



Centro di Referenza Nazionale
per le Malattie degli Equini

CIRCUITO INTERLABORATORIO
ARTERITE VIRALE EQUINA

Tecnica Sieroneutralizzazione

Anno 2018

REPORT

ENTE ORGANIZZATORE: ISTITUTO ZOOPROFILATTICO SPERIMENTALE DEL LAZIO E DELLA TOSCANA M. ALEANDRI

Centro Referenza Nazionale Malattie degli equini

Responsabile: Dott.ssa Maria Teresa Scicluna

E-mail: teresa.scicluna@izslt.it

Via Appia Nuova 1411 – 00178 Roma

Tel. +39 06 79099353 Fax: +39 06 79340724

E-mail: cerme@izslt.it

GRUPPO DI LAVORO:

Dott. Gian Luca Autorino

Sig.ra Donatella Costantini e-mail: donatella.costantini@izslt.it

Sig.ra Roberta Giordani e-mail: roberta.giordani@izslt.it

Dott. Roberto Nardini, e-mail: roberto.nardini@izslt.it

Dott.ssa Francesca Rosone, e-mail: francesca.rosone@izslt.it

Dott.ssa Maria Teresa Scicluna, e-mail: teresa.scicluna@izslt.it

Indice generale

SCOPO DEL CIRCUITO.....	4
DESCRIZIONE DEL CIRCUITO.....	4
Preparazione e distribuzione dei campioni.....	5
Controllo di qualità.....	6
Test di omogeneità.....	6
Test di stabilità.....	6
Esecuzione delle prove ed invio dei risultati.....	7
Valutazione dei risultati.....	7
Valutazione delle prove a priori.....	7
Sensibilità e specificità e concordanza.....	7
Ripetibilità e Riproducibilità.....	8
Valutazione quantitativa del titolo.....	8
RISULTATI.....	11
Valutazione delle prove a priori.....	11
Sensibilità, specificità e concordanza.....	11
Ripetibilità e Riproducibilità.....	11
Valutazione quantitativa del titolo.....	12
DISCUSSIONE.....	16
RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI.....	18

SCOPO DEL CIRCUITO

L'Istituto Zooprofilattico Sperimentale del Lazio e della Toscana "M. Aleandri" è stato nominato Centro di Referenza Nazionale per le Malattie degli Equini (CeRME) con D.M. 4 ottobre 1999.

Nell'adempimento dei compiti assegnati ai Centri di Referenza, è stato organizzato un circuito di prove interlaboratorio (CI) per la diagnosi sierologica di Arterite Virale Equina (AVE) mediante sieroneutralizzazione (SN).

Lo scopo del circuito è quello di monitorare i livelli di competenza tecnica dei laboratori che effettuano sierodiagnosi di AVE mediante SN.

Il documento ha lo scopo di illustrare le modalità di organizzazione del circuito, di preparazione dei campioni, nonché i criteri di valutazione delle prestazioni dei laboratori partecipanti conformemente alle linee guida internazionali [1,2,3,4].

DESCRIZIONE DEL CIRCUITO

L'adesione dei laboratori al Circuito è stata formalizzata tramite e-mail al CeRME.

Al fine di garantire la riservatezza, ad ogni laboratorio è stato assegnato un codice univoco di identificazione, impiegato per tutte le comunicazioni tra il CeRME e i laboratori partecipanti al CI, comunicato via e-mail contestualmente all'invio dei campioni.

I dati, trattati in forma riservata, sono stati utilizzati dal CeRME per l'analisi e la valutazione dei risultati.

I risultati saranno messi a disposizione del Ministero della Salute e, se richiesti, ad enti terzi autorizzati, previa informazione per iscritto ai partecipanti al circuito.

La relazione finale riportante i risultati e la valutazione del CI sarà pubblicata, in formato anonimo, sul sito del CeRME.

Preparazione e distribuzione dei campioni

Il pannello da esaminare è composto da sieri equini positivi e negativi per AVE in SN. I campioni disponibili presso il CeRME sono stati sottoposti a prove per la definizione del loro titolo. I diversi livelli di titolo sono stati ottenuti mediante la diluizione di sieri positivi in siero negativo.

I campioni sono stati aliquotati e il loro titolo atteso è stato ottenuto nelle prove preliminari che sono state effettuate anche per verificare la loro omogeneità; gli esiti ottenuti sono stati utilizzati per il calcolo della media e della deviazione standard. Successivamente, le aliquote sono state sottoposte alle prove di controllo qualità (vedi paragrafo successivo).

A ciascun laboratorio sono stati forniti tre pannelli, due pannelli identici da analizzare in due sedute separate, possibilmente da un differente operatore, ed uno di riserva nel caso sia necessaria una ripetizione della prova.

Il pannello è costituito da 10 campioni, ciascuno costituita da 120 µl di siero e identificata progressivamente con un codice alfanumerico composto da una lettera che identifica il laboratorio, seguito da un numero in riferimento al siero. La temperatura di conservazione del pannello di sieri fino al suo esame deve essere di $(-20 \pm 5)^\circ \text{C}$.

Ai partecipanti è stato richiesto di restituire entro 7 giorni dal ricevimento del pannello il “Modulo ricezione campioni CI AVE SN 2018” allegato per e-mail a cerme@izslt.it, segnalando eventuali problematiche riscontrate durante il trasporto.

In tabella 1 sono riportate le codifiche dei campioni per ciascun laboratorio.

IDENTIFICATIVO LABORATORIO/ CODIFICA SIERO	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
A	A3	A15	A18	A8	A7	A17	A13	A6	A1	A9
B	B36	B40	B39	B29	B24	B37	B33	B31	B21	B27
C	C52	C45	C54	C55	C60	C59	C57	C53	C44	C41
D	D72	D61	D70	D78	D62	D67	D76	D63	D71	D74
E	E92	E81	E82	E90	E93	E84	E85	E86	E87	E98
F	F101	F116	F103	F114	F112	F110	F107	F115	F105	F120
G	G138	G140	G131	G135	G136	G127	G133	G134	G125	G129
H	H149	H151	H150	H154	H146	H143	H148	H144	H153	H160
I	I168	I166	I173	I180	I162	I174	I169	I172	I167	I165
L	L181	L188	L187	L196	L190	L197	L184	L194	L189	L193

Tabella 1: Codifica alfanumerica dei campioni per ciascun laboratorio

In tabella 2, per ciascun siero, sono riportati il risultato qualitativo ed il titolo atteso espresso in Log.

LABORATORIO			
IDENTIFICATIVO SIERO	SIERO ORIGINARIO	QUALITATIVO	VALORE ATTESO
1	3	POSITIVO	2,22
2	5	POSITIVO	1,55
3	4	POSITIVO	1,88
4	1	NEGATIVO	0
5	2	POSITIVO	2,83
6	4	POSITIVO	1,88
7	5	POSITIVO	1,55
8	3	POSITIVO	2,22
9	1	NEGATIVO	0
10	2	POSITIVO	2,83

Tabella 2: Valore qualitativo, titolo atteso (espresso come logaritmo) per ciascun siero inviato.

Controllo di qualità

Test di omogeneità

Il numero di campioni esaminati in AVE SN deve essere sufficiente a rilevare il 1% di campioni non omogenei con il 95% di IC (http://www.openepi.com/Menu/OE_Menu.htm).

Test di stabilità

- 3 pannelli sono stati conservati a (-20 ± 5) °C (temperatura prevista per la conservazione della matrice interessata): le prove sono state eseguite a tempo 0, 15 e 30 gg;
- 2 pannelli sono stati conservati rispettivamente a (37 ± 1) °C e (5 ± 3) °C, sottoponendoli a prova, al tempo 30 gg.

Gli esiti ottenuti nelle prove di stabilità sono stati elaborati impiegando gli stessi parametri utilizzati nelle prove preliminari.

I pannelli esaminati hanno dato esiti attesi nelle prove di omogeneità e stabilità.

Esecuzione delle prove ed invio dei risultati

Le prove per il CI sono state eseguite in due sedute separate, possibilmente da due diversi operatori seguendo la procedura del Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals 2017, capitolo (versione Maggio 2013) 2.5.10 parte B, paragrafo 2.1.1. [5], testando i campioni da una diluizione iniziale di $\frac{1}{4}$ fino ad una di $\frac{1}{4096}$. I reagenti ed i materiali di riferimento da impiegare nella prova dovevano essere quelli in uso presso il laboratorio partecipante. Il manuale OIE prevede sia l'utilizzo di un siero positivo debole di lavoro (SPDL) che del siero positivo di lavoro (SPL).

Valutazione dei risultati

Valutazione delle prove a priori

La validità delle prove è stata verificata secondo i criteri del manuale dell'OIE per le dosi virali, il titolo dell'SPL e del titolo dell'SPDL; per l'SPL e l'SPDL sono stati presi in considerazione il titolo atteso e anche l'intervallo di confidenza definiti da ogni laboratorio.

Per le prove valide, Il CeRME ha provveduto all'elaborazione statistica dei risultati.

Sensibilità e specificità e concordanza

Per l'analisi dei risultati è stata valutata la sensibilità, la specificità e la concordanza. La sensibilità e la specificità sono state calcolate rispettivamente come la proporzione tra numero di positivi e di negativi rilevati dal laboratorio rispetto al numero atteso di positivi e negativi. Il limite di accettabilità della concordanza è il seguente:

$K < 0.9$ Insoddisfacente;

$K \geq 0.91$ Soddisfacente.

Ripetibilità e Riproducibilità

La valutazione della ripetibilità e della riproducibilità è stata effettuata misurando il coefficiente di variazione (CV) per i titoli espressi in logaritmo delle repliche di uno stesso siero nell'ambito della stessa seduta e di sedute differenti. È stato ritenuto soddisfacente un CV non superiore a 30% come indicato da Jacobson [6]. Dopo la verifica della ripetibilità e della riproducibilità, le prestazioni dei laboratori sono state valutate attraverso la misurazione dello z-score, calcolato per i singoli esiti ottenuti per ogni siero saggiato.

Valutazione quantitativa del titolo

La valutazione dei risultati di ciascun campione è stata condotta attraverso il calcolo del valore di z-score, previa trasformazione logaritmica dei dati:

$$z\text{-score} = \frac{X_i - X_a}{NIQ}$$

dove:

x_i = risultato fornito dal laboratorio i-esimo

x_a = valore assegnato

NIQ = intervallo interquartile normalizzato = $(Q3-Q1)*0,7413$

Il valore assegnato, considerato come stima attendibile del valore vero, è stato stabilito attraverso il calcolo della media geometrica dei risultati ottenuti nelle prove preliminari per ciascun siero sono state effettuate almeno 30 repliche suddivise in 7 sedute indipendenti.

L'intervallo interquartile è stato calcolato mediante differenza tra il 3° ed il 1° quartile della distribuzione dei risultati ottenuti nelle prove preliminari per ciascun siero.

I laboratori potranno valutare la propria attività secondo i seguenti criteri:

$|z| < 2$ soddisfacente

$2 < |z| < 3$ discutibile

$|z| > 3$ insoddisfacente

Al campione negativo, correttamente individuato, è stato assegnato uno

z-score di zero.

Per valutare la prestazione complessiva del laboratorio, è stato calcolato un indice definito dalla somma dei quadrati dei valori di z-score del singolo laboratorio (SQZ lab):

$$SQZ_{Lab} = \sum_{i=1}^n z_i^2$$

Dove:

n = numero di campioni analizzati per ciascun laboratorio

z_i = valore di z-score relativo al campione i-esimo

Con lo stesso criterio è stato valutato il sistema diagnostico nel suo complesso, prendendo in considerazione tutti i valori di z-score calcolati per i singoli laboratori partecipanti.

I limiti di accettabilità della prestazione individuale e complessiva dei laboratori sono stati definiti mediante confronto con i valori critici di una distribuzione χ^2 con n gradi di libertà ed α pari a 0,0455 e 0,0027 (valori corrispondenti ad uno z-score di 2 e 3).

In Tabella 3 sono riportati i valori limite del SQZ con n° 20 valori di z-score in funzione del numero dei campioni distribuiti ed esaminati per laboratorio, impiegati per valutare l'attività globale del laboratorio; si riportano inoltre i valori limite con n° 200 valori di z-score, impiegati per valutare il sistema diagnostico nel suo complesso:

N-valori z-score considerati	SQZ ($\alpha = 0,0455$)	SQZ ($\alpha = 0,0027$)
20	31,8	42,1
200	235	260,1

Tabella 3: valori limite per l'interpretazione del valore di SQZ

I criteri di valutazione sono i seguenti:

$SQZ_{lab} \leq SQZ (\alpha = 0,0455; n)$ soddisfacente

$SQZ (\alpha = 0,0455; n) < SQZ_{lab} < SQZ (\alpha = 0,0027; n)$ discutibile

$SQZ_{lab} \geq SQZ (\alpha = 0,0027; n)$ insoddisfacente

Inoltre, per verificare la presenza di errori sistematici nei risultati forniti dai laboratori, è stato calcolato l'indice SRZ basato sulla somma degli z-score.

$$SRZ_{Lab} = \frac{\sum_{i=1}^n z_i}{\sqrt{n}}$$

dove:

n = numero di campioni analizzati per ciascun laboratorio

z_i = valore di z-score relativo al campione i-esimo

I criteri di valutazione sono i seguenti:

$|SRZ| \leq 2$ soddisfacente

$2 < |SRZ| < 3$ discutibile

$|SRZ| \geq 3$ insoddisfacente

RISULTATI

Valutazione delle prove a priori

Il manuale OIE indica che per dosi virali inferiori a 30 TCID₅₀ e maggiori di 300 TCID₅₀, la prova ed i relativi risultati sono da considerarsi non validi. Inoltre, i titoli del SPL e SPDL sono da non considerarsi validi ed accettabili se ricadono fuori dai limiti fissati dal manuale dell'OE o dai singoli laboratori. Tutti i laboratori hanno ottenuto valori compresi nell'intervallo di accettabilità delle dosi virali e dei titoli del SPL e SPDL.

Sensibilità, specificità e concordanza

In tabella 4 sono mostrati i valori di sensibilità specificità e concordanza (K di Cohen) per ciascun laboratorio.

LAB.	SENSIBILITÀ (%)	SPECIFICITÀ (%)	K
A	100	100	1
B	100	100	1
C	100	100	1
D	100	100	1
E	100	100	1
F	100	100	1
G	100	100	1
H	100	100	1
I	100	100	1
L	100	100	1

Tabella 4: Valori di sensibilità e specificità espressi in percentuale, e valore della concordanza misurata con il K di Cohen.

Ripetibilità e Riproducibilità

In Tabella 5 sono riportati per ciascun laboratorio i valori di CV di ripetibilità calcolati sui titoli dei sieri originari (da 1 a 5) espressi in Log₁₀ per entrambe le prove e il CV di riproducibilità. I coefficienti di variazione sono soddisfacenti, ad eccezione di un siero (S2) per il Lab L per il quale è risultato 30,57.

A				F			
N° SIERO	Ripetibilità PROVA 1	Ripetibilità PROVA 2	Riproducibilità	N° SIERO	Ripetibilità PROVA 1	Ripetibilità PROVA 2	Riproducibilità
1	0,00	0,00	0,00	1	0,00	0,00	0,00
2	0,00	8,29	5,69	2	9,39	9,39	7,66
3	0,00	10,82	7,37	3	12,78	16,18	16,52
4	12,78	12,78	10,43	4	20,20	20,20	16,50
5	0,00	16,18	10,82	5	28,28	28,28	23,09
B				G			
N° SIERO	Ripetibilità PROVA 1	Ripetibilità PROVA 2	Riproducibilità	N° SIERO	Ripetibilità PROVA 1	Ripetibilità PROVA 2	Riproducibilità
1	0,00	0,00	0,00	1	0,00	0,00	0,00
2	5,21	10,82	7,19	2	16,57	12,80	12,26
3	8,44	16,18	10,78	3	5,57	10,82	7,25
4	0,00	10,21	13,32	4	6,27	14,66	9,58
5	27,11	10,10	19,33	5	20,20	20,20	16,50
C				H			
N° SIERO	Ripetibilità PROVA 1	Ripetibilità PROVA 2	Riproducibilità	N° SIERO	Ripetibilità PROVA 1	Ripetibilità PROVA 2	Riproducibilità
1	0,00	0,00	0,00	1	0,00	0,00	0,00
2	24,86	15,66	17,08	2	3,28	3,61	6,28
3	0,00	10,82	7,96	3	8,29	9,39	10,16
4	16,18	20,20	20,71	4	5,21	10,82	7,19
5	16,18	20,20	20,71	5	12,78	0,00	9,46
D				I			
N° SIERO	Ripetibilità PROVA 1	Ripetibilità PROVA 2	Riproducibilità	N° SIERO	Ripetibilità PROVA 1	Ripetibilità PROVA 2	Riproducibilità
1	0,00	0,00	0,00	1	0,00	0,00	0,00
2	0,00	0,00	0,00	2	0,00	0,00	0,00
3	0,00	0,00	10,43	3	10,49	9,43	11,46
4	16,18	0,00	12,13	4	5,27	0,00	3,79
5	0,00	20,20	13,33	5	12,78	0,00	9,46
E				L			
N° SIERO	Ripetibilità PROVA 1	Ripetibilità PROVA 2	Riproducibilità	N° SIERO	Ripetibilità PROVA 1	Ripetibilità PROVA 2	Riproducibilità
1	0,00	0,00	0,00	1	0,00	0,00	0,00
2	7,42	0,00	5,11	2	30,57	6,54	18,07
3	9,39	9,39	7,66	3	8,84	20,20	16,49
4	23,44	10,82	15,24	4	10,10	20,20	17,13
5	16,18	16,18	13,21	5	20,20	0,00	15,38

Tabella 5: Valori di coefficiente di variazione di ripetibilità intraprova e riproducibilità per ciascun laboratorio.

Valutazione quantitativa del titolo

Nelle Figure 1, 2, 3 e 4 sono rappresentati i valori di z-score ottenuti da ciascun laboratorio per le due repliche della prima (in giallo) e della seconda seduta (in arancione) rispettivamente per i sieri originari 2, 3, 4 e 5. Il siero 1, negativo non è riportato.

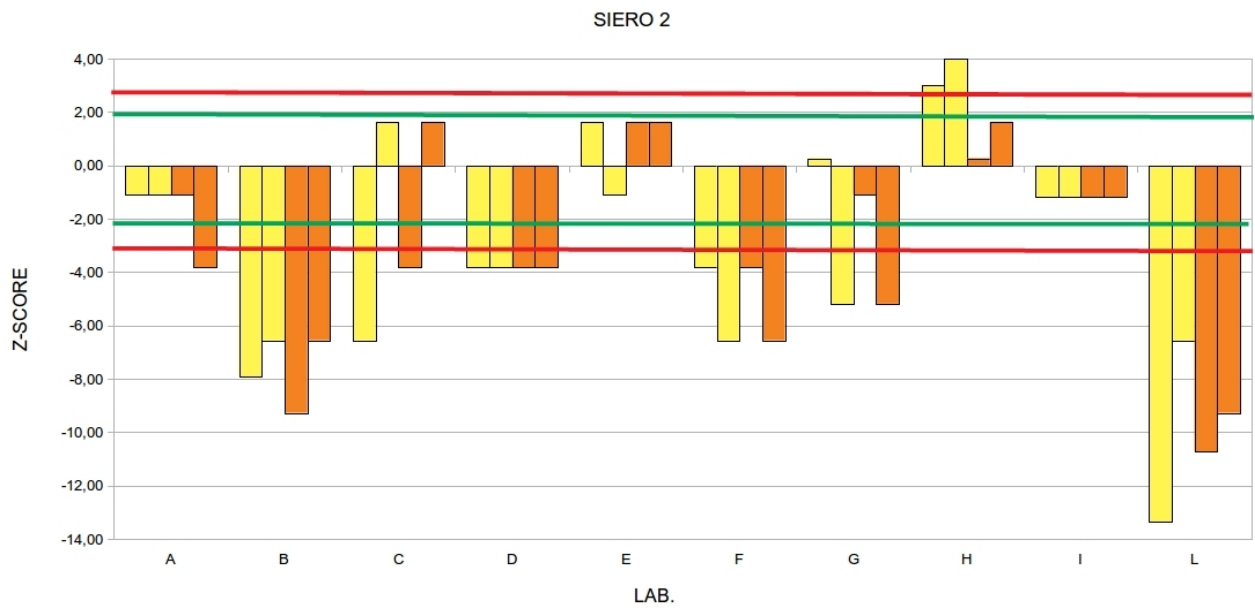


Figura 1: Valori di z-score ottenuti da ciascun laboratorio per le due repliche della prima (in giallo) e della seconda seduta (in arancione) per il siero 2. Le linee verdi rappresentano il limite di accettabilità di ± 2 Z-score, mentre le linee rosse rappresentano il valore di ± 3 Z-score, oltre il quale la performance non è accettabile. Tra le due valori limite la performance è considerata discutibile

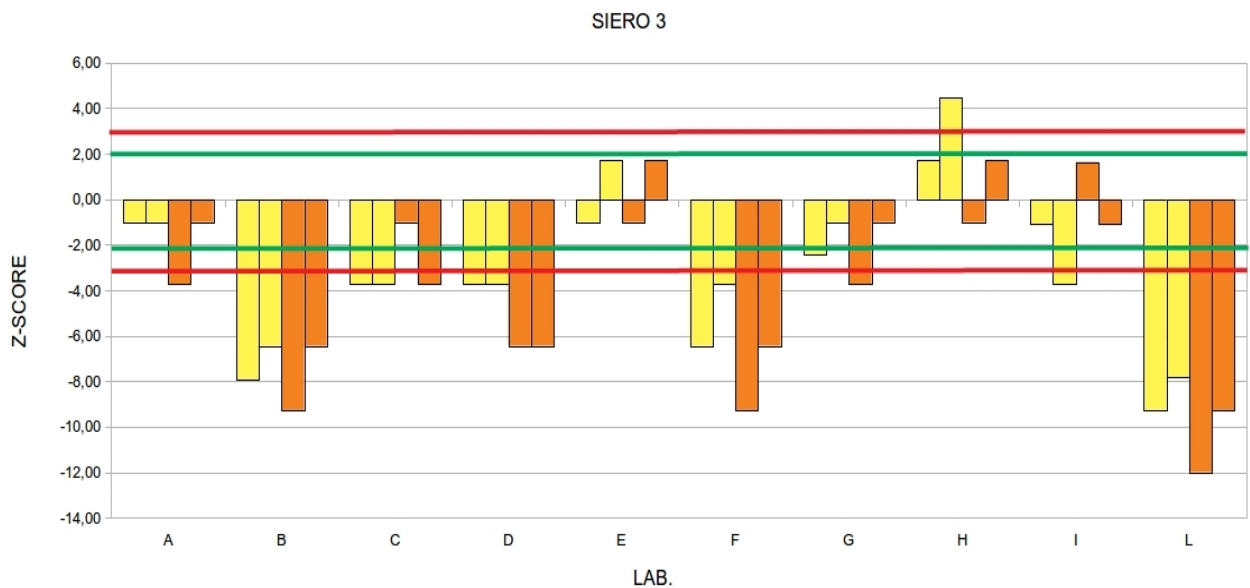


Figura 2: Valori di z-score ottenuti da ciascun laboratorio per le due repliche della prima (in giallo) e della seconda seduta (in arancione) per il siero 3. Le linee verdi rappresentano il limite di accettabilità di ± 2 Z-score, mentre le linee rosse rappresentano il valore di ± 3 Z-score, oltre il quale la performance non è accettabile. Tra le due valori limite la performance è considerata discutibile.

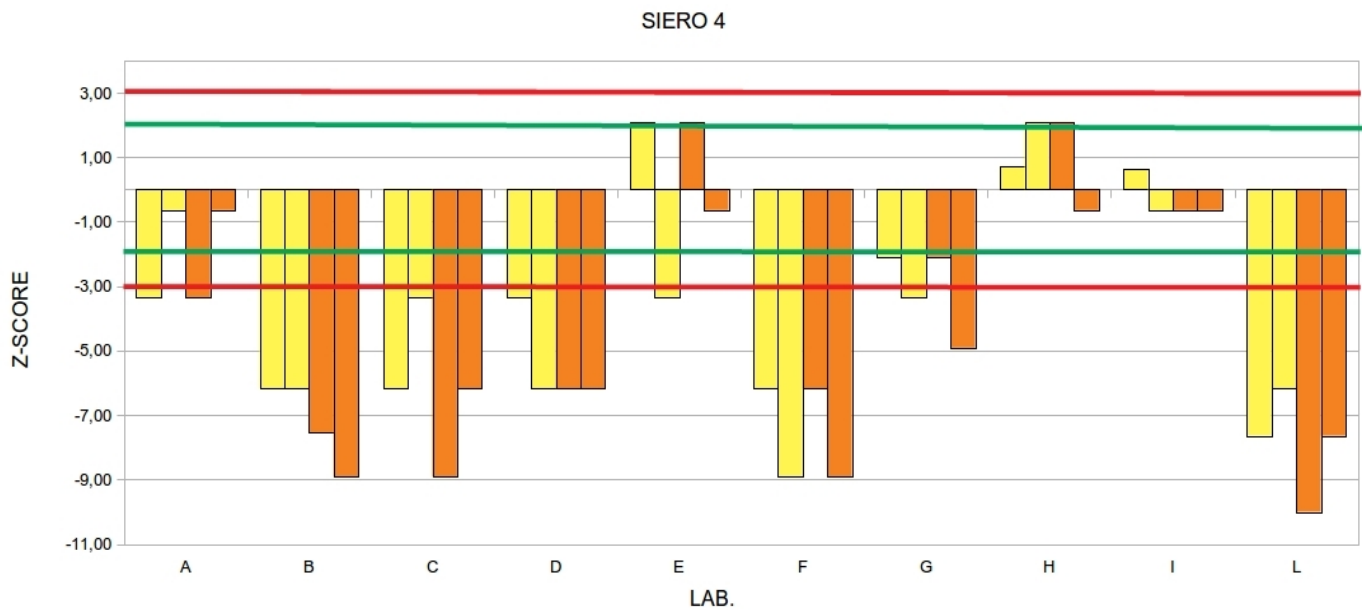


Figura 3: Valori di z-score ottenuti da ciascun laboratorio per le due repliche della prima (in giallo) e della seconda seduta (in arancione) per il siero 4. Le linee verdi rappresentano il limite di accettabilità di ± 2 Z-score, mentre le linee rosse rappresentano il valore di ± 3 Z-score, oltre il quale la performance non è accettabile. Tra le due valori limite la performance è considerata discutibile



Figura 4: Valori di z-score ottenuti da ciascun laboratorio per le due repliche della prima (in giallo) e della seconda seduta (in arancione) per il siero 5. Le linee verdi rappresentano il limite di accettabilità di ± 2 Z-score, mentre le linee rosse rappresentano il valore di ± 3 Z-score, oltre il quale la performance non è accettabile. Tra le due valori limite la performance è considerata discutibile.

In Tabella 6 sono riportati i valori di SQZ_{Lab} e SRZ_{Lab} utilizzati per valutare la performance di ciascun laboratorio e totale, e per evidenziare la presenza di errori sistematici.

CODICE	SQZ_{Lab}	SRZ_{Lab}	$SQZ_{Lab\ totale}$
A	59,60	-5,20	3230
B	696,80	-21,70	
C	278,50	-10,70	
D	302,10	-14,00	
E	39,80	0,70	
F	556,10	-19,30	
G	130,40	-8,40	
H	67,90	4,70	
I	26,80	-2,20	
L	1072,00	-26,40	

Tabella 6: Valori di SQZ_{Lab} (di ciascun laboratorio e totale) e SRZ_{Lab}

In Tabella 7 è mostrato un riepilogo degli indicatori di performance valutati nel presente circuito interlaboratorio, con il relativo giudizio; insieme ad un giudizio complessivo del laboratorio.

LABORATORIO	SENSIBILITÀ	SPECIFICITÀ	K COHEN	RIPETIBILITÀ	RIPRODUCIBILITÀ	SQZ_{Lab}	SRZ_{Lab}	GIUDIZIO COMPLESSIVO
A	S	S	S	S	S	I	I	S
B	S	S	S	S	S	I	I	S
C	S	S	S	S	S	I	I	S
D	S	S	S	S	S	I	I	S
E	S	S	S	S	S	D	S	S
F	S	S	S	S	S	I	I	S
G	S	S	S	S	S	I	I	S
H	S	S	S	S	S	I	I	S
I	S	S	S	S	S	S	D	S
L	S	S	S	S	S	I	I	S
$SQZ_{Lab\ totale}$	I							

Tabella 7: Indicatori di performance valutati nel circuito interlaboratorio e relativo giudizio e giudizio complessivo del laboratorio. S= soddisfacente, D= discutibile, I= insoddisfacente.

DISCUSSIONE

Il risultato di una prova di sieroneutralizzazione è influenzato da molteplici fattori, come il titolo virale, il substrato cellulare, il passaggio al quale si utilizza ed il tipo di complemento. Da una valutazione delle condizioni di prova sono emerse diverse considerazioni.

Il manuale OIE nella descrizione della procedura di prova riporta che bisogna includere in ogni seduta i seguenti controlli interni di siero a titolo: negativo, debole positivo e ad alto titolo. I **LAB A, B, C, D, E** non hanno utilizzato il siero debolmente positivo. Il suo utilizzo è necessario per valutare costantemente il grado di sensibilità del laboratorio relativamente a sieri con titoli bassi: si raccomanda quindi di includerlo tra i controlli della prova.

I **LAB B, C, D, E, G** non hanno riportato l'incertezza attesa per i sieri di controllo utilizzati, fondamentale per un monitoraggio continuo della prova. In questi casi è stato applicato l'intervallo di incertezza calcolato ed in uso da parte del CERME e pertanto sono stati considerati validi i titoli del SPL per ogni seduta che ricadevano all'interno di un limite pari a $\log_{10} 0,6$, in eccesso o in difetto rispetto al suo titolo predeterminato.

Secondo quanto indicato nel Manuale OIE per tale prova l'incertezza di misura dovrebbe essere di $\pm \log_{10} 0,3$. Sulla base di quanto dichiarato dal Responsabile dell'OIE Reference Laboratory for EVA, Prof. Peter Timoney, si può ritenere ancora accettabile l'incertezza di misura pari a 0.6 per un livello di confidenza dell'IC pari al 95%, impiegando un valore di k uguale a 1,96.

Tra i laboratori partecipanti sono state utilizzate delle cellule ad un numero di passaggi molto variabile; la variabilità dei risultati potrebbe essere imputata all'uso di un eccessivo numero di passaggi della linea cellulare che comporta una diminuzione di sensibilità della prova. Pertanto, è consigliabile verificare l'andamento delle dosi virali e dei titoli dei sieri di controllo all'aumentare dei passaggi delle cellule.

Inoltre, anche il confronto dei diversi complementi disponibili sul mercato è un altro fattore di cui tenere conto.

Tutti I laboratori hanno dimostrato di possedere performance soddisfacenti dal punto di vista qualitativo in quanto sia i valori di sensibilità e specificità che quello di K di Cohen sono risultati perfetti. Per quanto riguarda la precisione i valori di CV di ripetibilità e riproducibilità, eccetto il valore di ripetibilità di un siero in una sola prova del **LAB L**, sono risultati inferiori al limite prefissato del 30%.

In questo quadro emerge una grande disomogeneità per quanto riguarda l'attribuzione del titolo dei sieri, valutata attraverso lo z-score, che ha evidenziato in generale, e con l'eccezione del **LAB E** e del **LAB I**, una sottostima del titolo.

Pur giudicando soddisfacente la performance complessiva di tutti i laboratori, invitiamo ad una revisione completa del sistema diagnostico, allineandosi quando necessario alle prescrizioni del Manuale OIE, in quanto una sottostima di campioni debolmente positivi, può comportare una perdita di sensibilità e di conseguenza anche l'autorizzazione alla monta di soggetti infetti.

Il Responsabile del Centro di Referenza per le Malattie degli Equini
Dott.ssa Maria Teresa Scicluna*

* Firma autografa sostituita con indicazione a stampa del nominativo del soggetto responsabile ai sensi del D.Lgs. 39/93 art. 3 c. 2

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

[1] Guidelines of the Office International des Epizooties for laboratory quality evaluation, for international reference standards for antibody assays and for laboratory proficiency testing. Rev. Sci. Tech. Off. int. Epiz., 1998, 17 (2), 600-609.

[2] Guida ISO/IEC 43-1:1997 Proficiency testing by interlaboratory comparisons Part 1: Development and operation of proficiency testing schemes.

[3] Guida ISO/IEC 43-2:1997 Proficiency testing by interlaboratory comparisons Part 2: Selection and use of proficiency testing schemes by laboratory accreditation bodies.

[4] Linea guida ILAC-G13: 08/2007 Guidelines for the Requirements for the Competence of Providers of Proficiency Testing Schemes.

[5] Equine Viral Arteritis (Infection with equine arteritis virus). Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals, 7th edition, 2017; Part 2, Section 2.2, Chapter 2.5.10.

[6] R.H. Jacobson (1998) - Validation of serological assay for diagnosis of infectious diseases. Rev. sci. tech. Off. int. Epiz., 17, 2, 469-486