

## Verifica locale dei sistemi di prelievo nei laboratori clinici: adattamento della linee guida EFLM

**Davide Giavarina<sup>1</sup>, Giuseppe Banfi<sup>2</sup>, Massimo Daves<sup>3</sup>, Alberto Dolci<sup>4</sup>, Davide Farci Santarcangeli<sup>5</sup>, Gabriel Lima-Oliveira<sup>6</sup>, Valentino Miconi<sup>7</sup>, Bruno Milanese<sup>8</sup>, Martina Montagnana<sup>6</sup>, Margherita Morandini<sup>9</sup>, Elisa Piva<sup>10</sup>, Gian Luca Salvagno<sup>6</sup>, Teresa Troiano<sup>11</sup>, Giuseppe Lippi<sup>6</sup> a nome del Gruppo di Studio Intersocietario SIBioC-Società Italiana di Patologia Clinica e Medicina di Laboratorio (SIPMeL) Variabilità extra-analitica**

<sup>1</sup>Laboratorio Analisi, Ospedale S. Bortolo, Vicenza

<sup>2</sup>IRCCS Galeazzi, Università degli Studi di Milano

<sup>3</sup>Laboratorio di Patologia Clinica, Ospedale di Merano

<sup>4</sup>UOC Patologia Clinica, Ospedale "Luigi Sacco", ASST Fatebenefratelli-Sacco, Milano

<sup>5</sup>Servizio di Medicina di Laboratorio, IRCCS MultiMedica, Milano

<sup>6</sup>Sezione di Chimica Clinica, Università di Verona

<sup>7</sup>Laboratorio di Patologia Clinica, Ospedale di Arzignano (VI)

<sup>8</sup>Dipartimento di Medicina di Laboratorio, Azienda Ospedaliera, Desenzano del Garda (BS)

<sup>9</sup>Laboratorio di Patologia Clinica, Dipartimento di Medicina di Laboratorio, Azienda Ospedaliera Santa Maria degli Angeli, Pordenone

<sup>10</sup>Servizio di Medicina di Laboratorio, Azienda Ospedaliera-Università di Padova

<sup>11</sup>UO Patologia Clinica Ospedaliera, Azienda Ospedaliera-Universitaria, Ospedale Policlinico Consorziale, Bari

### ABSTRACT

**Blood collection systems in clinical laboratories: local adaptation of the EFLM guidelines.** The importance of the process of purchasing or changing blood collection devices is often overlooked. This is likely attributable to many factors such as the limited knowledge that policymakers, healthcare administrators and also laboratory managers have on the significance of preanalytical quality, but also to the lack of validated criteria for analyzing the quality of blood collection devices. Since a gap remains to be filled between companies' and laboratory's validation, the EFLM Working Group on Preanalytical Phase (WG-PRE) has published a comprehensive document, which contains essential prerequisites and technical issues (e.g., physical imperfections, defects of functioning, safety deficiencies) to support local clinical laboratories for the development of tenders for blood tubes and for the validation of new materials ahead of local routine use. This consensus document is a national adaptation of these guidelines.

### INTRODUZIONE

La variabilità preanalitica ha un ruolo cruciale nella diagnostica di laboratorio (1). Molte evidenze sperimentali raccolte nel corso degli ultimi decenni confermano che la maggior parte degli errori che emergono durante tutto il processo di analisi sono da attribuire alle molteplici attività manuali legate alla raccolta e alla gestione dei campioni biologici (2). L'uso di dispositivi di prelievo qualitativamente validi è un aspetto della massima importanza nella pratica di laboratorio, poiché l'analisi di campioni inadeguati o

anche l'utilizzo di sistemi di prelievo diversi possono causare errori preanalitici, che alla fine possono influire sui risultati degli esami, sia in ambito clinico, sia nella ricerca di base (3). È interessante notare che la norma per la certificazione e accreditamento "International Organization for Standardization" (ISO) 15189:2012 prevede standard rivolti a tutte le attività di laboratorio, comprese le procedure preanalitiche, le quali dovrebbero essere standardizzate e monitorate secondo pratiche basate sull'evidenza.

Nonostante l'importanza di certificare la qualità

Corrispondenza a: Davide Giavarina, Laboratorio Analisi, Ospedale San Bortolo, ULLS n. 6, Viale Rodolfi 37, 36100 Vicenza. Tel. 0444753254, Fax 0444752501, E-mail [davide.giavarina@ulssvicenza.it](mailto:davide.giavarina@ulssvicenza.it)

Ricevuto: 30.05.2016

Accettato: 06.06.2016

Pubblicato on-line: 26.10.2016

DOI: 10.19186/BC\_2016.032

preanalitica sia ormai assodata, la scelta e l'acquisizione dei sistemi di prelievo nelle strutture sanitarie è spesso un problema sottovalutato. Le gare d'appalto regionali e locali sono spesso guidate principalmente dal prezzo piuttosto che dalla qualità dei dispositivi. Ciò è probabilmente imputabile a vari fattori, tra i quali la limitata competenza tecnica che hanno politici, amministratori delle strutture sanitarie e finanche alcuni responsabili di laboratorio relativamente all'importanza della qualità preanalitica e delle procedure di prelievo, così come alla mancanza di linee guida o raccomandazioni nazionali o internazionali, che esprimano criteri precisi in merito alla valutazione della qualità dei sistemi di prelievo. Gli studi di validazione sono attività fondamentali per generare prove attendibili che un nuovo strumento, metodo, reagente o dispositivo sia idoneo allo scopo e soddisfi i requisiti per la sua specifica destinazione d'uso (4). Nel 2010 il "Clinical and Laboratory Standards Institute" (CLSI) ha emanato una specifica linea guida, la GP-34A, con lo scopo di dettagliare le procedure di verifica e validazione dei sistemi per il prelievo venoso o capillare (5). Questo documento, pur contenendo alcuni utili dettagli per la validazione locale dei dispositivi, è tuttavia prevalentemente orientato alla validazione dei sistemi di prelievo di sangue secondo la prospettiva dei produttori, volta quindi a garantire che gli obiettivi di progettazione e le prestazioni dichiarate siano soddisfatti. Nella consapevolezza che permane una certa distanza tra la validazione dei dispositivi di prelievo da parte dei produttori e la loro implementazione nei laboratori clinici, il Gruppo di Lavoro per la fase preanalitica (WG-PRE) della EFLM ha redatto un documento di consenso volto a fornire una serie di semplici elementi e criteri per i professionisti di laboratorio, atti a verificare se l'introduzione di una nuova provetta soddisfi criteri di base di accettabilità tecnica e clinica (6). Il presente documento rappresenta l'adattamento delle linee guida EFLM da parte del Gruppo di Studio SIBioC-SIPMeL sulla Variabilità extra-analitica.

## DEFINIZIONI OPERATIVE

In accordo al documento CLSI GP-34A si definisce "provetta di confronto" la provetta attualmente in uso da parte laboratorio clinico e "provetta di controllo" la provetta di sangue che sostituisce l'attuale (5). Le specifiche di qualità desiderabili per il "bias" interprovette sono convenzionalmente mutuate dalla variabilità biologica. La "validazione" è definita come la conferma, mediante prove oggettive, dei requisiti dichiarati dal costruttore per lo specifico uso o applicazione dei dispositivi, mentre la verifica, effettuata nel laboratorio clinico, conferma l'attendibilità dei medesimi requisiti dichiarati (7).

## REQUISITI ESSENZIALI PER L'ACQUISTO DI DISPOSITIVI PER IL PRELIEVO DI SANGUE

I dispositivi per la raccolta di sangue sono considerati

dispositivi medici integrati di diagnostica *in vitro* (IVD) e sono quindi regolati da organismi e organizzazioni nazionali e internazionali tra i quali la Comunità Europea (CE) o la "Food and Drug Administration" (FDA) negli Stati Uniti d'America (8). Una caratteristica fondamentale, evidenziata da quasi tutti i documenti normativi, è che il dispositivo di raccolta del sangue (ago di sicurezza, ago a farfalla, camicia e provetta) debba essere considerato in termini di "sistema integrato". Pertanto, la combinazione delle diverse componenti deve essere sicura e non pregiudicarne le prestazioni (9). I produttori hanno la responsabilità di garantire la totale compatibilità tra i componenti del sistema, al fine di ridurre il rischio di compromettere la qualità dei test e la sicurezza dell'operatore o del paziente durante il prelievo.

È importante rilevare che le gare d'appalto per l'acquisto di dispositivi di prelievo i cui componenti siano forniti da produttori diversi possono tradursi in integrazioni non validate per l'uso clinico. Gli stessi produttori sovente includono dichiarazioni nelle schede tecniche di prodotto volte a garantire che i dispositivi (aghi, camicie monouso, sistemi di sicurezza) siano progettati per essere usati come un sistema integrato, rimandando alla responsabilità esclusiva dell'utilizzatore la combinazione con componenti di altri produttori. Tuttavia, in accordo con il WG-PRE EFLM, non compete ai professionisti di laboratorio condurre uno studio completo di validazione al fine di stabilire se un sistema integrato sia o meno sicuro e se esso non impatti sulla qualità degli esami. Di conseguenza, la possibilità di utilizzare componenti di un sistema per il prelievo di sangue ottenuto o acquistato da produttori diversi è vivamente sconsigliata dal WG-PRE, eccetto quando l'integrazione non sia stata precedentemente validata dal produttore o da organismi regolatori nazionali e internazionali. I produttori di sistemi di prelievo dovrebbero essere quindi in grado di fornire i risultati di studi di validazione d'uso dei loro prodotti, selezionando i soggetti in accordo alle linee guida della "Good Clinical Practice/International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use" (10).

Tra i documenti necessari, dovrebbe essere integrale la dimostrazione della facilità d'uso, della qualità del plasma/siero ottenuto, della confrontabilità di prestazioni con i dispositivi in uso e i potenziali rischi relativi all'utilizzo inappropriato. Particolare importanza riveste la documentazione concernente il "feedback" dell'utilizzatore in merito alla procedura di prelievo e trasporto (mediante pedonaggio o utilizzando posta pneumatica e/o corrieri).

Le provette e i dispositivi dovrebbero essere valutati dal produttore in differenti condizioni cliniche, utilizzando le principali piattaforme analitiche. Dovrebbero anche essere valutati i potenziali effetti sulla qualità (in termini di precisione ed esattezza) del risultato delle analisi, soprattutto quando l'informazione sia fondamentale per il processo decisionale clinico. Ciò deve estendersi anche alla valutazione degli indici di siero e dell'effetto del nuovo dispositivo su analiti notoriamente poco stabili. Per i nuovi

fornitori dovrebbero essere prodotte prove in merito alla possibilità di mantenere un volume di produzione che soddisfi tutti i clienti aggiudicatari.

In aggiunta agli obblighi del fornitore, il WG-PRE ha però convenuto di emanare specifiche raccomandazioni affinché il laboratorio possa eseguire una verifica locale di ogni nuovo sistema di prelievo (provette e dispositivi di controllo), analizzando il potenziale "bias" e l'imprecisione dei risultati degli esami, confrontandoli con il materiale precedentemente in uso (provette e dispositivi di confronto), al fine di verificare che le declaratorie del produttore siano conformi ai risultati ottenuti (6). Questa raccomandazione deriva dall'indiscutibile importanza del dispositivo di prelievo nel garantire la qualità degli esami *in vitro*, compresi quelli di biologia molecolare (11-16).

I costi necessari per la verifica locale (descritta in dettaglio nelle parti seguenti di questo documento) dovrebbero essere a carico dei produttori che partecipano alla gara d'appalto. E' quindi auspicabile che i dettagli relativi alla procedura di verifica locale siano compresi nel disciplinare di gara, il quale deve anche prevedere che i produttori forniscano al laboratorio un numero di sistemi di prelievo necessari alla verifica e rimborsino il costo dei reagenti utilizzati per la verifica. In accordo alle raccomandazioni del CLSI (5), i dettagli relativi alla verifica dei nuovi dispositivi, soprattutto quando sia richiesto il prelievo di materiale biologico aggiuntivo, dovrebbero essere preliminarmente approvati dal comitato etico o quanto meno dalla direzione dell'ente o dell'azienda titolare dell'appalto di gara. Infine, elemento non trascurabile, la commissione aggiudicatrice dovrebbe sempre comprendere almeno un professionista di medicina di laboratorio tra i suoi componenti (Tabella 1).

## VERIFICA DEI REQUISITI DICHIARATI

Di seguito si propone un protocollo di consenso e i relativi indicatori (tecnici e clinici), che possono essere utilizzati per la verifica dei nuovi sistemi di prelievo (provette e dispositivi di controllo) da confrontarsi con quelli attualmente in uso (provette e dispositivi di confronto).

### Verifica tecnica dei sistemi di prelievo di sangue

La verifica tecnica locale (a carico dell'utilizzatore) dei sistemi di prelievo dovrebbe essere volta a verificare se le dichiarazioni del produttore in merito a struttura, assemblaggio, funzionalità, adsorbimento di analiti da parte del gel, aggregazione di elementi figurati e sicurezza dei nuovi sistemi di prelievo (controllo) corrispondano a quanto dichiarato. La numerosità campionaria dovrebbe comprendere non meno di 240 prelievi in 240 soggetti diversi, da suddividersi in 120 sistemi di prelievo di controllo e 120 di confronto, come raccomandato dalla linea guida CLSI GP34-A, al fine di soddisfare i requisiti minimi di affidabilità (5). In alternativa, è possibile procedere al prelievo nel medesimo soggetto di due provette dei due differenti fornitori (una provetta di controllo e una di confronto). Questa procedura non appare tuttavia strettamente necessaria per la verifica tecnica del dispositivo. I pazienti con accesso venoso difficile dovrebbero essere esclusi, in quanto i risultati potrebbero inficiare il confronto. Per ogni esperimento che coinvolga pazienti è necessario ottenere un consenso informato e regolare approvazione del comitato etico dell'ente.

Per la verifica tecnica, si raccomanda la valutazione delle seguenti informazioni:

#### Tabella 1

##### Requisiti essenziali per l'acquisizione di sistemi di prelievo di sangue

1. I componenti del sistema di prelievo (ad es., ago di sicurezza, ago a farfalla, camicia e provetta) devono essere prodotti dallo stesso fabbricante. In alternativa, la combinazione/integrazione di parti prodotte da produttori diversi dovrebbero essere convalidate da organismi di regolamentazione accreditati.
2. I produttori devono produrre dati oggettivi a supporto delle prestazioni dei loro prodotti.
3. I produttori devono dimostrare la facilità d'uso, la qualità della matrice biologica ottenuta (ad es., siero o plasma) e il rischio associato all'uso dei loro prodotti.
4. I produttori dovrebbero fornire informazioni accurate in merito a eventuali malfunzionamenti del prodotto (ad es., il numero di anomalie riscontrate per 10.000 provette utilizzate) e le ragioni dei malfunzionamenti.
5. I produttori dei nuovi dispositivi devono fornire documentazione atta a dimostrare la reale capacità di produrre un numero sufficiente di sistemi di prelievo per il periodo della durata della gara e quantomeno non inferiore a due anni.
6. Il costo relativo al numero di sistemi di prelievo e dei reagenti necessari alla verifica locale dei nuovi dispositivi deve essere a carico dei produttori che partecipano alla gara e questo deve essere esplicitato nel capitolato.
7. E' necessario che il processo di verifica locale dei nuovi dispositivi sia approvato dal comitato etico e/o dalla direzione dell'ente o dell'azienda.
8. La commissione per una gara d'appalto per i dispositivi di prelievo deve sempre comprendere almeno un professionista di medicina di laboratorio.
9. Verifiche *ex-post* devono essere previste nei capitolati per la verifica e la documentazione di incidenti e/o malfunzionamenti, avendo a disposizione grandi numeri di unità di prodotto utilizzato.

1. provette con difetti fisici di produzione (calcolo percentuale);
2. provette che abbiano perso completamente il vuoto o con parziale perdita del vuoto (calcolo percentuale);
3. provette che non si integrano perfettamente con il dispositivo di prelievo (calcolo percentuale);
4. provette che non siano correttamente riempite dopo il prelievo (in genere si suggerisce di utilizzare come riferimento un riempimento  $\pm 10\%$  rispetto al volume di riempimento nominale; calcolo percentuale) (17);
5. perdita di additivo dal tappo (calcolo percentuale);
6. contaminazione delle superfici esterne della provetta con sangue alla fine del prelievo (calcolo percentuale);
7. problemi inerenti i tappi (allentamenti, perdite, contaminazioni) durante le fasi di manipolazione dei campioni;
8. numero di campioni con grado significativo di emolisi (emoglobina libera  $>0,5$  g/L), da verificare secondo la prassi locale (analisi visiva o misurazione dell'indice di emolisi; calcolo percentuale);
9. numero di campioni coagulati per provette contenenti EDTA e citrato di sodio (calcolare la percentuale di campioni coagulati per ogni tipo di provetta);
10. provette rotte in centrifuga o spargimento di sangue durante la centrifugazione eseguita seguendo le indicazioni del produttore (calcolo percentuale);
11. collocamento inappropriato del gel separatore dopo la centrifugazione eseguita seguendo le indicazioni del produttore (calcola percentuale);
12. provette di siero con coagulazione incompleta dopo centrifugazione eseguita seguendo le indicazioni del produttore (calcolo percentuale).

Per il calcolo della variazione di prestazione consentita utilizzando i dispositivi di controllo rispetto ai dispositivi di confronto, si suggerisce di calcolare la percentuale di ciascun indicatore nelle 120 provette raccolte per ciascuno dei due differenti dispositivi, secondo la formula riportata nella Tabella 2. Quando la differenza tra le provette di controllo e confronto supera il criterio di accettabilità definito consensualmente pari a 1%, si presume che le provette di controllo non abbiano superato il processo di verifica. È importante rilevare che la direttiva comunitaria 93/42/CEE definisce che qualsiasi strumento, apparecchio, impianto, sostanza o altro prodotto, utilizzato da solo o in combinazione, che sia destinato dal produttore a essere impiegato su esseri umani a fini di diagnosi, prevenzione, controllo, terapia o palliazione, deve essere considerato un dispositivo medico (18). Pertanto, oltre a informare i produttori dei sistemi di prelievo in merito a potenziali problemi emersi durante il processo di verifica, i problemi relativi a sicurezza e/o qualità dei dispositivi dovrebbero essere segnalati anche agli organismi di controllo.

I sistemi di prelievo di sangue possono essere valutati anche con tecniche di analisi del rischio, come la "failure mode and effects analysis" (FMEA). Questa tecnica è stata originariamente sviluppata alla fine degli anni '50 per studiare i problemi che emergevano dai malfunzionamenti dei sistemi militari. Tuttavia,

l'approccio FMEA può essere utilizzato anche per l'identificazione di difetti sistemici dei sistemi di prelievo, delle cause e delle conseguenze, oltre che per registrare le informazioni in specifici moduli FMEA (19). Alcune esperienze nell'ambito della fase preanalitica, comprendente quindi anche il prelievo di sangue, sono già state pubblicate (20). Rimane comunque il fatto che un'analisi FMEA è difficilmente alla portata di tutti i laboratori clinici e può quindi essere intrapresa in valutazioni più estese, come ad esempio nell'ambito di studi multicentrici.

### Verifica clinica dei sistemi di prelievo di sangue

La verifica clinica (da parte dell'utilizzatore) dei sistemi per il prelievo di sangue deve essere intesa come verifica del fatto che i nuovi dispositivi possano essere fonte di errore nei risultati di esami eseguiti utilizzando strumenti e reagenti in uso localmente. La verifica di nuovi dispositivi prima dell'introduzione in routine dovrebbe quindi comprendere un'analisi statistica dei risultati delle analisi di laboratorio ottenute confrontando i nuovi sistemi di prelievo (provette e dispositivi di controllo) e quelli precedenti (provette e dispositivi di confronto). La dimensione campionaria dovrebbe basarsi su un numero compreso tra 20 (minimo) e 100 prelievi consecutivi (maggiore è il numero, migliore è la valutazione), utilizzando in

**Tabella 2**

*Criteri di accettabilità per la verifica tecnica di nuovi sistemi di prelievo*

Elemento	Differenza accettabile <sup>a</sup>
Sistemi di prelievo con difetti fisici di produzione	<1%
Provette senza sottovuoto e con perdita parziale del vuoto	<1%
Provette che non si integrano perfettamente con il dispositivo di prelievo	<1%
Provette con riempimento errato ( $\pm 10\%$ rispetto al riempimento nominale)	<1%
Provette con perdita di additivo dal tappo	<1%
Contaminazione esterna con sangue del sistema di prelievo	<1%
Campioni emolizzati	<1% <sup>b</sup>
Campioni coagulati:	
Provette con EDTA	<1%
Provette con sodio citrato	<1%
Provette rotte in centrifuga o con spargimento di sangue dopo centrifugazione	<1%
Inappropriato posizionamento del gel separatore	<1%
Provette di siero con coagulazione incompleta	<1%

<sup>a</sup>  $[\text{numero di provette (o sistemi) di confronto}/120] * 100 - [\text{numero di provette (o sistemi) di controllo}/120] * 100$ .

<sup>b</sup> Quando possono essere escluse cause non riferibili direttamente alla provetta (ad es., imputabili all'ago, prelevatore, trasporto del campione, tipologia del paziente).



parallelo i due dispositivi, in un ampio intervallo di misurazione analitica del misurando. In sintesi, per ogni paziente deve essere prelevata una provetta di controllo e una di confronto. Per la verifica clinica si suggerisce di analizzare contestualmente in entrambe le provette (vecchia e nuova) tutti i parametri di laboratorio per i quali le suddette provette saranno utilizzate. Ove disponibile, sarebbe anche auspicabile valutare il dispositivo utilizzando più strumenti per differenti tecniche analitiche e, infine, si dovrebbe anche valutare la variabilità delle provette di controllo, valutando la variabilità intralotto e quella tra differenti lotti, secondo quanto riportato nello standard CLSI GP34-A (5).

Per il calcolo dello scostamento massimo consentito, si raccomanda di analizzare i risultati ottenuti con i due diversi dispositivi mediante regressione di Passing e Bablock e l'analisi grafica con metodo di Band e Altman, utilizzando i dati ottenuti utilizzando i sistemi di prelievo di controllo come riferimento. Quando la regressione non è accettabile secondo criteri definiti localmente e il "bias" percentuale medio tra i due sistemi di prelievo è superiore alle specifiche di qualità desiderabili, si suggerisce alternativamente che a) sia mantenuto in uso il precedente sistema di prelievo, oppure b) il laboratorio utilizzi le nuove provette, ma modifichi gli intervalli di riferimento locali per i parametri per i quali esista una differenza significativa tra vecchie e nuove provette. Le specifiche di qualità da utilizzare per il confronto tra i dati ottenuti con i dispositivi vecchi e nuovi possono essere dedotte secondo quanto indicato nel documento pubblicato dopo la conferenza strategica della EFLM nel 2014 (21).

A prescindere dalla verifica locale dei dispositivi, può essere opportuno prevedere un sistema di monitoraggio/verifica *ex-post*, in fase di fornitura, al fine di documentare incidenti e/o malfunzionamenti avendo a disposizione grandi numeri di unità di prodotto utilizzato e possibilmente confrontando le esperienze di più centri.

## CONCLUSIONI

La validazione di nuove attrezzature di laboratorio, di metodi e di dispositivi IVD da parte dei produttori e degli utilizzatori è un requisito indispensabile per l'accreditamento dei laboratori clinici. Il mancato rispetto delle norme essenziali di fabbricazione o della "best practice" in laboratorio può infatti generare conseguenze negative sulla sicurezza degli operatori o dei pazienti. Esiste oggi chiara evidenza che l'implementazione di nuovi dispositivi di prelievo, comprese quindi le provette di sangue, può comportare sostanziali variazioni nelle pratiche in uso presso i laboratori e influenzare il risultato finale della determinazione di alcuni analiti. La scelta e l'acquisizione dei sistemi di prelievo devono quindi essere considerate aspetti critici per garantire la qualità, la sicurezza e l'efficienza della fase preanalitica e, contestualmente, di tutto il processo diagnostico. E' ragionevole supporre che l'importanza della fase preanalitica, e quindi anche dei dispositivi utilizzati per la raccolta dei campioni biologici, assumerà rilevanza

sempre maggiore con l'introduzione di nuovi marcatori molecolari nella pratica clinica, poiché essi appaiono particolarmente vulnerabili ai problemi preanalitici (22-24, 26).

Il documento CLSI GP34-A è uno strumento utile per verificare la qualità dei sistemi per il prelievo venoso e capillare da parte dei produttori (5). Nondimeno, in questo documento esistono pochi riferimenti per valutare il reale impatto che nuovi dispositivi di prelievo sulla qualità dei risultati e sulla sicurezza di pazienti o operatori (27). Poiché è virtualmente impossibile che i produttori di dispositivi di prelievo adottino pratiche specifiche per stabilire l'impatto dei materiali da loro prodotti su tutti gli strumenti e tutti i reagenti esistenti in commercio, il Gruppo di Studio sulla Variabilità extra-analitica ha redatto il presente documento adattando il precedente documento della EFLM, al fine di supportare con criteri oggettivi i professionisti di laboratorio nella programmazione di gare per dispositivi di prelievo e/o nella verifica locale degli stessi prima dell'utilizzo in routine.

## CONFLITTO DI INTERESSI

Nessuno.

## BIBLIOGRAFIA

1. Lippi G, Banfi G, Church S, et al. Preanalytical quality improvement. In pursuit of harmony, on behalf of European Federation for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Working group for Preanalytical Phase (WG-PRE). *Clin Chem Lab Med* 2015;53:357-70.
2. Simundic AM, Lippi G. Preanalytical phase - a continuous challenge for laboratory professionals. *Biochem Med (Zagreb)* 2012;22:145-9.
3. Simundic AM, Cornes MP, Grankvist K, et al. Colour coding for blood collection tube closures - a call for harmonisation. *Clin Chem Lab Med* 2015;53:371-6.
4. Stankovic AK, Silvestri J, Mails M, et al. Total quality in laboratory diagnostics: the role of commercial companies. *Biochem Med* 2010;20:207-14.
5. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Validation and verification of tubes for venous and capillary blood specimen collection; Approved guideline. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2010.
6. Lippi G, Cornes MP, Grankvist K et al.; Working Group for Preanalytical Phase (WG-PRE); European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM). EFLM WG-Preanalytical phase opinion paper: local validation of blood collection tubes in clinical laboratories. *Clin Chem Lab Med* 2016;54:755-60.
7. International Organization for Standardization. Quality management systems - Fundamentals and vocabulary. ISO 9000:2005. Geneva, Switzerland: ISO, 2005.
8. Favalaro EJ, Plebani M, Lippi G. Regulation of in vitro diagnostics (IVDs) for use in clinical diagnostic laboratories: towards the light or dark in clinical laboratory testing? *Clin Chem Lab Med* 2011;49:1965-73.
9. Plebani M, Caputo M, Giavarina D, et al. Note metodologiche sull'acquisizione e sull'uso dei sistemi chiusi sottovuoto per il prelievo, il trattamento e la

- conservazione dei campioni ematici venosi destinati alla diagnostica di laboratorio. *Biochim Clin* 2013;37:303-11.
10. <http://www.ich.org/home.html>
  11. Lima-Oliveira G, Lippi G, Salvagno GL, et al. Preanalytical management: serum vacuum tubes validation for routine clinical chemistry. *Biochem Med (Zagreb)* 2012;22:180-6.
  12. Lima-Oliveira G, Lippi G, Salvagno GL, et al. Sodium citrate vacuum tubes validation: preventing preanalytical variability in routine coagulation testing. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2013;24:252-5.
  13. Lima-Oliveira G, Lippi G, Salvagno GL, et al. K(3)EDTA vacuum tubes validation for routine hematological testing. *ISRN Hematol* 2012;2012:875357.
  14. Zungun C, Yilmaz FM, Boru EG, et al. Comparison of Improvacuter™ tubes with BD Vacutainer™ tubes for various hormones in the aspects of stability and influence of gel separators. *Clin Chem Lab Med* 2015;53:231-8.
  15. Häntzsch M, Tolios A, Beutner F, et al. Comparison of whole blood RNA preservation tubes and novel generation RNA extraction kits for analysis of mRNA and miRNA profiles. *PLoS One* 2014;9:e113298.
  16. Zhang H, Korenková V, Sjöback R, et al. Biomarkers for monitoring pre-analytical quality variation of mRNA in blood samples. *PLoS One* 2014;9:e111644.
  17. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Tubes and additives for venous and capillary blood specimen collection; Approved standard - 6<sup>th</sup> ed. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2010.
  18. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:31993L0042&from=it>
  19. Plebani M, Lippi G. Closing the brain-to-brain loop in laboratory testing. *Clin Chem Lab Med* 2011;49:1131-3.
  20. Jiang Y, Jiang H, Ding S, et al. Application of failure mode and effects analysis in a clinical chemistry laboratory. *Clin Chim Acta* 2015 25;448:80-5.
  21. Sandberg S, Fraser CG, Horvath AR, et al. Defining analytical performance specifications: Consensus Statement from the 1<sup>st</sup> Strategic Conference of the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Clin Chem Lab Med* 2015;53:833-5.
  22. Yao NA. Health services and policy research in translational medicine. *Ann Transl Med* 2014;2:72.
  23. Lippi G, Plebani M. Personalized medicine: moving from simple theory to daily practice. *Clin Chem Lab Med* 2015;53:959-60.
  24. Tuck MK, Chan DW, Chia D, et al. Standard operating procedures for serum and plasma collection: early detection research network consensus statement standard operating procedure integration working group. *J Proteome Res* 2009;8:113-7.
  25. El Messaoudi S, Rolet F, Mouliere F, et al. Circulating cell free DNA: Preanalytical considerations. *Clin Chim Acta* 2013;424:222-30.
  26. Channavajjhala SK, Rossato M, Morandini F, et al. Optimizing the purification and analysis of miRNAs from urinary exosomes. *Clin Chem Lab Med* 2014;52:345-54.
  27. Bowen RA, Remaley AT. Interferences from blood collection tube components on clinical chemistry assays. *Biochem Med (Zagreb)* 2014;24:31-44.