

Federazione dei centri di sorveglianza anticoagulati (FCSA), rapporto dei primi dieci anni di attività del programma per la valutazione esterna di qualità (VEQ) dei laboratori dei centri federati

A. Tripodi, V. Chantarangkul

per conto del Comitato Direttivo della FCSA*

Centro Emofilia e Trombosi Angelo Bianchi Bonomi

Dipartimento di Medicina Interna, Università e IRCCS Ospedale Maggiore, Milano

Riassunto: Oggetto del rapporto è il programma di valutazione esterna di qualità del tempo di protrombina nel controllo di laboratorio della terapia anticoagulante orale. Agli esercizi *tradizionali* con invio di plasmi a titolo ignoto e successiva analisi statistica dei risultati, si affiancano periodicamente degli esercizi *speciali*, che mirano a studiare sul campo alcuni problemi di interesse generale per la standardizzazione. Nel corso degli ultimi anni sono stati eseguiti più di venti esercizi *tradizionali*. In generale, la variabilità interlaboratorio è soddisfacente, con coefficienti di variazione attorno al 10%. Ulteriori miglioramenti potranno venire da una sempre migliore calibrazione dei sistemi di misura. Negli esercizi *speciali*, organizzati nel corso di questi anni, sono stati studiati problemi di interesse per i programmi di standardizzazione metodologica inerenti al controllo di laboratorio della terapia anticoagulante orale. Fra questi vanno ricordati il problema dell'influenza del coagulometro sull'ISI delle tromboplastine, unitamente alle possibilità presenti e future di porvi rimedio e l'influenza che i fattori non vitamina K dipendenti (principalmente il fattore V) possono avere sui livelli di INR.

Introduzione

Il programma di Valutazione Esterna di Qualità (VEQ) organizzato dalla Federazione dei Centri di Sorveglianza Anticoagulati (FCSA) riguarda il tempo di protrombina (PT) con risultati espressi in rapporto internazionale normalizzato (INR). Più specificamente si prefigge i seguenti obiettivi:

- (i) Fornire a ciascun centro federato un riferimento col quale comparare i propri risultati.
- (ii) Valutare la performance dei centri federati
- (iii) Valutare la performance dei sistemi di misura
- (iv) Ricavare informazioni utili per futuri programmi di standardizzazione
- (v) Studiare problemi particolari di interesse per la standardizzazione del monitoraggio dei pazienti in terapia anticoagulante.

Gli scopi vengono raggiunti mediante l'organizzazione di esercizi collaborativi di due tipi. Il primo riguarda gli esercizi *tradizionali*, che prevedono la determinazione dell'INR su plasmi test e l'invio dei

risultati agli organizzatori per l'elaborazione. Il secondo riguarda esercizi *speciali* organizzati *ad hoc* per studiare problemi di particolare interesse.

Sono passati ormai più di dieci anni dalla sua istituzione e riteniamo sia opportuno tentare un bilancio dell'attività finora svolta. Nei prossimi paragrafi di questo articolo i lettori troveranno un compendio degli esercizi *speciali* eseguiti negli ultimi anni e delle conseguenze che questi esercizi hanno avuto sui programmi di standardizzazione della FCSA. Riassumeremo anche lo stato dell'arte della performance dei centri e le modifiche intervenute nel corso degli anni così come rilevato dagli esercizi *tradizionali*.

Disegno del Programma

Partecipazione. Lo statuto della FCSA (1) prevede che ogni centro federato debba partecipare obbliga-

*Comitato Direttivo FCSA:

V. Pengo, Padova (presidente); A.G. Dettori, Parma (presidente onorario); C. Manotti, Parma (vice presidente); A. Tripodi, Milano (vice presidente); F. Baudo, Milano; M. Berrettini, Orvieto; N. Ciavarella, Bari; G. Finazzi, Bergamo; F. Marongiu, Cagliari; M. Moia, Milano; G. Palareti, Bologna; D. Prisco, Firenze; S. Testa, Cremona; A. Tosetto, Vicenza.

toriamente al programma VEQ con continuità. Il regolamento attuativo della VEQ prevede che il centro inadempiente (che non invia risultati) per più di due esercizi consecutivi possa essere depennato dall'elenco ufficiale dei centri.

Parametri. I parametri considerati sono per il momento il PT con risultato espresso in INR, ma potrebbero essere inclusi anche altri che dovessero emergere nello scenario futuro della terapia anticoagulante e antitrombotica.

Periodicità. La cadenza prevista è di tre esercizi/anno, anche se in passato per motivi tecnici non è sempre stato possibile mantenere la cadenza prefissata.

Materiale di controllo. I plasmi test sono di regola liofilizzati da pazienti in terapia anticoagulante orale stabilizzata, che il fornitore ufficiale del programma (Hemoliance, Milano, fino al 1999 e successivamente Instrumentation Laboratory, Milano) prepara in proprio, o reperisce sul mercato (UK Reference Laboratory, Manchester, UK) secondo le specifiche fornite dalla FCSA. È questo un punto di forza degli esercizi in quanto la performance dei centri e sistemi viene valutata con materiale di controllo molto simile a quello dei pazienti sottoposti a monitoraggio della terapia. Occasionalmente e per alcuni esercizi *speciali* possono essere inviati anche plasmi impoveriti (artificialmente) dei fattori del complesso protrombinico. Il numero minimo dei plasmi per ogni esercizio è di tre (uno normale e due a diverso livello di anticoagulazione), ma può variare a seconda degli scopi di ciascun esercizio.

Spedizione. Prima di ogni esercizio gli organizzatori forniscono agli addetti al supporto tecnico (Hemoliance, fino al 1999 e successivamente Instrumentation Laboratory) la lista aggiornata dei centri federati ai quali viene recapitata mediante corriere espresso la confezione contenente il materiale necessario all'esecuzione dell'esercizio, istruzioni dettagliate sulla ricostituzione e uso del materiale di controllo (ed eventuali reagenti comuni), una (ove necessario) lettera di presentazione dell'esercizio e un foglio raccolto dati.

Raccolta dati. Alla scadenza fissata (in genere tre settimane dal ricevimento) il centro trasmette mediante invio postale il foglio raccolto dati debitamente compilato in ogni sua parte (risultati, reagenti e strumenti usati per la misura e quant'altro fosse richiesto) al centro raccolta che trasmette poi le buste chiuse ai responsabili del programma per l'analisi dei dati. È attualmente allo studio la procedura di invio dei dati per via telematica.

Confidenzialità. I dati che emergono dalla valutazione statistica, sia generale che per singolo centro sono valutati esclusivamente dalla FCSA nelle persone dei responsabili preposti (AT e VC) e/o del Comitato Direttivo. È ammessa la pubblicazione dei dati generali a stampa, o mediante presentazione a convegni nazionali e internazionali senza mai identificare i singoli laboratori partecipanti. Le informa-

zioni relative alla performance dei singoli centri (v. oltre) sono inviate esclusivamente in busta chiusa indirizzata al referente di laboratorio indicato dal centro, o in alternativa al referente del centro per i rapporti con l'FCSA.

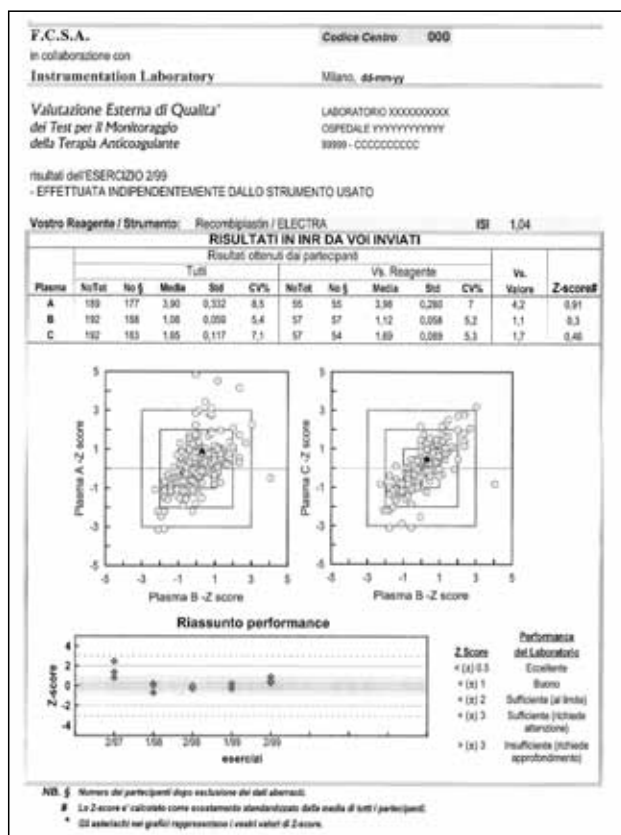
Analisi dei risultati. Gli organizzatori del programma provvedono direttamente all'immissione dei dati nel programma informatico sviluppato *ad hoc* per l'analisi statistica. L'analisi prevede il seguente iter:

- (i) Calcolo delle statistiche descrittive: numero dei partecipanti, media (di consenso), deviazione standard (SD) e coefficiente di variazione (CV) per ciascun plasma.
- (ii) Eliminazione dei dati aberranti mediante un programma computerizzato secondo Reijnierse et al. (2).
- (iii) Ricalcolo delle statistiche descrittive per tutti i partecipanti e subanalisi anche per gruppi omogenei di partecipanti a seconda del reagente impiegato.
- (iv) Calcolo dello z-score (scostamento standardizzato dalla media di consenso) di ciascun partecipante, definito come segue:
(Valore osservato - Valore di consenso)/SD
- (v) Preparazione dei diagrammi di Youden (plasma normale sull'asse orizzontale, plasma anticoagulato sull'asse verticale).
- (vi) Preparazione del grafico riassuntivo della performance (z-score) nei precedenti esercizi per ogni singolo partecipante.

Tabulato di risposta. La Figura 1 mostra un esempio tipico di tabulato inviato a ciascun partecipante. Esso è congegnato in maniera tale da contenere la maggior parte delle informazioni di interesse (vedi sopra) per il singolo centro in una pagina unica. Ulteriori informazioni che riguardano aspetti particolari del programma o la performance più generale di tutti i partecipanti o di gruppi omogenei e quant'altro gli organizzatori dovessero ritenere di interesse generale, sono di norma comunicati ai partecipanti mediante lettera circolare, verbalmente in occasione del convegno annuale FCSA, o mediante pubblicazione dei risultati su riviste scientifiche di settore.

Azioni successive alla VEQ. Il programma è nato come strumento educativo e non prevede al momento alcuna azione nei riguardi dei centri con scarsa performance. I partecipanti, quando lo ritengono opportuno, si rivolgono agli organizzatori sottoponendo i loro problemi e ricevono i consigli del caso. La situazione potrebbe però cambiare nel momento in cui si dovesse, a seguito di nuove normative atte a regolare il settore specifico della sorveglianza della terapia, utilizzare la performance rilevata a seguito della VEQ come uno dei parametri utili per l'accreditamento dei centri. In quel caso bisognerà disegnare interventi strutturati con grado di incisività crescente e che dovrà tener conto della performance raggiunta in ciascun esercizio, ma anche e soprattutto della performance nel tempo.

Figura 1: Esempio di Tabulato di risposta inviato ai partecipanti agli esercizi VEQ-FCSA.



Considerazioni sui risultati

Esercizi speciali

Il primo di questi risale al 1992 (3). In quel caso i dati della VEQ-FCSA sono stati utilizzati per studiare un problema allora emergente e che riguardava l'influenza che i coagulometri hanno sul sistema International Sensitivity Index (ISI)-INR. Come si sa l'ISI, non è una costante per ogni tromboplastina, ma dipende piuttosto dalla combinazione strumento/tromboplastina. I dati raccolti nell'esercizio VEQ avevano dimostrato come due gruppi di partecipanti, scelti fra quelli più numerosi che utilizzavano due diversi coagulometri del commercio, ma in combinazione con la stessa tromboplastina, misuravano valori di INR meglio comparabili quando usavano un ISI specifico, determinato *ad hoc* per ciascuno dei due strumenti. La variabilità dei risultati era maggiore quando l'INR veniva misurato utilizzando un ISI determinato con tecnica manuale. Le conclusioni dell'esercizio servirono da stimolo alle case di reagenti a produrre valori di ISI delle loro tromboplastine specifici per gli strumenti e agli organizzatori della VEQ ad impegnarsi più attivamente nella ricerca di sistemi alternativi di calibrazione locale dei sistemi (v. oltre).

Il secondo esercizio fu eseguito nel 1995 (4) ed ebbe come scopo la valutazione dell'effetto del fattore V sul valore dell'INR. Avevamo osservato occasional-

mente in un precedente esercizio *tradizionale* che l'INR variava al variare dell'ISI delle tromboplastine usate dai partecipanti. Nel ricercare la causa avevamo osservato che il plasma usato nell'esercizio in questione aveva livelli di fattore V inferiori ai limiti della norma. Uno studio più approfondito permise di attribuire le ragioni della dipendenza dell'INR dall'ISI proprio alla carenza di fattore V nel plasma usato per l'esercizio (4). Il fattore V, come si sa, non dipende dalla vitamina K e dovrebbe essere normale in corso di terapia anticoagulante. Tuttavia, esso è in grado di influenzare il PT e poichè il calcolo dell'ISI non tiene conto delle sue variazioni, si poteva ipotizzare che in pazienti con livelli di fattore V al di sotto della norma, l'INR potesse essere in generale sovrastimato ed in particolare dipendere dal reagente impiegato. È infatti prevedibile che reagenti diversi abbiano una diversa sensibilità al fattore V. La questione ha una qualche rilevanza pratica, almeno per due motivi. Primo, i livelli di fattore V, che dovrebbero essere normali nel paziente anticoagulato, potrebbero occasionalmente essere ridotti per patologia concomitante, o per scarsa cura nella conservazione del campione (il V è tra i fattori più labili). In ambedue i casi la misura dell'INR sarebbe influenzata. Secondo, i plasmi liofilizzati usati nei programmi di VEQ, o per la calibrazione locale dei sistemi, potrebbero essere parzialmente carenti di fattore V come conseguenza della liofilizzazione. I risultati della VEQ, o della calibrazione locale sarebbero prevedibilmente influenzati da questa circostanza.

Il nostro studio ha dimostrato per la prima volta come livelli di fattore V inferiori al 60% siano effettivamente in grado di influenzare i livelli di INR. A seguito dello studio, è diventata prassi comune controllare i livelli di fattore V nei plasmi liofilizzati usati nella misurazione dell'INR.

Un terzo studio è stato eseguito nel 1999 (5). Riguarda l'esperienza italiana con l'uso dei plasmi liofilizzati certificati per la calibrazione locale dei sistemi. Come già precedentemente ricordato, il problema dell'influenza dei coagulometri sul valore di ISI delle tromboplastine può essere risolto sia usando il valore di ISI specifico per lo strumento, sia immaginando un sistema di calibrazione locale. Il primo è il metodo più sicuro, anche se scarsamente praticabile su larga scala, perchè prevede una calibrazione centralizzata (a cura del fornitore) della tromboplastina sullo strumento che verrà poi usato in periferia. Alcune fra le aziende leader hanno scelto di individuare le combinazioni prevalenti di utilizzo dei loro prodotti e forniscono l'ISI specifico per le loro tromboplastine. Le condizioni del mercato (almeno nei paesi occidentali), sempre più portate ad un utilizzo di sistemi di misura omogenei (reagente e strumento appartenente allo stesso fornitore), piuttosto che a combinazioni ibride, favoriscono questa soluzione del problema. Tuttavia, è evidente come il numero teorico delle possibili combinazioni

strumento/reagente sia tale da rendere difficoltoso questo modo di procedere, soprattutto nei paesi emergenti.

L'alternativa è costituita dal sistema di calibrazione locale, che prevede l'impiego di un ridotto numero di plasmi liofilizzati certificati per valore di PT o INR, mediante uno degli standard internazionali di tromboplastina. Tali plasmi potrebbero essere usati perifericamente dai singoli centri per determinare l'ISI del proprio sistema di misura con il quale convertire poi i valori di PT in INR, o più semplicemente per costruire una curva di taratura (INR certificato *versus* PT con il sistema locale) sulla quale estrapolare l'INR dal valore del PT. I vantaggi portati da questi sistemi di calibrazione semplificati sono di tutta evidenza e i risultati finora conseguiti sono abbastanza promettenti, ma non bisogna sottovalutare i problemi che questi sistemi comportano e che dovranno essere risolti nei prossimi anni, prima di un loro utilizzo generalizzato. Lo studio VEQ-FCSA, eseguito in collaborazione con il programma VEQ del Sottocomitato Emostasi del Comitato Italiano per la Standardizzazione dei Metodi in Ematologia e Laboratorio (CISMEL) ha contribuito ai progressi fatti nel settore dimostrando da un lato come l'uso dei plasmi calibranti possa migliorare la comparabilità (per altro già buona) dei risultati della VEQ italiana e dall'altro evidenziando alcuni dei problemi che dovranno essere avviati a soluzione (5).

Esercizi tradizionali

Partecipazione. La Figura 2 riassume i dati di partecipazione agli esercizi a partire dal 1990 e fino al secondo esercizio del 1999. Il numero totale dei centri federati è cresciuto da circa 40 fino a 220. L'incremento maggiore è avvenuto a partire dal 1996. Il numero di partecipanti che hanno inviato ri-

Figura 2: Riassunto dei dati sulla partecipazione agli esercizi.

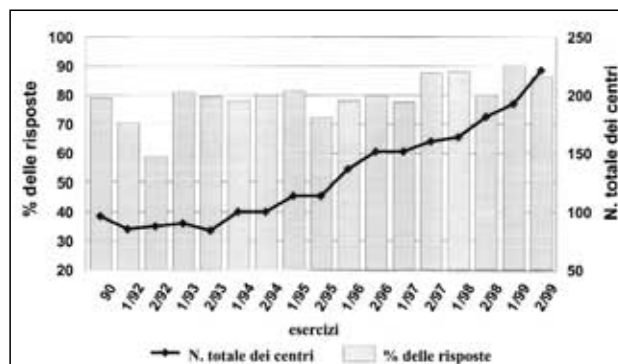
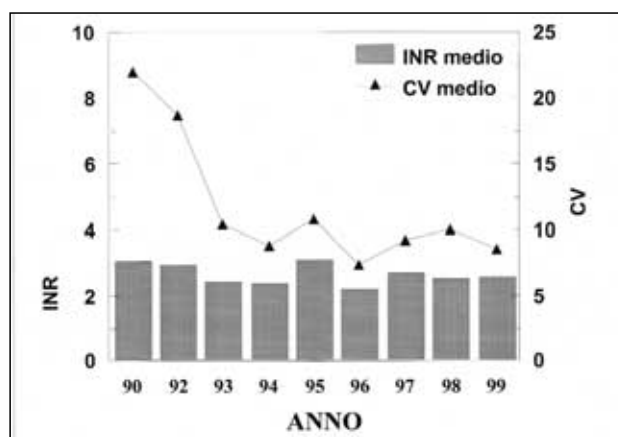


Figura 3: Riassunto della variabilità interlaboratorio dell'INR in diversi esercizi.



sposte non ha mai superato il 90%, restando in media attorno all'80%. Per essere un esercizio obbligatorio la percentuale di coloro i quali mandano risultati non è eccezionalmente alta. Le ragioni sono per lo più da ricercare nei mancati recapiti del materiale. Nella maggior parte dei casi il materiale viene consegnato presso la farmacia dell'ospedale che poi omette di consegnarlo al referente di laboratorio, o

Tabella I. Tromboplastine commerciali usate nei centri partecipanti alla VEQ-FCSA. La percentuale d'uso è relativa all'esercizio II/99. * Tromboplastina "combinata"

Tromboplastine	Origine		Numero (%)
Recombiplastin	Umana	Ricombinante umana	55 (29.1%)
Innovin		Ricombinante umana	20 (10.6%)
Thromborel R		Ricombinante umana	1 (0.5%)
Thromborel S		Placenta umana	45 (23.8%)
PT Fib Recombinant	Coniglio	Ricombinante coniglio	1 (0.5%)
Excel-S		Cervello di coniglio	3 (1.6%)
Neoplastin plus		Cervello di coniglio	26 (13.8%)
PT HS plus		Cervello di coniglio	12 (6.4%)
Thromboplastin S		Cervello di coniglio	9 (4.8%)
PT HS		Cervello di coniglio	8 (4.2%)
Thromboplastin IS		Cervello di coniglio	2 (1.1%)
Isimat		Cervello di coniglio	1 (0.5%)
Manchester Reagent		Cervello di coniglio	1 (0.5%)
Hepatoquick*		Cervello di coniglio + plasma bovino adsorbito	1 (0.5%)
Pro-IL-complex*	Bovina	Cervello bovino + plasma bovino adsorbito	3 (1.6%)
Thrombotest*		Cervello bovino + plasma bovino adsorbito	1 (0.5%)
TOTALE			189 (100%)

lo consegna alla persona sbagliata, che non si cura di farlo arrivare alla persona giusta. C'è da dire, tuttavia, che la mancata partecipazione per lo stesso centro non avviene quasi mai per più di due esercizi consecutivi, così che pochissimi centri nel corso degli anni sono stati depennati dalla lista dei centri federati a causa della mancata partecipazione alla VEQ.

Tromboplastine adoperate. La distribuzione nell'uso dei reagenti è riportata nella Tabella I. Le tromboplastine più usate sono quelle di origine umana (ricombinanti e da placenta) che insieme costituiscono più del 60%. Le tromboplastine combinate (quelle addizionate di fibrinogeno e fattore V), un tempo più largamente usate, sono adesso poco rappresentate. Ciò è dovuto probabilmente al successo del sistema ISI/INR. Un tempo, quando la standardizzazione del PT non era adeguata, gli unici reagenti per i quali si aveva ragionevole conoscenza del corretto range terapeutico (espresso in percento di attività) erano i reagenti combinati che si giovavano dell'esperienza olandese, a quel tempo leader in Europa. Successivamente, l'avvento del sistema ISI/INR e gli studi clinici che ne sono seguiti e che hanno stabilito range terapeutici *universali* hanno determinato il progressivo abbandono delle tromboplastine combinate, che presentano lo svantaggio di avere tempi di coagulazione nettamente più lunghi di quelle delle tromboplastine non combinate e che quindi mal si adattano all'economia del laboratorio.

Variabilità globale dell'INR. I dati relativi alla variabilità dei risultati espressa come CV interlaboratorio, calcolato sui dati forniti dai partecipanti e indipendentemente dal sistema di misura usato sono riportati nella Figura 3. La media dell'INR dei plasmi test usati nei diversi esercizi varia da poco più di 2 a poco più di 3 e il CV medio varia da valori superiori al 20% nei primi due anni, che si attestano poi a valori attorno al 10% negli anni successivi. Le ragioni della scarsa comparabilità registrata nei primi due anni di attività è da ricercare in parte nella scarsa qualità dei plasmi test usati a quell'epoca (v. il problema del fattore V, sopra citato), ma anche nella scarsa standardizzazione dei sistemi usati nei primi anni '90, quando il problema dell'influenza dei coagulometri sull'ISI delle tromboplastine non era ancora sufficientemente apprezzato.

I livelli di CV attuali sono a nostro avviso abbastanza soddisfacenti ed in linea con quelli rilevati in altri paesi quali l'Olanda (van den Besselaar A.M.H.P., comunicazione personale, 1999) ed il Regno Unito (Preston F.E., comunicazione personale, 1999), soprattutto se si considera che sono calcolati indipendentemente dal sistema usato (tutti i reagenti e tutti gli strumenti). C'è, a nostro avviso, ancora un certo margine di miglioramento, ma bisogna considerare che il PT è pur sempre un test biologico e come tale soggetto ad una certa variabilità. Il limite minimo al quale arrivare è di difficile definizione, tuttavia, una

indicazione utile si può ricavare dall'analisi per sottogruppi che utilizzano lo stesso sistema. È questa la condizione ideale che riflette la vera variabilità del test. I gruppi più numerosi che utilizzano lo stesso reagente non hanno valori di CV inferiori al 5%. Si può quindi ritenere che lo zoccolo duro al di sotto del quale sia difficile scendere sia molto prossimo a questo valore.

Variabilità dell'INR per reagente. La distribuzione dell'INR scorporata per le classi di reagenti più rappresentati è riportata nella Figura 4 e si riferisce al secondo esercizio del 1999. Si può notare come alcuni dei reagenti tendano ad una sovrastima altri ad una sottostima relativa dell'INR. Le ragioni di questa variabilità, seppure difficili da rintracciare con certezza, dipendono molto probabilmente dalla scarsa accuratezza nella determinazione dell'ISI, ma anche del valore di MNPT (PT del controllo normale), necessari per il calcolo dell'INR. Per una migliore standardizzazione bisognerebbe che tutte le tromboplastine usate nei centri fossero calibrate seguendo lo stesso protocollo, così come suggerito dalla Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) con documento pubblicato nel 1999 (6). L'aderenza al protocollo non è nel nostro Paese regolamentata per legge e mancano i laboratori di riferimento che, come suggerito dal documento dell'OMS, potrebbero, se non calibrare tutte le tromboplastine usate nei centri, almeno suggerire alcune regole generali e vigilare sulla loro corretta applicazione. Il comportamento dei diversi reagenti nel corso degli anni è riportato nella Figura 5. Ogni valore di z-score rappresenta la media dei tre plasmi usati nell'esercizio ed è stato calcolato rispetto alla media generale dell'esercizio al quale si riferisce. Per alcuni dei reagenti si nota un andamento con distribuzione casuale; per altri c'è una tendenza alla sottostima o sovrastima costante nei diversi esercizi rispetto alla media generale.

Note Conclusive

In generale, l'esperienza di questa prima decade dimostra un crescente livello qualitativo nel controllo di laboratorio della terapia anticoagulante presso i centri per il monitoraggio aderenti alla FCSA. Tale livello è confermato dai risultati del recente studio collaborativo ISCOAT (7, 8), che ha dimostrato una bassa percentuale di eventi avversi (emorragie e tromboembolie) nelle popolazioni dei pazienti seguiti prospetticamente in alcuni dei centri aderenti alla FCSA. I meriti della buona performance vanno equamente divisi fra i soggetti principali:

- (i) I centri aderenti alla Federazione, che sono sempre più professionalmente impegnati a fornire un servizio adeguato all'importanza di una terapia salva-vita quale è la terapia anticoagulante orale.

Figura 4: Distribuzione dell'INR nei singoli centri, suddivisi per il reagente adoperato nell'esercizio II/99 e relativa ad un plasma con INR medio di 3.9. Nella figura sono riportati tutti i risultati inviati dai partecipanti (senza esclusione dei dati aberranti). Media, DS e z-score sono stati calcolati dopo eliminazione dei dati aberranti.

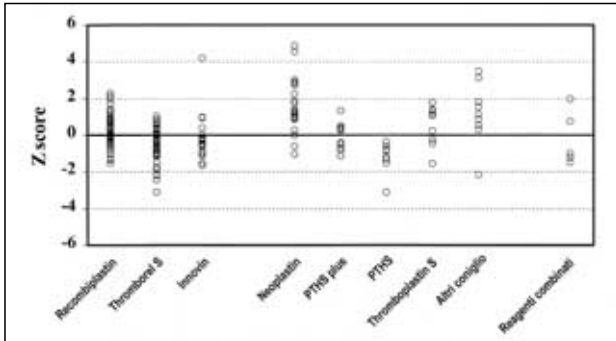
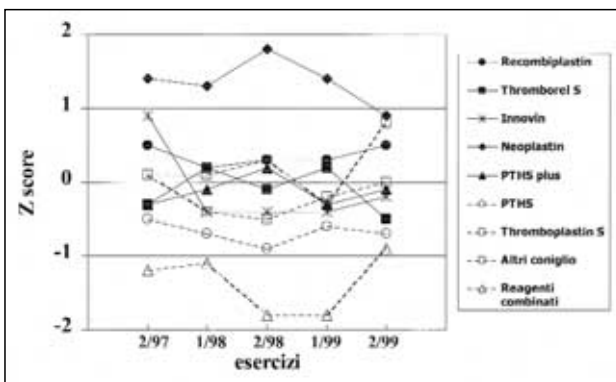


Figura 5: Riassunto della distribuzione dell'INR ottenuto con diversi reagenti in diversi esercizi. Ogni valore di z-score rappresenta la media dei tre plasmi usati nell'esercizio ed è stato calcolato rispetto alla media generale dell'esercizio al quale si riferisce.



- (ii) La Federazione, che ha saputo costruire negli anni con impegno continuo una solida rete di centri, contribuendo ad elevare il livello delle conoscenze mediante corsi di formazione, manifestazioni scientifiche nazionali ed internazionali, pubblicazione di lavori scientifici ampiamente citati dalla letteratura internazionale e pregevoli linee guida (9) per la conduzione di una terapia anticoagulante orale di buona qualità.
- (iii) Il Sottocomitato Emostasi del CISMEL (Comitato Italiano per la Standardizzazione dei Metodi Ematologici e di Laboratorio), che ha assecondato il lavoro di standardizzazione della Federazione (10).
- (iv) Infine, vogliamo ricordare l'impegno dell'industria del settore, che ha collaborato in manie-

ra costruttiva, rispondendo positivamente alle richieste crescenti di qualità dei prodotti e all'applicazione delle raccomandazioni tese ad una migliore standardizzazione.

La strada percorsa è sicuramente molto più corta di quella che ancora resta da percorrere, ma l'impegno c'è e i risultati arriveranno.

Bibliografia

1. Statuto della FCSA, 1989. Segreteria FCSA, c/o Ospedale "Ex-Busonera", Via Gattamelata, 64; Padova.
2. Reijnierse GLA, van den Besselaar AMHP, Hermans J. Een nieuw verwerkingsprogramma van ingezonden uitslagen in het kader van externe kwaliteitsbewaking. *Ervaringen in 1988. Tijdschr NVKC* 1989; 14:122-7.
3. Chantarangkul V, Tripodi A, Mannucci PM. The effect of instrumentation on the calibration of thromboplastins. *Thromb Haemost* 1992; 67:588-9.
4. Tripodi A, Chantarangkul V, Akkawat B, Clerici M, Mannucci P.M. A partial factor V deficiency in anti-coagulated lyophilized plasmas was identified as a cause of the International Normalized Ratio discrepancy in External Quality Assessment Scheme. *Thromb Res* 1995; 78:283-92.
5. Chantarangkul V, Tripodi A, Cesana BM, Mannucci PM. Calibration of local systems for International Normalized Ratio (INR) with lyophilized calibrant plasmas improves the interlaboratory variability of the INR in the Italian External Quality Assessment Scheme. *Thromb Haemost* 1999; 82:1621-6.
6. van den Besselaar AMHP, Poller L, Tripodi A. WHO Expert Committee on Biological Standardization. Guidelines for thromboplastins and plasmas used to control oral anticoagulant therapy. Technical Report Series 889, forty-eighth report, Geneva, Switzerland.
7. Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Manotti C, D'angelo A, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort prospective collaborative study (ISCOAT). Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. *Lancet* 1996; 348:423-8.
8. Palareti G, Manotti C, D'angelo A, Pengo V, Erba N, Moia M, et al. Thrombotic events during oral anticoagulant treatment: results of the inception-cohort, prospective, collaborative ISCOAT study: ISCOAT group (Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy). *Thromb Haemost* 1997; 78:1438-43.
9. Palareti G. A guide to oral anticoagulant therapy. *Italian Federation of Anticoagulant Clinics. Hemostasis* 1998; 28(suppl. 1):1-46.
10. Tripodi A, per il Sottocomitato Emostasi del CISMEL (Comitato Italiano per la Standardizzazione dei Metodi in Ematologia e Laboratorio). Linee guida per il controllo di laboratorio della terapia anticoagulante orale. *Med Lab* 1999; 7:289-97.