

Lo standard ISO 15189:2003 e la medicina di laboratorio basata sulle evidenze (Evidence Based Laboratory Medicine)

Horvath A.R.^{a*}, Watine J.^{b*}, Miko T.L.^c

^aDepartment of Clinical Chemistry, University of Szeged POB 482, H-6701, Szeged, Hungary;

^bHôpital de Rodez, F-12027 Rodez Cedex 9, France;

^cDepartment of Pathology, University of Szeged POB 427, H-6701, Szeged, Hungary

*Committee on Evidence-Based Laboratory Medicine, IFCC

ISO 15189:2003 and evidence based laboratory medicine - 2004 <http://www.ifcc.org/ejifcc/vol15no4/150412200407.htm>

Articolo tradotto con autorizzazione della *International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* da A. Fiore, G. Clesi e R.M. Dorizzi per conto del Gruppo di Studio SIMeL Evidence Based Laboratory Medicine (R. Baricchi, P. Chiarugi, P. Doretto, P. Dossena, E. Esposito, D. Giavarina, M. Maconi, A. Mottola, M.L. Tommasoni)

La relazione tra qualità, efficacia clinica e medicina di laboratorio basata sulle evidenze (EBLM)

L'assistenza sanitaria basata sulle evidenze (*evidence-based healthcare* - EBHC) prende origine dalle iniziative di miglioramento della qualità, ed esiste una rilevante sovrapposizione tra gli approcci e le metodologie della *evidence-based medicine* (EBM) e la gestione della qualità. Gli obiettivi principali sia della EBHC che della gestione della qualità nei servizi sanitari sono migliorare l'efficacia clinica (*clinical effectiveness*) e gli *outcome* dei pazienti. La EBM e la medicina di laboratorio basata sulle evidenze (EBLM) sono strumenti fondamentali nella valutazione dell'efficacia, in quanto per valutare l'impatto di qualsiasi intervento sugli *outcome* clinici occorre una ricerca clinica sistematica di elevata qualità.

L'efficacia dei servizi è presa in considerazione anche nel nuovo standard ISO 15189: 2003 per i laboratori medici (Punti 4.7, 4.15.1). Per "efficacia clinica dei servizi di laboratorio" si intende il miglior *outcome* raggiungibile nell'erogare il servizio nella routine. Essa dipende dalle performance diagnostiche di un esame (*efficacy*), dalla applicabilità di tali performance alle circostanze locali (*efficiency* o *cost-effectiveness*) ed infine dagli standard, dalla organizzazione e dalla gestione del servizio, cioè dalla qualità.

Burnett definisce la qualità come "adeguatezza agli obiettivi", correlando la valutazione di un servizio alla sua capacità di soddisfare bisogni "espliciti ed impliciti"¹. È molto importante che in sanità il termine qualità sia usato nella sua accezione più ampia. Mentre gli strumenti dell'"assicurazione di qualità" e della "valutazione della qualità"

misurano che le cose siano fatte bene, EBM ed EBLM verificano se i principi dell'"adeguatezza agli obiettivi" siano soddisfatti e quindi se l'attività del laboratorio risponda alle esigenze dei suoi utenti². Un laboratorio potrebbe, ad esempio, eseguire di routine glicemia ed emogasanalisi su tutti i pazienti "sani" che accedono ad un day-surgery per interventi di chirurgia minore, e fornire tale servizio con un elevato livello qualitativo (cioè, lo staff del laboratorio può svolgere il proprio lavoro con competenza e con elevati standard professionali).

Tuttavia, questo lavoro di elevata qualità, in termini di efficacia clinica e di "adeguatezza agli obiettivi", rappresenta solamente uno spreco di tempo e di risorse, e questa pratica non segue le linee guida basate sull'EBM che raccomandano di non eseguire alcuna indagine di laboratorio in questo gruppo di pazienti³.

Da quanto appena detto, ne consegue che la gestione della qualità e l'accreditamento dei laboratori medici sono parte del "ciclo dell'efficacia clinica" (Figura 1)⁴. L'accreditamento può raggiungere il suo obiettivo fondamentale, che è migliorare la qualità e l'efficacia del servizio, solo se gli standard, intesi come "livello di eccellenza" vengono misurati in modo *evidence-based*.

Relazione tra i requisiti dell'ISO 15189:2003 ed EBLM

Nelle sezioni seguenti verranno analizzati in maggiore dettaglio i punti dell'ISO 15189:2003 (indicati in corsivo) in cui possono essere applicati i principi della EBLM⁵.

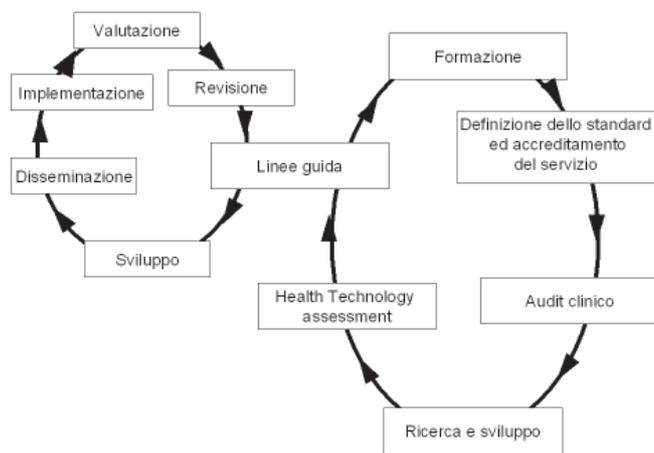


Figura 1. Il ciclo dell'efficacia clinica

ISO 15189:2003. 4: Requisiti della direzione

Bisogni di salute e necessità di servizi

I "bisogni" degli utenti sono menzionati nove volte nello standard ISO15189:2003 (*Introduzione, Paragrafi 4.1.2., 4.4.1.c, 5.5.1., 5.5.2., 5.8.8., 5.8.11, B5.4, B6.1*). Sono indicati di seguito i paragrafi che trattano di questo argomento come requisito essenziale.

ISO 15189:2003. Introduzione

*I servizi di medicina di laboratorio sono essenziali per la cura dei pazienti e quindi devono essere disponibili a rispondere ai **bisogni dei pazienti e del personale sanitario** responsabile della cura degli stessi⁵.*

ISO 15189: 2003, 4.1: Organizzazione e Direzione

*4.1.2. I servizi di medicina di laboratorio, compresi gli opportuni servizi per l'interpretazione appropriata (degli esami), devono essere progettati in modo da poter rispondere ai **bisogni dei pazienti e del personale sanitario** responsabile della cura degli stessi.*

Prima di analizzare il significato del termine "bisogni", dobbiamo definire chi sono i "clienti" dei servizi di medicina di laboratorio. I clienti sono tutti coloro che utilizzano il laboratorio, cioè i pazienti, i clinici e gli enti che pagano le prestazioni (*Punto 5.1.4.c*). Di conseguenza i "bisogni degli utenti" vanno interpretati secondo prospettive differenti, ed occorre compiere una distinzione tra *bisogni di salute* dei pazienti e necessità di servizi del personale sanitario e di chi paga le prestazioni.

Per quanto riguarda il laboratorio, i bisogni di salute dei pazienti si traducono, in ultima analisi, nel fornire informazioni diagnostiche affidabili e di alta qualità che supportino correttamente screening, diagnosi, diagnostica differenziale, monitoraggio, valutazione della prognosi o del rischio di una data condizione di salute. In questo ambito la EBLM ha la funzione di fornire dati scientifici validi ed affidabili sulla efficacia diagnostica degli esami di laboratorio, contribuendo così a soddisfare i bisogni dei suoi utenti principali.

Le "necessità di servizi" correlate ad un laboratorio sono collegate ad aspetti tecnici, organizzativi, finanziari o etici, che spesso coinvolgono una attività di consulenza e la stipula di contratti tra il laboratorio e gli utenti e/o acquirenti delle sue prestazioni. Le "necessità di servizi" possono anche essere collegate al fornire dati tecnicamente affidabili ed accurati (*5.5, 5.6*), con TAT molto veloci (*5.8.11*) ed ai costi più bassi possibili (*5.4.1*). L'impatto di queste necessi-

tà sugli *outcome* dei pazienti deve essere valutato da studi appropriati e in cicli di audit clinico. Entrambe queste aree ricadono nell'ambito della EBLM.

Standard evidence-based, criteri ed indicatori

ISO 15189:2003, 4.2. Sistema di gestione della qualità
4.2.3: Le politiche e gli obiettivi del sistema di gestione della qualità debbono essere definiti in un documento di politica della qualità... La politica della qualità deve comprendere una relazione della direzione del laboratorio sugli **standard del servizio e sull'impegno del laboratorio verso la **buona pratica professionale**...⁵.**

Perché possa essere raggiunta una buona pratica professionale, è necessario che i criteri e gli standard sulla base dei quali essa viene valutata siano validi. I criteri, per essere validi devono essere basati sulle evidenze, devono essere misurabili e devono rispondere ai bisogni degli utenti⁶. Nel 1999, nell'ambito di una conferenza della Joint Commission, i partecipanti provenienti da 50 Paesi espressero un loro parere su aspetti diversi dell'accreditamento. Secondo l'81% dei partecipanti, poiché l'evidenza sostiene chiaramente la migliore pratica di laboratorio e l'efficacia clinica, gli standard dell'accreditamento devono basarsi su di essa⁷.

Le revisioni sistematiche o le linee guida evidence-based forniscono informazioni utili per la produzione o sviluppo e per l'utilizzo di criteri e standard^{8,9}. Se non sono disponibili articoli secondari di qualità elevata, sono necessarie ricerche sistematiche e valutazioni critiche della letteratura primaria⁹. Se mancano evidenze scientifiche, il processo deve tenere conto delle opinioni e del consenso formale delle organizzazioni professionali. E' importante che le fonti delle informazioni alla base di criteri e standard siano citate esplicitamente.

Criteri e standard evidence-based possono essere utilizzati in molte altre attività del sistema di gestione della qualità, che valutano l'attività clinica del laboratorio:

- Identificazione e controllo delle non conformità (*4.9*)
- Azioni preventive (*4.11*)
- Miglioramento continuo (*4.12*)
- Audit interni (*4.14*)
- Audit clinici¹⁰
- Revisione della direzione (*4.15*)

ISO 15189:2003,4.12: Miglioramento continuo

4.12.4. La direzione del laboratorio deve implementare indicatori di qualità al fine di monitorare sistematicamente e valutare il contributo del Laboratorio alla cura del paziente⁵.

La valutazione della pratica corrente si basa su criteri ed indicatori misurabili¹⁰ che possono essere classificati a seconda che il problema valutato si correli alla struttura, ai processi o agli outcome della cura (ad esempio, riduzione del TAT, soddisfazione del paziente, miglioramento di morbilità o mortalità). E' difficile sviluppare criteri di outcome *evidence-based* in Medicina di Laboratorio a causa della mancanza di studi, della cattiva qualità degli studi primari, delle cause di *bias* (ad esempio: fenomeno dell'anticipo di diagnosi, *lead time*, e *bias* di progressione della malattia), della scarsa trasferibilità dei dati della ricerca, causata dalla eterogeneità dei pazienti indagati e dallo spettro della malattia, ecc. Spesso sono, quindi, usati criteri di *outcome* surrogati, più facili da misurare⁶. Ad esempio la misura

della HbA1c è un *outcome* surrogato del controllo del diabete mellito, e valuta in modo indiretto l'*outcome* clinico a lungo termine della morbidità causata dalle complicanze della malattia.

Individuazione delle priorità e monitoraggio

ISO 15189:2003, 4.14. Audit Interni

4.1.4.2... *Devono essere condotti audit interni su tutti gli elementi del sistema, tanto gestionali che tecnici... L'audit interno deve valutare progressivamente questi elementi con particolare riguardo alle aree criticamente importanti per la cura del paziente*⁵.

Il punto precedente sottolinea la necessità di dare priorità a quelle aree chiave dei servizi del laboratorio particolarmente importanti per la cura del paziente. Poiché in ogni laboratorio vi sono risorse limitate, la direzione deve identificare e rendere prioritarie in maniera sistematica le aree che hanno un maggiore impatto sull'efficacia clinica. Le evidenze provenienti dalla ricerca possono interessare molte fasi di questo processo. Quando si vogliono definire le priorità, si deve dare una risposta ai seguenti quesiti^{6,8}:

- L'area considerata comporta alti volumi o rischio aumentato per i pazienti?
- Vi sono problemi importanti di qualità, o vi sono reclami dei pazienti o pericoli per essi?
- Sono disponibili evidenze che supportino le decisioni diagnostiche?
- Esiste il potenziale per il cambiamento ed il miglioramento?
- L'area considerata fa parte delle priorità nazionali in tema di salute?
- L'area considerata è importante per l'organizzazione?

Le aree critiche devono essere valutate in collaborazione con i clinici, se interessati. Gli audit clinici multidisciplinari, che confrontino la pratica reale con gli standard, costituiscono uno strumento efficace per gli obiettivi di miglioramento e per cambiare il servizio. Il termine "clinical audit" non è citato nell'ISO 15189:2003; sono tuttavia presenti riferimenti indiretti nei punti 4.14 e 4.15.

ISO 15189:2003, 4.1.5. Responsabilità della dirigenza nel processo di revisione

4.15.1. La direzione del Laboratorio ha la responsabilità della revisione del sistema di gestione della qualità di tutti i servizi del Laboratorio, comprese le attività di consulenza, per assicurare la **continua adeguatezza ed efficacia nel supportare la cura dei pazienti** e per introdurre i cambiamenti ed i miglioramenti necessari.

4.15.3. *La qualità e l'appropriatezza del contributo del Laboratorio alla cura dei pazienti devono... essere monitorati e valutati in modo obiettivo*⁵.

Questi sotto-paragrafi sottolineano la precisa responsabilità della direzione del Laboratorio a monitorare l'efficacia clinica e i cicli di miglioramento della qualità mediante la pratica dell'audit clinico. È particolarmente importante che il requisito sottolinei "adeguatezza", "appropriatezza" (cioè che il servizio sia fornito alla persona giusta e nel momento giusto) e "qualità" intesa nel significato più ampio del termine.

L'applicazione delle evidenze provenienti dalla ricerca clinica può aiutare a stabilire che cosa sia da considerare realmente adeguato, appropriato e di alta qualità, nell'ambito

di un servizio di diagnosi, nel supportare la cura dei pazienti nella comunità.

ISO 15189:2003. 5: Requisiti tecnici

Il personale del laboratorio ha le competenze adeguate per praticare la EBLM?

ISO 15189:2003, 5.1. Personale

5.1.4. *Il direttore del laboratorio ed i suoi delegati devono avere conoscenze e competenze tali da consentire loro di ... a) fornire consulenza per la scelta degli esami, ... e per l'interpretazione dei dati di laboratorio; ... d) definire, implementare e monitorare gli standard per le prestazioni e il miglioramento di qualità del laboratorio medico*⁵.

L'EBLM supporta le scelte diagnostiche e terapeutiche fornendo dati obiettivi per decisioni mediche informate. Il personale del Laboratorio risponde ai requisiti sopra descritti e possiede "la formazione e le conoscenze di base" adeguate a trasferire nella pratica clinica le evidenze scientifiche¹¹. Un documento della EC4 dedicato alle "Competenze necessarie per un consulente in Medicina di Laboratorio", sottolinea la necessità "di competenze nella ricerca, valutazione critica ed applicazione delle evidenze, al fine di ottimizzare il servizio fornito"¹². La Commissione della IFCC sulla Medicina di Laboratorio Basata sulle Evidenze (C-EBLM) ha condotto recentemente una indagine internazionale che ha dimostrato come in molti Paesi manchi ancora un addestramento formale sulla EBLM, sia prima che dopo la laurea, e come il *curriculum* della maggior parte degli specialisti non comprenda l'EBLM.

Al fine di colmare queste lacune e di rispondere alle esigenze di formazione della comunità IFCC, la C-EBLM ha organizzato nel Settembre 2005, insieme ad esperti della Cochrane Collaboration, un Corso di formazione sulla EBLM della durata di 4 giorni (per dettagli, vedi www.ifcc.org).

Recentemente Price e Christenson hanno dedicato un volume alla filosofia, alle opportunità, agli strumenti dell'EBLM e alle risorse per il suo insegnamento¹³. Poiché mancano buoni studi sugli *outcome*, resta ancora da dimostrare che le competenze nel campo nell'*Evidence Based Medicine* contribuiscano effettivamente al miglioramento della efficacia delle prestazioni sanitarie^{14,15}.

In precedenza abbiamo affermato che la EBLM costituisce un supporto alle decisioni che guidano sia la diagnosi sia la terapia. Le decisioni diagnostiche si basano su diversi fattori.

La scelta delle indagini dipende dalla prevalenza e dalla probabilità pre-test della condizione considerata, dalle informazioni sulle specifiche di qualità del esame (informazioni analitiche), dal potere discriminante e dalla interpretazione delle indagini applicate (informazioni post-analitiche). Nelle sezioni successive analizzeremo il ruolo potenziale della EBLM in queste diverse fasi del processo diagnostico (pre-analitica, analitica, post-analitica) in relazione ai capitoli più importanti dell'ISO15189:2003.

Richiesta di esami evidence-based

ISO 15189:2003, 5.4. Procedure pre-analitiche

5.4.1. *Il...modo in cui la quale le richieste sono trasmesse al Laboratorio deve essere discusso con gli utenti*⁵.

La fase preanalitica inizia con la scelta dell'(degli) esame(i) giusto(i), per il paziente giusto e nel momento giusto. Soddisfare questo requisito rappresenta una delle maggiori criticità per i servizi di laboratorio, in quanto si possono verificare sia un uso eccessivo che un uso insufficiente dei servizi diagnostici ed entrambi possono essere dannosi per i pazienti¹⁶. Rientra tra le responsabilità del Laboratorio quella di fornire "adeguata consulenza sulla scelta degli esami e sull'uso dei servizi" (4.7 e 5.1.4.a). In cosa consiste questa consulenza, chi deve fornirla e come si devono comunicare queste informazioni ai clinici? Secondo i principi dell'EBLM, un esame diagnostico deve essere richiesto solo quando ci si sia posti un quesito e quando ci sono evidenze che il risultato fornirà una risposta in grado di influenzare la decisione clinica¹⁷. Pertanto l'EBLM e l'accreditamento nella fase pre-analitica hanno gli stessi obiettivi: entrambi hanno lo scopo di migliorare il modo in cui sono richiesti gli esami. Una migliore scelta degli esami di laboratorio ed una migliore presentazione ed interpretazione dei risultati rappresentano strumenti efficienti dal punto di vista economico nel modificare le modalità di richiesta e di impiego dei servizi di laboratorio da parte dei clinici¹⁸⁻²⁰. La direzione del laboratorio deve tenere conto del fatto che modificare il modo in cui sono richiesti gli esami necessita di una attenzione continua poiché è un compito difficile e che non finisce mai. Le strategie che si sono dimostrate utili a questo fine comprendono:

- Modifiche dei moduli di richiesta in modo che prevedano meno esami
- Audit clinici e feed-back personalizzati
- Invio per via elettronica di memento e solleciti
- Incentivi o disincentivi²⁰⁻²¹.

Sembrano invece funzionare meno bene singoli corsi di formazione, conferenze ed ECM. Informazioni sui costi e l'invio di materiale scritto sulle modalità di richiesta degli esami hanno effetto scarso o nullo. L'implementazione di ciascuna strategia deve essere adeguata alle circostanze locali, ed è molto probabile che la combinazione di strategie differenti consegua il massimo effetto.

Obiettivi di qualità analitica evidence-based

ISO 15189:2003, 5. 5. Procedure analitiche

5.5.1. Il Laboratorio deve usare **procedure analitiche...che soddisfino i bisogni degli utenti e siano appropriate alle analisi.**

5.5.4. **Le specifiche di qualità per ciascuna procedura utilizzata nella fase analitica devono essere correlate all'uso previsto per quella procedura**⁵.

L'uso e l'interpretazione delle analisi di laboratorio dipendono largamente da quanto i metodi di analisi sono adatti alla applicazione (5.5.4.). L'esecuzione dell'esame in ambito clinico è fortemente influenzata dalla qualità analitica dei metodi (5.6)²², e dalla variabilità biologica del parametro considerato.

Quest'ultima è inoltre essenziale nella determinazione degli obiettivi analitici^{23,24}; www.westgard.com/guest26.htm). Le "evidenze" utilizzate per stabilire le specifiche analitiche degli esami di laboratorio sembrano basarsi largamente sul consenso di esperti, che raggiunge un livello relativamente basso in qualsiasi scala di evidenze. Perciò, sembra appropriato prendere in considerazione ulteriori approcci scientifici che

rinforzino le raccomandazioni per la definizione della variabilità biologica e per definire gli obiettivi di qualità analitica^{23,25}.

Informazioni evidence-based sulla utilità diagnostica dei esami

ISO 15189:2003, 5. 7. Procedure post-analitiche

Secondo i termini e le definizioni ISO 15189:2003(E) 3.9, le procedure post-analitiche comprendono "revisione sistematica, formattazione ed interpretazione, autorizzazione all'emissione, refertazione e trasmissione dei risultati, conservazione dei campioni esaminati"²⁵.

L'obiettivo dell'EBLM nella fase post-analitica è aiutare clinici e pazienti nella interpretazione e nell'impiego clinico dei risultati. Anche gli standard dell'accreditamento fanno riferimento alla necessità dell'"interpretazione dei risultati delle analisi" (4.7, 5.1.4.a, 5.8.3.j). Ma qual è il modo migliore per comunicare ai pazienti ed ai clinici informazioni sull'utilità diagnostica degli esami di laboratorio?

Quando i clinici hanno bisogno di fare una diagnosi, usano gli esami come modificatori della probabilità di malattia al fine di convertire le informazioni sulla probabilità pre-test di una data condizione in una stima della sua probabilità post-test. Per poter effettuare questa valutazione, è necessario conoscere l'accuratezza diagnostica dell'esame (cioè, la sua sensibilità e specificità oppure il suo *likelihood ratio*) che permette loro di trasformare i dati pre-analitici in informazioni clinicamente utili. I professionisti del laboratorio hanno la responsabilità di presentare i risultati degli esami in modo clinicamente utile. Dati preliminari suggeriscono che la presenza sui referti di commenti interpretativi, purché scritti da personale competente e ben preparato, può costituire una delle possibili risposte a questo problema²⁶.

Per aiutare i clinici ad usare in modo efficiente i servizi di Laboratorio, le evidenze scientifiche o le raccomandazioni delle linee guida dovrebbero essere disponibili là dove vengono prese le decisioni cliniche, meglio se direttamente collegate ai dati del paziente. L'*Information Technology* può fornire i mezzi per integrare i supporti decisionali nella cura del paziente²⁷. Esistono in tal senso già molte iniziative e molte banche dati *evidence-based*, compresa una banca dati di revisioni sistematiche correlate alla medicina di laboratorio reso disponibile recentemente dalla Commissione IFCC sulla EBLM (www.ifcc.org).

Conclusioni

L'EBLM raccoglie informazioni preanalitiche, analitiche e post-analitiche degli esami di laboratorio da ricerche cliniche ben condotte, ed inserisce queste evidenze nella pratica quotidiana dei laboratori medici. L'EBLM rappresenta un modo eccellente per prendere le decisioni cliniche migliori, ma anche per integrare nella routine dei laboratori efficacia, gestione della qualità e formazione.

Mettere costantemente sotto osservazione e revisionare la pratica corrente e confrontarla con le migliori evidenze disponibili per la diagnosi e la terapia razionale delle malattie, costituisce un mezzo pratico per identificare deficienze nelle nostre conoscenze e nei nostri servizi. In questo modo la pratica della EBLM può dare l'avvio al ciclo del miglioramento continuo della qualità, generando inol-

tre nuove idee per la ricerca. L'EBLM, inserita nella cultura della gestione della qualità in laboratorio, rappresenta la "migliore pratica di laboratorio" resa esplicita ed accessibile. L'accreditamento, fondato su standard professionali elevati e basato sulle migliori evidenze disponibili, può essere uno strumento potente per portare le evidenze scientifiche al centro della pratica giornaliera dei laboratori medici.

Bibliografia

1. Burnett D, ed. *Understanding accreditation in Laboratory Medicine*. London: ACB Venture Publications; 1996.
2. Parsley K, Corrigan P, eds. *Quality improvement in health care. Putting evidence into practice*. 2nd edition. London: Stanley Thornes Publishers; 1999.
3. *Preoperative tests: The use of routine preoperative tests for elective surgery*. Developed by the National Collaborating Centre for Acute Care. London: National Institute for Clinical Excellence; 2003, www.nice.org.uk
4. SIGN 50: A guideline developers' handbook. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2004. www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/index.html
5. ISO 15189:2003(E) *Medical laboratories – Particular requirements for quality and competence*.
6. Scrivener R, Morrel C, Baker R, Redsell S, Shaw E, Stevenson K, et al. *Principles for Best Practice in Clinical Audit*. London: Radcliffe Medical Press Ltd; 2002.
7. Ente BH. *Joint Commission World Symposium on Improving Health Care through Accreditation*. *Joint Comm J Qual Improvement* 1999; 25:602-13.
8. Oosterhuis WP, Bruns DE, Watine J, Sandberg S, Horvath AR. *Evidence-based guidelines in laboratory medicine: principles and methods*. *Clin Chem* 2004; 50:806-18.
9. Horvath AR, Pewsner D. *Systematic reviews in laboratory medicine: principles, processes and practical considerations*. *Clin Chim Acta* 2004; 342: 23-39.
10. Barth JH. *The role of clinical audit*. In: *Evidence-based Laboratory Medicine: From Principles to Practice*. Price CP, Christenson RH (eds). Washington: AACC Press; 2003. p.209-24.
11. Bergus G, Vogelgesang S, Tansey J, Franklin E, Feld R. *Appraising and applying evidence about a diagnostic test during a performance-based assessment*. *BMC Medical Education* 2004; 4(20) p.12. <http://www.biomedcentral.com/1472-6920/4/20>
12. Beastall GH, Kenny D, Laitinen P, ten Kate J. *A guide to defining the competence to be a consultant in clinical chemistry and laboratory medicine*. *Clin Chem Lab Med* 2005; 43: 654-9.
13. Price CP, Christenson RH. *Teaching evidence-based laboratory medicine: A cultural experience*. In: *Evidence-based Laboratory Medicine: From Principles to Practice*. Price CP, Christenson RH, eds. Washington: AACC Press; 2003. p.225-45.
14. Smith CA, Ganschow PS, Reilly BM, Evans AT, McNutt RA, Osei A, et al. *Teaching residents evidence based medicine skills: a controlled trial of effectiveness and assessment of durability*. *J Gen Intern Med* 2000; 15: 710-5.
15. Straus SE, Green ML, Bell DS, Badgett R, Davis D, Gerrity M, et al. *Evaluating the teaching of evidence based medicine: conceptual framework*. *BMJ* 2004; 329:1029-32.
16. McGinley PJ, Kilpatrick ES. *Tumour markers: their use and misuse by clinicians*. *Ann Clin Biochem* 2003; 40: 643-7.
17. Price CP. *Evidence-based Laboratory Medicine: Supportino Decision-Making*. *Clin Chem* 2000; 46: 1041-50.
18. Mayer M, Wilkinson I, Heikkinen R, Ørntoft T, Magid E. *Improved laboratory test selection and enhanced perception of test results as tools for cost-effective medicine*. *Clin Chem Lab Med* 1998; 36: 683-90.
19. Smith BJ, McNeely MD. *The influence of an expert system for test ordering and interpretation on laboratory investigations*. *Clin Chem* 1999; 45:1168-75.
20. Winkens RAG, Dinant GJ. *Improving test ordering and diagnostic cost-effectiveness in clinical practice – bridging the gap between clinical research and routine health care*. In: *The Evidence Base of Clinical Diagnosis*. Knottnerus JA, ed. London; BMJ Books; 2002; p.197-207.
21. Bunting PS, van Walraven C. *Effect of a controlled feedback intervention on laboratory test ordering by community physician*. *Clin Chem* 2004; 50: 321-6.
22. Haeckel R, Wosniok W, Puentmann I. *Discordance rate, a new concept for combining diagnostic decisions with analytical performance characteristics. 1. Application in method or sample system comparisons and in defining decision limits*. *Clin Chem Lab Med* 2003; 41:347-55.
23. Ricos C, Alvarez V, Cava F, Garcia-Lario JV, Hernandez A, Jimenez CV, et al. *Current databases on biological variation: pros, cons and progress*. *Scand. J Clin Lab Invest* 1999; 59: 491-500.
24. Fraser C. *General strategies to set quality specifications for reliability performance characteristics*. *Scand J Clin Lab Invest* 1999; 59: 487-90.
25. Westgard JO. *Why not evidence-based method specifications?* 2002. (www.westgard.com/essay44.htm)
26. Lim EM, Sikaris KA, Gill J, Calleja J, Hickman PE, Beilby J, Vasikaran SD. *Quality assessment of interpretative commenting in clinical chemistry*. *Clin Chem* 2004; 50:632-7.
27. Kay JD. *Communicating with clinicians*. *Ann Clin Biochem*. 2001; 38: 103-110.