

M.C. D'Ovidio, S. Signorini, S. Iavicoli

Necessità di migliorare la qualità dei risultati di laboratorio nello studio del rischio biologico occupazionale

Dipartimento di Medicina del Lavoro - Istituto Superiore per la Prevenzione e la Sicurezza del Lavoro (ISPESL) Centro Ricerche Monteporzio Catone (RM)

RIASSUNTO. Nell'ambito della medicina del lavoro, la medicina di laboratorio fornisce un contributo essenziale non solo per la valutazione del rischio da esposizione ai vari fattori ambientali, biologici, chimici e fisici ma anche per la gestione dell'idoneità lavorativa. A tale scopo è fondamentale che l'efficacia delle misure finalizzate alla tutela della salute e all'individuazione di interventi basati in parte o totalmente sulle determinazioni di laboratorio, sia accompagnata da risultati analitici affidabili e a loro volta documentati anche attraverso l'attuazione di controlli di qualità interni ed esterni. Negli ultimi anni si è assistito ad un più recente e per certi versi innovativo interesse per l'esposizione occupazionale agli agenti biologici. Benché in tale ambito siano ampiamente utilizzati i metodi immunoenzimatici, la standardizzazione e i controlli di qualità spesso sono assenti. Anche per le indagini molecolari, ampiamente utilizzate nella medicina occupazionale, dovrebbero essere promossi sistemi di controllo di qualità adeguati. La medicina del lavoro - al pari della medicina di laboratorio - dovrebbe mettere in atto dei programmi di "Assicurazione della Qualità" rivolti non soltanto allo studio delle diverse infezioni occupazionali, ma anche all'utilizzo delle diverse metodologie di laboratorio, comprendendo metodologie immunochimiche, cellulari, molecolari e cosiddette ...omiche quali proteomica, genomica, transcriptomica, ecc. È necessario che l'attuazione di tali programmi miri a favorire l'integrazione tra le varie figure professionali coinvolte, al fine di garantire maggiore comprensione, trasparenza e affidabilità dei risultati analitici.

Parole chiave: rischio biologico, medicina del lavoro, medicina di laboratorio, controllo di qualità.

ABSTRACT. *In the field of occupational medicine, the laboratory medicine gives fundamental contribution not only to evaluate the risk connected to different environmental, biologic, chemical and physical factors, but also to manage the quality of the work condition. For this purpose, it's fundamental that the finalized health efficiency measures and the individuation of interventions partially or totally based on laboratory results, have to be correlated to reliable analytical results, to be validated by internal and external quality controls. During the last years, a new and in some way innovative interest in occupational exposition to biological agents increased. Although, in this sphere, the immunoenzymatic methods are widely used, standardization and quality controls are often absent. For the molecular investigation that is widely used in occupational medicine, adequate quality control systems should be promoted. The work medicine, as the laboratory medicine, should develop "Quality Assurance" programmes not only referred to different occupational infections study, but also to the use of different laboratory methodologies, including immunochemical, cellular, molecular or the ones ending by ...omic as proteomic, genomic, transcriptomic, etc.. The carrying out of such programmes is necessary to aim to support the integration in the involved different professional positions, to guarantee higher comprehension, transparency and reliability on analytical results.*

Key words: biological risk, occupational medicine, laboratory medicine, quality control.

Negli ultimi anni, la medicina del lavoro è indirizzata sempre più allo studio di patologie multifattoriali associate a un'ampia varietà di attività lavorative. La valutazione del rischio occupazionale e conseguentemente, l'identificazione e l'attuazione delle più idonee misure di prevenzione e protezione, deve necessariamente tener conto di tutti i fattori coinvolti, comprese le caratteristiche individuali e ambientali. Sebbene questo debba essere applicato allo studio delle diverse patologie associate ai potenziali fattori di rischio, particolari considerazioni devono essere riservate allo studio delle patologie associate ai fattori di rischio biologico, essendo difficile stabilire la reale esposizione agli agenti biologici limitata esclusivamente all'ambiente di lavoro. La necessità di identificare in maniera quanto più precoce ed esatta possibile, la presenza dell'agente eziologico e/o l'insorgenza della patologia a esso correlata, porta la medicina di laboratorio ad assumere un ruolo prioritario.

Nel corso degli anni il laboratorio di analisi ha dovuto far fronte a una serie di cambiamenti che hanno portato non solo a un aumento del numero degli analiti da poter determinare, ma anche a una maggiore complessità, automazione e informatizzazione della strumentazione analitica. Tutto questo ha di fatto imposto un sostanziale rinnovamento anche al processo di garanzia della qualità dei risultati analitici. I risultati di laboratorio - essendo essenziali ai fini diagnostici e terapeutici - richiedono che i metodi applicati per le loro misurazioni siano accurati, precisi, specifici, nonché comparabili all'interno dello stesso laboratorio e/o con altri laboratori (1). All'ampliamento del numero di composti dosati da parte dei laboratori di analisi, non sempre è corrisposto l'impiego di tecniche analitiche documentate, validate o in qualche misura inserite in un "Sistema di gestione della qualità" comprendendo, con tale termine, anche il cosiddetto controllo di qualità interno e controllo di qualità esterno. Il controllo di qualità interno si riferisce a quelle procedure che debbono essere messe in atto autonomamente, all'interno di ogni laboratorio, per controllare la qualità delle prestazioni analitiche (2); il controllo di qualità esterno prevede invece l'attività congiunta di diversi laboratori (3). In linea generale si potrebbe ipotizzare che i laboratori, dove i controlli di qualità non siano totalmente attuati o lo siano in parte, potrebbero incorrere in una interpretazione non corretta del dato analitico e conseguentemente, contribuire a danneggiare -

piuttosto che a migliorare - le condizioni di salute della popolazione in generale (4).

In ambito occupazionale, la medicina di laboratorio può sicuramente fornire un contributo essenziale sia nella valutazione del rischio da esposizione ai vari fattori ambientali, biologici, chimici, fisici, che nella gestione dell' idoneità lavorativa. Conseguentemente l'efficacia delle misure finalizzate alla tutela della salute e all'individuazione di interventi basati in parte o totalmente sulle determinazioni di laboratorio, dipende in larga misura dall'affidabilità dei risultati analitici, che devono essere inequivocabilmente documentati, e accompagnati da un controllo di qualità (5). In ogni caso, in un laboratorio dove i risultati ottenuti non siano accompagnati da un controllo di qualità, non si possono definire scorretti, sebbene sia evidente la mancanza di elementi obiettivi ai fini della valutazione della loro attendibilità (6). È necessario quindi riflettere che anche il medico del lavoro ai fini della corretta interpretazione del dato ottenuto nell'ambito della sorveglianza sanitaria, così come in specifici settori quali il monitoraggio biologico, non dovrebbe dare per scontata la qualità del dato analitico, ma dovrebbe richiedere alcune verifiche riguardanti il metodo utilizzato e la partecipazione del laboratorio ai programmi di controllo della qualità (7, 8).

Sebbene da alcuni anni le verifiche della qualità in medicina di laboratorio siano divenute una realtà ormai consolidata a livello nazionale ed internazionale, questo non è totalmente vero nell'ambito della medicina del lavoro. Infatti, in tale settore prevale la sensazione che la garanzia della qualità non sia ancora entrata nella cultura e nella prassi analitica delle indagini ambientali e biologiche - o meglio - che non vi sia entrata in modo omogeneo. Tradizionalmente in medicina occupazionale, i programmi di controllo di qualità sono stati principalmente applicati all'area tossicologica attraverso la comparazione dei livelli di piombo, alluminio e cadmio ai fini del controllo di qualità inter-laboratori (9, 10, 11, 12).

In ambito occupazionale e ambientale, in diversi Paesi Europei, è stato sviluppato nel corso degli anni, un "External Quality Assessment Scheme" (EQAS) (13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24), finalizzato soprattutto al controllo di qualità delle analisi tossicologiche. È quindi evidente come in alcuni Paesi Europei i controlli di qualità siano iniziati già da diversi anni. In Germania ad esempio, sono stati condotti controlli di qualità in ambito tossicologico attraverso EQAS già dal 1982, proseguiti in seguito anche attraverso la partecipazione a programmi di inter-comparazione (18, 19) finalizzati all'armonizzazione e all'ottimizzazione delle procedure e dei disegni statistici, nonché all'identificazione delle sorgenti di errore (21, 26).

Oltre al settore tossicologico tradizionalmente studiato in medicina del lavoro, negli ultimi anni si è assistito ad un più recente e per certi versi innovativo interesse riguardante l'esposizione occupazionale agli agenti biologici. In tale ambito riveste particolare importanza lo studio dello stato immunitario dei lavoratori indotto sia naturalmente, che in seguito all'utilizzo di vaccini ma instauratosi, in ogni caso, dopo esposizione a diversi agenti biologici nel corso dell'attività lavorativa. Per poter documentare una infezione recente o pregressa, ma anche per valutare la

protezione immunitaria in soggetti vaccinati, o per identificare i soggetti ipersuscettibili (immunodepressi, non immunocompetenti) la medicina di laboratorio rappresenta un valido supporto, soprattutto attraverso l'impiego di metodologie immunoenzimatiche quali ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) e WB (Western Blot). Tali metodologie infatti sono state ampiamente utilizzate nello studio di numerose infezioni in lavoratori operanti in vari settori. Particolare interesse è stato rivolto verso i lavoratori agro-forestali dove maggiore è l'incidenza di infezioni veicolate o non veicolate da vettori specifici, oppure verso gli operatori sanitari nei quali è maggiore il rischio di infezioni emico- e/o aereo-trasmesse. In particolare, nei lavoratori agro-forestali sono noti soprattutto gli studi riguardanti: borreliosi di Lyme (27, 28), TBE (29), tetano (30); negli operatori sanitari gli studi hanno prevalentemente riguardato: HIV (31, 32), HCV and HBV (33), TBC (34), e negli ultimi anni, SARS (35) e influenza aviaria (36, 37). Vanno inoltre ricordate le patologie allergiche imputabili ad allergeni di diversa natura (38, 39, 40, 41). Un particolare aspetto da ricordare è il risvolto medico-legale derivante dalla necessità di poter stabilire un legame tra attività lavorativa e malattia professionale, anche a seguito dell'emanazione del DM 27 Aprile 2004 del Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali "Elenco delle malattie per le quali è obbligatoria la denuncia, ai sensi e per gli effetti dell'art. 139 del testo unico" e successive modificazioni e integrazioni (42).

Benché i metodi immunoenzimatici siano ormai da tempo ampiamente utilizzati nell'ambito della medicina occupazionale, va sottolineato che la standardizzazione e i controlli di qualità spesso sono assenti (43). Inoltre nella maggioranza dei casi mancano linee guida per una corretta interpretazione dei risultati di laboratorio. Un problema ulteriore, derivante dall'utilizzo dei kit commerciali, è che differenti kit possono generare differenti risultati. In particolare, può accadere che i valori degli stessi biomarcatori misurati nelle stesse matrici biologiche siano differenti; in tal caso le cause di tali discrepanze possono essere dovute a molteplici fattori tra cui: differenze nella specificità e affinità tra differenti kit; differenze nella specificità e affinità entro lo stesso kit; differenze nella preparazione tra i lotti; uso di differenti calibratori; diversi protocolli utilizzati per i singoli test. Occorre quindi ridurre al minimo le discrepanze tra i risultati di laboratorio, anche attraverso strategie di controllo incrociato tra laboratori. Tali strategie possono essere pianificate in diversi modi; così è possibile prevedere lo stoccaggio in doppie provette dei campioni biologici ottenuti dal prelievo, l'analisi di uno dei campioni, l'invio dei duplicati ai laboratori partecipanti. Si può anche prevedere un laboratorio di riferimento con il compito di coordinare il programma di controllo di qualità. In ogni caso, è necessario concordare scambi periodici di campioni reali tra laboratori che siano inseriti e che partecipino ad un programma di controllo di qualità (43, 44).

In generale va ricordato che i programmi di controllo di qualità si possono applicare a tutte le metodologie normalmente impiegate in laboratorio. Tra queste è possibile ricordare alcune metodologie e/o problematiche nella medi-

cina occupazionale sottoposte e/o da sottoporre a controllo di qualità (Tabelle I, II). In ogni caso, l'esigenza di iniziare e applicare i programmi di controllo di qualità alla medicina di laboratorio finalizzata allo studio delle infezioni occupazionali, è anche motivata dalle numerose problematiche insite nello studio del rischio biologico occupazionale. Tra le malattie infettive particolarmente studiate in ambito agro-forestale vi è la malattia di Lyme, per la quale è necessario il supporto del laboratorio per valutare la risposta immunitaria nei confronti dell'agente eziologico *Borrelia burgdorferi*. Tra le problematiche di laboratorio non ancora completamente risolte vi è quella di soprastimare le sieropositività anticorpali nei confronti della borreliosi di Lyme, spesso dovuta ad una scarsa sensibilità e specificità dei test sierologici comunemente utilizzati (45, 46, 47, 48, 49, 50, 51). Laboratori che hanno partecipato a un confronto dei test di laboratorio per la borreliosi di Lyme, hanno evidenziato variazioni significative dei risultati ottenuti da soggetti presenti in zone endemiche per la malattia di Lyme (52) che hanno confermato, di fatto, l'esistenza di considerevoli variabilità dei risultati forniti dai test sierologici (46, 47, 50, 51). Al fine di ridurre al minimo tali variabilità, sarebbe quindi opportuno produrre non soltanto kit caratterizzati da una sempre migliore sensibilità e specificità, ma anche sensibilizzare i laboratori ad iniziare programmi di "Assicurazione della Qualità". Tali programmi potrebbero ad esempio prevedere l'utilizzo di sieri di pazienti sicuramente affetti da tale malattia, tali da rappresentare dei reali controlli interni di positività, non-

ché la disponibilità di preparazioni standardizzate di *Borrelia burgdorferi* o di suoi antigeni, in modo da utilizzarli nella preparazione dei kit di laboratorio.

L'attuazione dei programmi di "Assicurazione della Qualità" dovrebbe essere rivolta non soltanto allo studio delle diverse infezioni occupazionali, ma anche all'utilizzo delle diverse metodologie di laboratorio, comprendendo quindi non soltanto i metodi immunochimici ma anche le metodologie cellulari e molecolari. Tra le metodologie cellulari utili nello studio del rischio biologico occupazionale va sicuramente ricordata la citometria a flusso; tale metodologia è stata infatti particolarmente utile nello studio dell'infezione da HIV ai fini della valutazione delle popolazioni e sottopopolazioni linfocitarie (53).

Va inoltre ricordata l'importanza delle indagini molecolari per le quali deve essere auspicata una sempre migliore *detection* del materiale genetico, anche alla luce del buon livello di standardizzazione raggiunto negli ultimi anni, grazie soprattutto all'impiego di kit commerciali. Nonostante tali risultati, sarebbe necessaria una ulteriore standardizzazione, che dovrebbe essere promossa dai singoli laboratori, potendo in tal modo disporre di metodi sia qualitativi che quantitativi sempre più sensibili (54). A tal proposito va ricordato l'utilizzo delle tecniche di *microarray* le quali permettono analisi simultanee di parametri multipli nei confronti di una vasta varietà di agenti nelle più comuni matrici di laboratorio, tra cui il siero (55, 56); l'adozione di tali metodologie potrà consentire anche il superamento di alcuni limiti di carattere diagnostico tuttora

Tabella I. Controllo di qualità attuato e/o auspicato da alcuni studi di medicina occupazionale in Italia

Metodologia	Patologia/ Campo di applicazione	Controllo di qualità	Riferimento bibliografico
Buone prassi/qualità nella produzione di beni e servizi	Ricerca	Necessità di una adeguata ricerca e dimostrazione scientifica	65) 2006
Procedure utilizzate in Medicina del Lavoro	Ricerca	Necessità di estendere l'area di intervento sanitario alla promozione della salute nei luoghi di lavoro	62) 2005
Metodi analitici utilizzati in Medicina di Laboratorio	Medicina ambientale, occupazionale, preventiva	Indicazioni delle organizzazioni internazionali in merito al procedimento e al confronto per la stima dell'incertezza di misura	5) 2004
Metodi analitici	Monitoraggio biologico	Suggerimenti per la verifica della qualità del dato da parte del medico del lavoro	8) 2004
Indicatori di esposizione, sorveglianza sanitaria/epidemiologica		Necessità di verificare e validare i metodi della Medicina del Lavoro	66) 1998
Immunochimica	Ricerca	Necessità di implementare i controlli di qualità intra- e inter-laboratori	43) 1995
Metodi analitici	Elementi in traccia	Attuazione di procedure atte a garantire la qualità dei risultati di laboratorio	44) 1995
Assicurazione di qualità concernente la validità di tutti i processi analitici	Monitoraggio biologico	Principali requisiti e strumenti nella Assicurazione di qualità sono il controllo di tutte le sorgenti di variazioni pre-analitiche e analitiche, i materiali certificati e i programmi di controllo di qualità	7) 1995
Metodi analitici	Cadmio	Necessità di disporre di strumentazione tecnologicamente avanzata e di personale esperto per il miglioramento delle prestazioni analitiche	101) 1989
Metodi analitici	Piombo	Convenienza nel sviluppare adeguati controlli di qualità	12) 1989

Tabella II. Controllo di qualità attuato e/o auspicato da alcuni studi di medicina occupazionale in Europa e Nord America

Metodologia	Patologia/ Campo di applicazione	Controllo di qualità	Riferimento bibliografico
Metodi analitici	Piombo, alluminio	Necessità di armonizzare le prestazioni analitiche	9) 2002
Armonizzazione schemi europei ambientali	Medicina occupazionale	Necessità di identificare bisogni comuni e aree in cui promuovere la collaborazione	25) 1996
Valutazione esterna di qualità	Piombo, cadmio, selenio	Miglioramento delle prestazioni analitiche mediante confronti inter-laboratori	13) 1996
Valutazione esterna di qualità	Piombo	Incentivare la pianificazione e l'organizzazione dei programmi di controllo di qualità	14) 1996
Assicurazione esterna di qualità	Metabolici solventi organici	Estensione del programma di qualità ad altri composti chimici presenti nei luoghi di lavoro	15) 1996
Programma di valutazione di qualità	Rame, zinco, selenio	Il controllo di qualità dovrebbe essere sostituito da uno schema più completo di assicurazione di qualità	16) 1996
Schema di valutazione esterna di qualità	Piombo	Il presupposto dello schema adottato è stato di assistere i laboratori nell'esecuzione delle analisi	17) 1996
Schema di valutazione esterna di qualità	Sostanze organiche e inorganiche	Vi è stata una buona esecuzione/accettazione	19) 1996
Spettrometria	Piombo	Il problema del raggiungimento delle prestazioni accettabili dovrebbe essere più serio per i laboratori che non partecipano a nessuno schema	23) 1996
Metodi analitici	Piombo, mercurio	Le differenze nei vari metodi analitici utilizzati dai vari laboratori non sembrano avere una chiara influenza sui risultati	24) 1996
Valutazione esterna di qualità	Medicina occupazionale e ambientale	Necessità di rafforzare la collaborazione a livello europeo nel settore della medicina occupazionale e ambientale	26) 1996
Comparazione tra programmi di assicurazione esterna di qualità	Medicina occupazionale e ambientale	Necessità di attuare tali programmi in maniera affidabile considerando la richiesta di programmi di controllo esterno di qualità	18) 1995
Rassegna delle infezioni nosocomiali in operatori sanitari	Infezioni emo-trasmesse	Necessità di attuare una politica nazionale di standardizzazione	31) 2006
ELISA* e IFA°	Lyme	Variabilità inter- e intra-laboratorio	52) 1992
IFA	Lyme	Variabilità inter- e intra-laboratorio	49) 1990
ELISA	Lyme	Variabilità inter-laboratorio	50) 1990
ELISA	Lyme	Variabilità inter- e intra-laboratorio	51) 1989
ELISA	Lyme	Variabilità inter-laboratorio	47) 1987

* ELISA = (Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay); °IFA = Immuno Fluorescent Assay

esistenti per alcune indagini molecolari. Un utilizzo particolare dei *microarray* multipli si è avuto nello studio delle patologie allergiche, permettendo l'analisi simultanea di specificità riguardanti sia lo stesso allergene che allergeni differenti, consentendo quindi un'analisi approfondita delle caratteristiche molecolari e sub-molecolari, alla base delle patologie allergiche (57, 58). Si può anche ipotizzare che i test allergologici possano rappresentare il prototipo del nuovo ruolo che la medicina di laboratorio e i laboratori specialistici potranno giocare nel prossimo futuro, al fine di migliorare non solo la qualità analitica, ma anche fornire una adeguata qualità "clinica" ai laboratori bio-medici specialistici, diagnostici e di ricerca (56, 59, 60, 61).

Da alcuni anni anche nell'ambito della medicina del lavoro e in particolare nel settore della ricerca, è stato affrontato il tema relativo al "Sistema di gestione della qua-

lità" riguardante sia le metodiche "tradizionali" (43), che quelle "innovative" quali le cosiddette tecnicheomiche (proteomica, genomica, transcriptomica, ecc.) (8). Queste ultime, come è stato giustamente sottolineato, essendo "tecniche in rapida e continua evoluzione appare ancora prematura l'applicazione dei criteri di un sistema qualità, che dovranno essere adattati o ridefiniti ad hoc. La Quality Assurance non è dunque un concetto astratto, bensì uno strumento flessibile ed adattabile a seconda delle concentrazioni dell'analisi in esame, dei livelli di accuratezza richiesti (confronto con un limite o un cut-off), del contesto applicativo (ricerca, valutazione del rischio, sorveglianza sanitaria di routine, necessità medico-legale)" (8).

Risulta quindi chiaro quanto sia divenuto ormai indispensabile nelle varie fasi della ricerca di laboratorio a supporto di una corretta diagnosi clinica, l'ausilio della

medicina di laboratorio, anche attraverso l'utilizzo contemporaneo delle diverse metodologie impiegate. Il "Sistema Qualità" è sicuramente "un aspetto di estrema attualità su cui molte aziende ormai puntano sia per ottenere vantaggi commerciali sia per garantirsi una produzione affidabile. La tutela della salute dei lavoratori che partecipano alla realizzazione degli obiettivi aziendali, può rientrare a pieno titolo nel sistema qualità, in cui si inseriscono anche pratiche che ormai da decenni, almeno negli Stati Uniti, estendono l'area di intervento sanitario alla promozione della salute nei luoghi di lavoro" (62). È opportuno partecipare al processo di promozione e divulgazione dei principi della qualità e far comprendere come qualità e sicurezza debbano far parte di un sistema più ampio nell'ambito della prevenzione, sviluppando quanto già avviato in questi anni, soprattutto a livello di *management* aziendale (63, 64, 65). "La Medicina del Lavoro, misurandosi con il sistema qualità troverà nuovi qualificanti temi di impegno verso i quali mettere a punto criteri e metodi di intervento a condizione però che questi siano stati a loro volta verificati e validati rispetto alla loro qualità" (66).

È necessario che la garanzia della qualità sia vista come un processo dinamico in grado di adattarsi alle esigenze di affidabilità e confrontabilità sulla base dell'impiego delle diverse metodologie analitiche. Così tali esigenze dovranno essere maggiori nel caso di metodi nuovi o in via di sperimentazione, e minori nel caso di utilizzo di metodi ormai consolidati, con l'obiettivo finale di rispondere in maniera ottimale alle esigenze della medicina del lavoro. A tutto questo va aggiunta la necessità di integrare le competenze delle varie figure professionali coinvolte nella "Gestione della Prevenzione", tale da incentivare la cooperazione e il confronto tra medici del lavoro, medici di laboratorio, biologi, tecnici, non soltanto per una maggiore comprensione del dato di laboratorio, ma anche e soprattutto per garantire una maggiore trasparenza e affidabilità del dato analitico di laboratorio.

Ringraziamenti

Gli autori ringraziano la Dr.ssa Agnese Martini per la gentile collaborazione e disponibilità nella discussione critica del manoscritto, la Dr.ssa Lorian Ricciardi per il prezioso supporto nella stesura del manoscritto.

Bibliografia

- 1) Tietz NW. Accuracy in clinical chemistry - does anybody care? Clin Chem 1994; 40: 859-861.
- 2) Büttner J, Borth R, Boutwell JH, Broughton PM, Bowyer RC. Approved recommendation (1983) on quality control in clinical chemistry. Part 3. External quality control. J Clin Chem Clin Biochem 1983; 21(12): 885-892.
- 3) Büttner J, Borth R, Broughton PM, Bowyer RC. Approved recommendation (1983) on quality control in clinical chemistry. Part 4. Internal quality control. J Clin Chem Clin Biochem 1983; 21(12): 877-884.
- 4) Müller MM. Implementation of Reference Systems in Laboratory Medicine. Clin Chem 2000; 46: 1907-1909.
- 5) Patriarca M, Menditto A, Bettinelli M, Minoia C. Stima dell'incertezza di misura nel laboratorio clinico e in medicina ambientale, occupazionale e preventiva. G Ital Med Lav Erg 2004; 26(2): 102-107.
- 6) Morisi G, Patriarca M, Bortoli A, Mattiello G, Gelosa L, Fortuna E, Vivoli G, Borella P, Bergomi M, Piovano V, Rampa P, Pallotti G, Consolino A, Alessio L, Gilli G, Baston W, Leyendecker W, Chiaretti F, Taggi F. Risultati italiani ottenuti in un programma di sicurezza di qualità per la determinazione del piombo nel sangue. Direttiva CEE 312/29-3-1997. Ann Ist Super Sanità 1983; 19: 323-334.
- 7) Aito A, Apostoli P. Quality assurance in biomarker measurement. Toxicol Letters 1995; 77: 195-204.
- 8) Manini P, Mutti A, Folesani G, Catalani S, Apostoli P. La qualità del dato e l'interpretazione dei risultati del monitoraggio biologico. G Ital Med Lav Erg. 2004; 26(4): 324-330.
- 9) Taylor A, Angerer J, Claeys F, Kristiansen J, Mazarrasa O, Menditto A, Patriarca M, Pineau A, Schoeters I, Sykes C, Valkonen S, Weykamp C. Comparison of procedures for evaluating laboratory performance in external quality assessment schemes for lead in blood and aluminium in serum demonstrates the need for common quality specifications. Clin Chem 2002; 48(11): 2000-2007.
- 10) Morisi G, Patriarca M, Taggi F. Comparable laboratory performances in the analysis of lead in control samples and in fresh human blood. Ann Ist Super Sanità 1989; 25(3): 417-422.
- 11) Morisi G, Patriarca M, Taggi F. Evaluation of the performance of Italian laboratories in the determination of cadmium levels in blood. Ann Ist Super Sanità 1989; 25(3): 449-456.
- 12) Morisi G, Patriarca M, Taggi F. The interlaboratory quality assurance program for blood lead determination. An evaluation of methods and results. Ann Ist Super Sanità 1989; 25(3): 405-416.
- 13) De Plaen P, Claeys-Thoreau F, De Boeck R. External quality assessment scheme. Ann Ist Super Sanità 1996; 32: 215-220.
- 14) Christensen JM, Kristiansen J. The Danish external quality assessment scheme. Ann Ist Super Sanità 1996; 32: 221-224.
- 15) Valkonen S, Engström K, Ahonen I, Mutanen P, Aito A. FIOH external quality assurance scheme for organic solvent metabolites. Ann Ist Super Sanità 1996; 32: 225-231.
- 16) Baruthio F, Arnaud J, Pierre F. The French interlaboratory quality assessment programme for copper, zinc and selenium in blood serum. Ann Ist Super Sanità 1996; 32: 233-239.
- 17) Guillard O, Piriou A, Pineau A. French external quality assessment schemes for lead in blood and aluminium in plasma and dialysis water. Ann Ist Super Sanità 1996; 32: 241-245.
- 18) Schaller KH, Angerer J, Lehnert G. Current status of the external quality assurance programmes of the Germany Society for Occupational and Environmental Medicine. Toxicol Letters 1995; 77: 213-217.
- 19) Heinrich-Ramm R, Lehnert G, Angerer J. The German external quality assessment scheme in occupational and environmental medicine. Ann Ist Super Sanità 1996; 32: 247-251.
- 20) Taylor A, Briggs RJ. The Guildford trace element external quality assessment scheme. Ann Ist Super Sanità 1996; 32: 253-259.
- 21) Menditto A, Patriarca M, Chiodo F, Morisi G. The Italian external quality assurance scheme for trace element analysis in body fluids. Ann Ist Super Sanità 1996; 32: 261-270.
- 22) Weykamp CW, Penders TJ. Trace elements in body fluids: external quality assessment scheme in The Netherlands. Ann Ist Super Sanità 1996; 32: 271-275.
- 23) Marcuello D. The Spanish external quality assessment scheme for lead in blood. Ann Ist Super Sanità 1996; 32: 277-280.
- 24) Quintana MJ, Mazarrasa O. The Spanish external quality assessment scheme for mercury in urine. Ann Ist Super Sanità 1996; 32: 281-284.
- 25) Patriarca M, Menditto A, Taylor A. First steps toward harmonisation of European EQAS in occupational and environmental laboratory medicine: from Dublin to Rome. Ann Ist Super Sanità 1996; 32: 193-198.
- 26) Christensen JM, Olsen E. Comparison of some European external quality assessment schemes in the field of occupational and environmental medicine. Ann Ist Super Sanità 1996; 32: 285-294.
- 27) Tomao P, Ciceroni L, D'Ovidio MC, De Rosa M, Vonesch N, Iavicoli S, Signorini S, Ciarrocchi S, Ciufolini MG, Fiorentini C, Papaleo B. Prevalence and incidence of antibodies to *Borrelia burgdorferi* and to tick-borne encephalitis virus in agricultural and forestry workers from Tuscany, Italy. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2005; 24(7): 457-463.

- 28) Santino I, Cammarata E, Franco S, Galdiero F, Oliva B, Sessa R, Cipriani P, Tempera G, Del Piano M. Multicentric study of seroprevalence of *Borrelia burgdorferi* and *Anaplasma phagocytophila* in high-risk groups in regions of central and southern Italy. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2004; 17(2): 219-223.
- 29) Cisak E, Sroka J, Zwolinski J, Uminski J. Seroepidemiologic study on tick-borne encephalitis among forestry workers and farmers from the Lublin region (eastern Poland). *Ann Agric Environ Med* 1998; 5(2): 177-181.
- 30) Hayney MS, Love GD, Carlberg BM, Buck JM, Muller D. Tetanus seroprevalence among farmers: a preliminary study. *J Rural Health* 2003; 19(2): 109-112.
- 31) Perry JL, Pearson RD, Jagger J. Infected health care workers and patient safety: a double standard. *Am J Infect Control* 2006; 34(5): 313-319.
- 32) Puro V, Ranchino M, Profili F. Occupational exposures to blood and risk of HIV transmission in a general hospital (1986-88). *Eur J Epidemiol* 1990; 6(1): 67-70.
- 33) Puro V, De Carli G, Cicalini S, Soladni F, Balslev U, Begavac J, Boaventura L, Campino Marti M, Hernandez Navarrete MJ, Kammerlander R, Larsen C, Lot F, Lunding S, Marcus U, Payne L, Pereira AA, Thomas T, Ippolito G. European recommendations for the management of healthcare workers occupationally exposed to hepatitis B virus and hepatitis C virus. *Eur Surveill* 2005; 10(10): 260-264.
- 34) Seidler A, Nienhaus A, Diel R. Review of epidemiological studies on the occupational risk of tuberculosis in low-incidence areas. *Respiration* 2005; 72(4): 431-446.
- 35) Gomersall CD, Joynt GM, Ho OM, Ip M, Yap F, Derrick JL, Leung P. Transmission of SARS to healthcare workers. The experience of a Hong Kong ICU. *Intensive Care Med* 2006; 32(4): 564-569.
- 36) Puzelli S, Di Trani L, Fabiani C, Campitelli L, De Marco MA, Capua I, Aquilera JE, Zamboni N, Donatelli I. Serological analysis of serum samples from humans exposed to avian H7 influenza viruses in Italy between 1999 and 2003. *J Infect Dis* 2005; 192(8): 1318-1322.
- 37) Schultsz C, Dong VC, Chau NV, le NT, Lim W, Thanh TT, Dolecek C, de Jong MD, Hien TT, Farrar J. Avian influenza H5N1 and healthcare workers. *Emerg Infect Dis* 2005; 11(7): 1158-1159.
- 38) Filios MS, Pechter E. Health care workers and asthma. *Am J Nurs* 2006; 106(4): 96.
- 39) Gautrin D, Desrosiers M, Castano M. Occupational rhinitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006; 6(2): 77-84.
- 40) Heederik D, Sigsgaard T. Respiratory allergy in agricultural workers: recent developments. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5(2): 129-134.
- 41) LaMontagne AD, Radi S, Elder DS, Abramson MJ, Sim M. Primary prevention of latex related sensitisation and occupational asthma: a systematic review. *Occup Environ Med* 2006; 63(5): 359-364.
- 42) Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali Decreto 27 Aprile 2004. Elenco delle malattie per le quali è obbligatoria la denuncia, ai sensi e per gli effetti dell'art. 139 del testo unico, approvato con decreto del Presidente della Repubblica 30 giugno 1965, n. 1124, e successive modificazioni e integrazioni. (GU n. 134 del 10-6-2004)
- 43) Bergamaschi E. Quality assurance for immunochemical methods. *Toxicol Lett* 1995; 77(1-3): 205-208.
- 44) Morisi G, Patriarca M, Menditto A. Controllo di qualità per gli elementi in traccia in medicina occupazionale ed ambientale. *Ann Ist Super Sanità* 1995; 31: 245-254.
- 45) Steere AC, Grodzichi RL, Kornblatt AN, Craft JE, Barbour AG, Burgdorfer W, Schmid GP, Johnson E, Malawista SE. The spirochetal etiology of Lyme disease. *N Engl J Med* 1983; 269: 1812-1816.
- 46) Hedberg CW, Osterholm MT. Serological tests for antibody to *Borrelia burgdorferi*: another Pandora's box for medicine? *Arch Intern Med* 1990; 150: 732-733.
- 47) Hedberg CW, Osterholm MT, MacDonald KL, White KE. An interlaboratory study of antibody to *Borrelia burgdorferi*. *J Infect Dis* 1987; 155: 1325-1327.
- 48) Jones JM. Serodiagnosis of Lyme disease. *Ann Intern Med* 1991; 114: 1064.
- 49) Lane RS, Lennette ET, Madigan JE. Interlaboratory and intralaboratory comparison of indirect immunofluorescence assays for serodiagnosis of Lyme disease. *J Clin Microbiol* 1990; 28: 1774-1779.
- 50) Luger SW, Krauss E. Serologic tests for Lyme disease: interlaboratory variability. *Arch Intern Med* 1990; 150: 761-816.
- 51) Schwartz BS, Goldstein MD, Ribeiro JMC, Schulze TL, Shahide SI. Antibody testing in Lyme disease: a comparison of results in four laboratories. *JAMA* 1989; 262: 3431-3434.
- 52) Bakken LL, Case KL, Callister SM, Bourdeau NJ, Schell RF. Performance of 45 laboratories participating in a proficiency testing program for Lyme disease serology. *JAMA* 1992; 268: 891-895.
- 53) Mandy F, Bergeron M, Houle G, Bradley J, Fahey J. Impact of the international program for quality assessment and standardization for immunological measures relevant to HIV/AIDS: QASI. *Cytometry* 2002; 50(2): 111-116.
- 54) Schirm J, van Loon AM, Valentine-Thon E, Klapper PE, Reid J, Cleator GM. External quality assessment program for qualitative and quantitative detection of hepatitis C virus RNA in diagnostic virology. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 2973-2980.
- 55) Bacarese-Hamilton T, Ardizzoni A, Gray J, Crisanti A. Protein arrays for serodiagnosis of disease. *Methods Mol Biol* 2004; 264: 271-283.
- 56) D'Ambrosio C, Gatta L, Bonini S. The future of microarray technology: networking the genome search. *Allergy* 2005; 60(10): 1219-1226.
- 57) Wiltshire S, O'Malley S, Lambert J, Kukanskis K, Edgar D, King-smore SF, Schweitzer B. Detection of multiple allergen-specific IgEs on microarrays by immunoassay with rolling circle amplification. *Clin Chem* 2000; 46(12): 1990-1993.
- 58) Bacarese-Hamilton T, Mezzasomma L, Ingham C, Ardizzoni A, Rossi R, Bistoni E, Crisanti A. Detection of allergen-specific IgE detection on microarrays by use of signal amplification techniques. *Clin Chem* 2002; 48(8): 1367-1370.
- 59) Plebani M. Clinical value and measurement of specific IgE. *Clin Biochem* 2003; 36: 453-469.
- 60) Fifield R, Libeer JC, Schellekens AP. Inter-laboratory external quality assessment schemes for specific IgE antibodies. The results of a European scheme for 1992. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1994; 32(6): 465-472.
- 61) Douglass JA, O'Hehir RE. 1. Diagnosis, treatment and prevention of allergic disease: the basics. *Med J Au* 2006; 185(4): 228-233.
- 62) Mutti A. Ricerca, Innovazione e Qualità in Medicina del Lavoro. *G Ital Med Lav Erg* 2005; 27: 1, 5-7.
- 63) Holdsworth R. Practical applications approach to design, development and implementation of an integrated management system. *J Hazard Mater* 2003; 104(1-3): 193-205.
- 64) Winder C. Integrating quality, safety, and environment management systems. *Qual Assur* 1997; 5(1): 27-48.
- 65) Apostoli P. Dalla qualità alla dimostrazione di efficacia in Medicina del Lavoro. *G Ital Med Lav Erg* 2006; 28: 1, Suppl. 131-134.
- 66) Apostoli P. Medicina del lavoro e qualità. *G Ital Med Lav Erg* 1998; 20: 211-217.

Richiesta estratti: Dr.ssa Maria Concetta D'Ovidio - Dipartimento di Medicina del Lavoro, Centro Ricerche ISPESL Monteporzio Catone - Via Fontana Candida 1 - 00040 Monteporzio Catone, Roma, Italy - Tel. +39 06 94181272, Fax: +39 06 94181270, E-mail: mariaconcetta.dovidio@ispesl.it