calcolati utilizzando la media dei valori dei risultati dei partecipanti o consensus. Tale metodo evita l’incidenza dei valori abnormi e la necessità della pesatura delle medie. Qualora si verificassero differenze consistenti correlate al metodo o al reagente utilizzato i risultati dei singoli partecipanti saranno comparati all’interno di gruppi omogenei se il numero di laboratori inclusi nel gruppo è statisticamente rilevante.

Screening Tests (LIVELLO 1)

La performance è considerata all'interno del consenso qualora la sua deviazione sia < del 15% dalla:

- media per reagente, qualora il numero degli utilizzatori di quel reagente fosse uguale o maggiore di 10
- media totale, se il numero di utilizzatori di quel reagente fosse minore di 10

I risultati con una deviazione > 15% sono considerati al di fuori del consensus

Criteri diversi vengono applicati al Heparin Dosage Assessment (HDA) e al saggio del Fibrinogeno. Per HDA vengono considerati al di fuori del consensus risultati con una deviazione dalla media dei risultati degli utilizzatori di quel reagente > del 20%. Differenze marcate nella sensibilità per l'eparina dei reagenti per APTT hanno condotto alla conclusione che è inappropriato comparare gli utilizzatori di reagenti meno diffusi con la media totale. A tali gruppi non viene applicata nessuna analisi della performance, sebbene la deviazione percentuale dalla media dei reagenti e da quella totale viene registrata sui report individuali.

Per il saggio del Fibrinogeno, i risultati del metodo Clauss sono confrontati con la media degli utilizzatori di tale metodo, considerando al di fuori del consensus risultati che deviano più del 15% da questa media.

Per i saggi PT-Derived, le comparazioni sono fatte tra gruppi omogenei per reagente o strumento.

Se il numero dei laboratori costituenti tali gruppi omogenei è uguale o maggiore di 10, la performance è valutata al loro interno ed i valori con una deviazione dalla media maggiore del 15% vengono considerati al di fuori del consensus.

Se i centri sono meno di 10, la performance non è calcolata.

Factor Assays (LIVELLO II)

Per quanto riguarda i saggi dei Fattori della Coagulazione, UK NEQAS distribuisce campioni con concentrazioni dei fattori che coprono un ampio ventaglio significativo dal punto di vista della pratica clinica.

Per questa ragione, la deviazione percentuale dalla media non può essere usata come mezzo per definire le performance.

Il Prof. S Thomson, Dipartimento di Statistica Medica e Valutazione del Royal Postgraduate Medical School - London, ha messo a punto una scala per la classificazione delle performance.

La media dei consensi totale viene presa come riferimento centrale o "valore target". I risultati individuali sono classificati in 5 gruppi, indicati con una lettera, posizionati sopra e sotto la mediana:

Gruppo A: Il 25% dei risultati più vicini, inferiori (a) e superiori (A) alla media (cioè il 50% dei risultati)

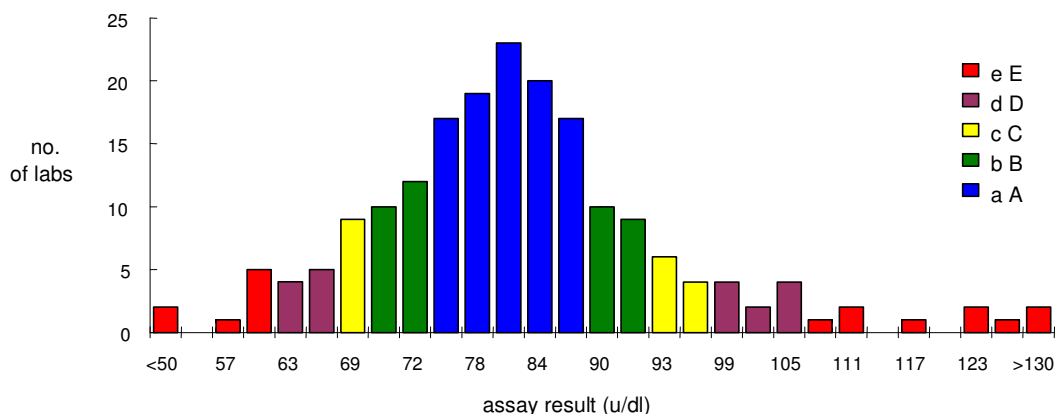
Gruppo B: Il 10% dei risultati immediatamente prossimi, inferiori (b) e superiori (B) alla media (cioè il 20% dei risultati)

Gruppo C: Il 5% dei risultati immediatamente prossimi, inferiori (c) e superiori (C) alla media (cioè il 10% dei risultati)

Gruppo D: Il 5% dei risultati immediatamente prossimi inferiori (d) e superiori (D) alla media (cioè il 10% dei risultati)

Gruppo E: Il 5% dei risultati immediatamente più lontani, inferiori (e) e superiori (E) alla media (cioè il 10% dei risultati)

Questo è illustrato di sotto:



I gruppi inferiori alla media sono illustrati negli spazi a sinistra del valore medio centrale e quelli superiori alla media sono illustrati negli spazi a destra del valore medio centrale.

La **performance** è basata sul grado ottenuto in 2 campioni consecutivi per ogni test specifico.

La **performance al di fuori del consenso** è definita come una combinazione di un gruppo C (o "c") assieme ad un gruppo E (o "e"), oppure come una qualsiasi combinazione di gruppo D (o "d") con gruppo E (o "e") (es: cE,ec,Dd,de,ED in distribuzioni consecutive di quel saggio particolare).

La **performance insistentemente al di fuori del consenso** è definita come due consecutive "performance al di fuori del consenso". Questo criterio aumenterà a tre performance consecutive al di fuori del consenso per le seguenti combinazioni di gruppi (mostrati solo i casi superiori alla mediana)

CEC , CED , CEE , DDD , DDE , DEC , DED , DEE , ECE , EDD , EDE , EEC , EED , EEE

La **non-partecipazione (graduata NO)** sarà considerata come una risposta di gruppo E.

Qualora un laboratorio risultasse al di fuori del consenso per tre occasioni consecutive su test di screening o gli fosse assegnata una valutazione di "performance insistentemente al di fuori del consenso", il Direttore dello schema scriverà al capo del Dipartimento per offrire consigli o assistenza se richiesti.

In alcuni casi, sono state notate differenze significative tra le diverse metodologie. Quando ciò si verifica su basi consistenti, viene eseguita una analisi per gruppi, utilizzando medie specifiche per ciascun metodo usato. Il sistema viene attivato soltanto se il numero dei partecipanti è > di 20; di conseguenza questo sistema non è applicato per metodi usati da meno di 20 centri.

Al momento i gruppi analizzati separatamente sono: (i gruppi vengono rivisti costantemente)

Fibrinogen assay	(Clauss, PT-derived gruppo omogeneo, others)
Factor VIII:C assay	(1-stage, 2-stage & chromogenic assays)
Antithrombin antigen	(results expressed in u/dl and mg/dl)
Antithrombin activity	(bovine thrombin, human thrombin, factor Xa substrate)
Protein C activity	(clotting and chromogenic assays)
Activated Protein C resistance	(Chromogenix +FV,-FV deficient plasma, Diagen PCA assay)
VWF RiCof (activity)	(ELISA, non-ELISA)

Se i risultati dei test di screening fossero al di fuori della media del consenso per tre volte consecutive (incluso il mancato invio dei risultati), o i risultati del Livello 2-dosaggio dei Fattori fosse insistentemente al di fuori della media, una lettera informativa ed una offerta di aiuto verrà inviata al responsabile del dipartimento dal Direttore dello Schema.

RECLAMI

Qualsiasi reclamo circa UK NEQAS per la COAGULAZIONE SANGUIGNA sarà considerato seriamente, e verrà trattato al più presto possibile dal Direttore o dal Manager dello Schema. Se quanto in risposta non sarà di soddisfazione per il partecipante il reclamo potrà essere riferito inizialmente al presidente del Comitato Direttivo ed in seconda istanza al National Quality Assurance Advisory Panel per la Ematologia.

SUPPORTO SCIENTIFICO E PUBBLICAZIONI

In aggiunta al ruolo di supporto e consiglio per ogni singolo laboratorio, UK NEQAS per Coagulazione presenta dati attraverso varie pubblicazioni in riviste leader e congressi (vedi sotto). Ogni anno viene organizzato un Participant's Meeting (con circa 500 delegati), con interventi di oratori conosciuti a livello nazionale ed internazionale, discussioni varie sui dati ottenuti dalla elaborazione degli schemi e dibattito.

Ai partecipanti viene distribuito regolarmente un questionario su problemi di interesse generale nel campo dell'emostasi e della trombosi, come pure su problemi particolari riguardanti gli Schemi

PUBBLICAZIONI RECENTI

1. Woods TAL, Kitchen S, Preston FE. Quality Assessment of Haemostatic Assays and External Quality Assessment Schemes. *Laboratory Techniques in Thrombosis: A Manual*. Editors: Jespersen J, Bertina RM, Haverkate F. (1999 Kluwer Academic Publishers, The Netherlands).
2. Kitchen S, Jennings I, Woods TAL, Preston FE. Local calibration of INR improves between laboratory agreement: results from the UK NEQAS. *Thrombosis and Haemostasis* 1999; 81: 60 - 65.
3. Kitchen S, Preston FE. Standardisation of Prothrombin Time for Laboratory Control of Oral Anticoagulant Therapy. *Seminars in Thrombosis and Haemostasis* 1999; 25: 17 - 25.
4. Kitchen S, Cartwright I, Woods TAL, Jennings I, Preston FE. Lipid composition of seven APTT reagents in relation to Heparin sensitivity. *British Journal of Haematology* 1999; 106: 801-808.
5. Preston FE, Kitchen S, Jennings I, Woods TAL. A UK NEQAS For Molecular genetic testing for the Diagnosis of Familial Thrombophilia. *Thrombosis Haemostasis* 1999; 82: 1556-1557.
6. Jennings I, Kitchen S, Woods TAL, Preston FE. Normalisation does not improve between-laboratory agreement but may improve specificity of some assays for activated protein C resistance. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 1999; 10: 451-453.
7. Jennings I, Kitchen S, Cooper PC, Rimmer JE, Woods TAL, Preston FE. Further evidence that Activated Protein C Resistance affects Protein C coagulant activity assays. *Thrombosis and Haemostasis* 2000; 83: 171-2.

ABSTRACTS RECENTI

1. Jennings I, Kitchen S, Woods TAL, Preston FE. Protein C Clotting activity Assays are influenced by Activated Protein C resistance. *B J Haem* 1999, 105, 99.
2. Kitchen S, Jennings I, Woods TAL , Preston FE. Routine use of locally calibrated INR by UK NEQAS participants : results are similar with 3 sources of calibrant. *Thromb Haemostas* 1999; Supp 1: 197.
3. Jennings I, Kitchen S, Woods TAL, Preston FE. Protein C and Protein S Assays in the presence of Factor V Leiden : Reversal of the Activated Protein C resistance effect for Protein C assays. *Thromb Haemostas* 1999; Supp 1: 287.
4. Jennings I, Kitchen S, Woods TAL, Preston FE. Diagnostic errors in Thrombophilia Screening : Evidence from the UK NEQAS. *Thromb Haemostas* 1999; Supp 1; 276.
5. Kitchen S, Fitzmaurice D, Murray E, Jennings I, Kitchen DP, Woods TAL, Preston FE. Patient self-determined INRs : Are they under Control? *Br J Haem* 2000; 108; Supp 1: 49.
6. Jennings I, Woods TAL, Kitchen S, Preston FE. Detection of Factor XIII deficiency. *Br J Haem* 2000; 62.
7. Kitchen S. Problems with tests and assays of the Protein C/Protein S system. *Br J Haem* 2000; 108 : Supp 1, p2-3.
8. Jennings I, Kitchen S, Woods TAL, Preston FE. Screening for Lupus Anticoagulant (LA) using the DRVVT : Data from the UK National External Quality Assessment Scheme. *Journal of Autoimmunity* Vol. 15 pA52, September 2000.