

La variabilità preanalitica

G. Lippi^{a,b}, A. Bassi^a, G.C. Guidi^{a,b}

^aLaboratorio di Biochimica Clinica ed Ematologia, Dipartimento di Scienze Morfologico-Biomediche, Università degli Studi di Verona

^bComitato Italiano per la Standardizzazione dei Metodi Ematologici e di Laboratorio (CISMEL)

Sommario

Gli esami di laboratorio rappresentano sovente un aspetto meno percettibile della medicina, malgrado essi contribuiscano considerevolmente al processo decisionale del clinico. A seguito di ragguardevoli progressi tecnologici, la qualità analitica ha consentito di raggiungere un maggior senso di confidenza nei risultati di laboratorio e la qualità extra-analitica rappresenta oggi un problema maggiore per l'attendibilità degli esami. L'attendibilità dei risultati deve pagare un prezzo crescente alla qualità in ogni fase dell'attività del laboratorio. Conseguentemente, una standardizzazione inadeguata di molti processi preanalitici può determinare una dispersione di risorse nella sfida volta al miglioramento della qualità globale. Tra i maggiori problemi preanalitici, le procedure di raccolta, trasporto, trattamento e conservazione del campione rappresentano le maggiori opportunità per incertezza ed errori. Un ampio consenso, dal quale dovrebbero essere sviluppate ed applicate linee-guida specifiche, è richiesto urgentemente, contestualmente alla necessità d'adottare efficienti programmi di qualità extra-analitica per monitorare ogni processo di questa fase cruciale dell'attività di laboratorio.

Summary

“Preanalytical variability”

Laboratory testing is often a less perceptible side of medical care, though it offers a substantial contribution to the decision making process. Owing to remarkable advances in technology, the analytic quality has allowed a major sense of confidence in results of laboratory testing and the extra-analytical quality is a major issue for the reliability of the whole testing process. Reliability of test data should pay a growing price to quality in every phase of the laboratory workout. Accordingly, a poor standardization of several preanalytical processes may lead to much wasted efforts in the challenge of further quality improvement. Among major preanalytical issues, sample collection, transport, handling and storage represent major occasions of errors and uncertainty. A large consensus, which might finally lead to development and implementation of specific guidelines, is urgently needed, along with comprehensive extra-analytic quality assurance programs aimed at monitoring each process of this crucial phase of the laboratory workout.

Introduzione

Nel corso degli ultimi anni il ruolo del laboratorio clinico s'è andato affermando sempre più prepotentemente nell'ambito del complesso processo del *clinical decision making*. I considerevoli progressi nella comprensione della fisiopatologia delle malattie, contestualmente ad evoluzione/evoluzione e miglioramento delle tecniche diagnostiche, hanno rubato spazi sempre più consistenti al ragionamento clinico, producendo informazioni cliniche con standard qualitativi elevatissimi. La qualità in laboratorio è sempre stata oggetto di riflessioni approfondite e tutti gli sforzi compiuti per garantire una maggior appropriatezza delle richieste ed

una migliore attendibilità dei risultati hanno consentito di raggiungere risultati significativi. Nondimeno, l'errore in laboratorio, analogamente ad altre aree che richiedano un diretto intervento umano, non è stato completamente eliminato e forse non potrà esserlo mai¹. Il progresso tecnologico ed informatico, parallelamente all'introduzione di standard di qualità efficienti per monitorare diverse fasi di processo, hanno consentito di raggiungere una maggiore attendibilità e confidenza nella fase analitica dell'esame, contenendo gli errori ed incrementando precisione ed accuratezza dei risultati². Questo processo ha prodotto risultati superiori alle aspettative, allorché ha consentito di produrre ri-

sultati di laboratorio con margini di variabilità od errore di molto inferiori ai criteri di qualità analitica suggeriti (regola di Fraser, differenza critica, bias desiderabile, ecc.)³. Nondimeno, il raggiungimento di elevatissimi traguardi di precisione e sensibilità analitica ha sortito ulteriori considerazioni sul processo di produzione dei risultati di laboratorio. Poiché la qualità analitica per molti parametri ha raggiunto limiti che difficilmente consentono o consigliano margini ulteriori d'intervento, dovrebbe essere focalizzata maggiore attenzione verso aspetti extra-analitici che incidono considerevolmente nella qualità globale dei risultati prodotti². In effetti, non avrebbe molto senso perseguire target analitici estremi a fronte di risultati potenzialmente inattendibili a causa di variabili incontrollate, insorte a valle o a monte del processo analitico. Per analogia, è come se dopo aver progettato un motore potentissimo (qualità analitica), ci si ostinasse a volerlo inserire nel telaio di una vecchia utilitaria (qualità extra-analitica). Ciò è valido non solo al fine di non dissipare le ingenti risorse economiche riposte nel miglioramento della qualità analitica, ma anche per garantire una pertinente gestione clinica ed un miglior outcome per i pazienti^{4,5}.

L'errore in medicina ed in laboratorio

Le pratiche mediche fondano la loro origine nella storia più remota dell'umanità. Ai tempi in cui la medicina poneva le sue semplici basi sull'intelletto e sull'esperienza del medico, sull'abilità infermieristica, su semplici procedure chirurgiche e pochi farmaci, il prezzo da pagare all'inefficienza o alla disorganizzazione era relativamente basso e le conseguenze sfavorevoli erano per lo più attribuite alla provvidenza, alla sfortuna o alla volontà divina⁶. La graduale modernizzazione e sofisticazione della scienza medica ha imposto, col passare del tempo, l'adozione di standard qualitativi molto più elevati. Una prima analisi responsabile del problema è stata prodotta all'inizio degli anni '90 dalla *Agency for Health Care Policy and Research*, l'odierna *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ), allorché gli errori medici furono identificati come una delle quattro maggiori sfide che gli Stati Uniti avrebbero dovuto fronteggiare nel processo di miglioramento della qualità del sistema sanitario nazionale⁷. Nella celeberrima relazione "To err is human: building a safer health system", l'*United States Institute of Medicine* (IOM) stimò che da 44.000 a 98.000 cittadini statunitensi morivano ogni anno per errori medici potenzialmente prevenibili ed evitabili piuttosto che per patologie da cui erano affetti⁸.

Pragmaticamente, è irragionevole attribuire la valenza di potenziale pericolosità ad una circostanza medica senza adottare un'analisi sistematica, focalizzata sulle necessità ed aspettative di salute del paziente, in una dimensione inevitabilmente multidisciplinare. Malgrado le definizioni scientifiche non manchino, la concezione dell'errore in medicina è complessa da esporre. Una definizione accettabile è quella proposta da Kohn

e colleghi, secondo cui l'errore medico è "il fallimento di completare un'azione pianificata o l'utilizzo di un mezzo sbagliato per conseguire lo scopo". Analogamente, un evento avverso è definito in termini di "danno causato da un atto medico piuttosto che da una patologia"⁸. Nell'immaginario collettivo, s'è spesso portati a generalizzare e banalizzare il problema, allorché l'errore in medicina è identificato con atti medici impropri o inopportuni, soprattutto nell'ambito della somministrazione di farmaci o nell'espletamento di procedure chirurgiche. La sottovalutazione dell'errore di laboratorio configura sovente una visione riduttiva e semplicistica del problema, frutto della diffusa inclinazione, anche tra colleghi medici, a non considerare il laboratorio come una branca della semeiotica e gli esami di laboratorio come atti medici. Difficoltà analoghe a quelle insite nell'appropriata definizione d'errore medico, sorgono nella caratterizzazione e contestualizzazione dell'errore in laboratorio. Poiché la diagnostica *in vitro* contribuisce fino al 70% del *clinical management*, anche in questa circostanza il concetto non può limitarsi a quanto avviene all'interno del laboratorio, ma presuppone un visione globale del processo, superando la tradizionale dicotomia clinica-laboratorio. Una idonea definizione, recentemente mutuata dalla *International Organization for Standardization* (ISO) è "ogni problema nel prescrivere, riportare ed interpretare i risultati dei test di laboratorio e reagire di conseguenza"^{9,10}. La prevalenza degli errori di laboratorio è difficile da stimare con precisione e tutti gli sforzi compiuti in questa direzione hanno spesso prodotto risultati diffusi, talora contraddittori. Ciò è imputabile all'eterogeneità dell'approccio epidemiologico (area d'indagine, strumenti di rilevazione) ed all'efficienza ridotta, soprattutto in termini di sensibilità, dei metodi adottati per la rilevazione degli errori. Pertanto, le stime risentono di un chiaro *bias*, riconducibile al fatto che se gli errori macroscopici e grossolani (provetta vuota) sono facilmente riconoscibili, la capacità d'individuare altri tipi d'errore (scambio di paziente, variabili di prelievo) è meno semplice e sovente al di fuori della sfera d'influenza del laboratorio. Per questo motivo, la percentuale d'errore proposta dalla letteratura spazia lungo un ampio intervallo di confidenza, collocandosi tra 0.1 e 9.3%¹¹. Poiché è verosimile supporre che questi due limiti estremi non riflettano la situazione reale, una stima attendibile della prevalenza è quella che certifica un errore ogni 164-330 analisi eseguite^{9,12-15}. Malgrado questa cifra possa apparire poco significativa, essa assume contorni rilevanti quando raffrontata al considerevole numero d'analisi eseguite ogni giorno nei laboratori¹.

E' possibile riconoscere generalmente tre atteggiamenti degli operatori sanitari dinanzi all'errore di laboratorio: (i) disfattismo (per tare culturali o preconcetti nei confronti della diagnostica di laboratorio, si tende ad attribuire ogni discrepanza tra risultati e condizione clinica del paziente ad errori), (ii) plausibilità (si tende a considerare l'eventualità dell'errore di laboratorio come

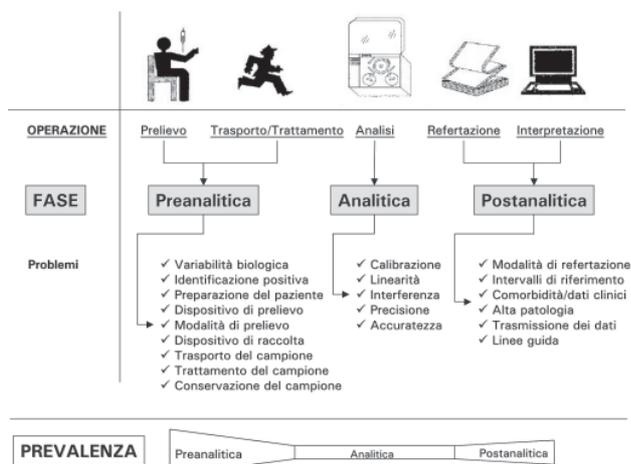


Figura 1. Principali fonti di variabilità nei risultati di laboratorio.

ipotesi plausibile e si reagisce di conseguenza), (iii) ignoranza o sottovalutazione del problema.

Caratterizzazione degli errori in laboratorio

Come già affermato in precedenza, gli errori in laboratorio, siano essi casuali o sistematici, possono interessare tutto il processo produttivo ed interpretativo del risultato (Fig. 1) e, come tali, possono ricadere nell'ambito di operazioni riconducibili alle fasi preanalitica, analitica e postanalitica^{1,2}. Gli enormi progressi compiuti nel miglioramento della qualità analitica hanno consentito di circoscrivere le dimensioni del problema, al punto che la massima parte (fino all'85%) degli errori individuabili ricade oggi nella fase preanalitica⁹⁻¹⁷. La prevalenza d'errori preanalitici è consistentemente diversa tra prelievi di pazienti esterni ed interni, rispettivamente 0.039 e 0.60%, differenza riconducibile direttamente a fattori umani associati ad abilità nelle tecniche di prelievo ed al maggior peso degli esami per pazienti interni nella realtà dei moderni laboratori clinici^{9,11}. Di conseguenza, procedure diagnostiche attuate da personale esterno al laboratorio sembrano rappresentare la fonte della maggior parte degli errori, fino al 95% del totale¹⁸. L'importanza di monitorare, prevenire e correggere ove possibile questi errori è giustificata dal rapporto tra crescita continua delle spese per la diagnostica e ristrettezza delle risorse assegnate al laboratorio dal sistema sanitario nazionale. La spesa di laboratorio, in relazione alla spesa sanitaria totale, spazia dal 5% (Stati Uniti e Canada) al 10% Australia, collocandosi attorno al 7% in Italia¹⁹. In quest'ottica, il miglioramento continuo della qualità delle prestazioni erogate dal laboratorio ed una più armonica ed efficiente redistribuzione delle risorse rappresentano imperativi per raggiungere un effettivo contenimento della spesa. A questo proposito, deve far riflettere il fatto che il sistema sanitario nazionale spende una consistente quota del budget legata all'incertezza delle misure, sulla quale le variabili extra-analitiche incidono considere-

Tabella I. Principali aree d'incertezza nella fase preanalitica.

Problemi preanalitici maggiori

- Indicazioni sulla preparazione del paziente al prelievo
 - Diggiuno
 - Attività fisica/Stress
 - Postura
- Indicazioni sulle modalità d'esecuzione del prelievo
- Indicazioni sui dispositivi di prelievo e raccolta del campione
- Indicazioni sul trattamento di campioni non idonei
 - Materiale (sangue arterioso/venoso/capillare)
 - Contaminazione (biologica o durante il prelievo)
 - Tipo o riempimento della provetta
 - Campioni emolitici, lipemici, coagulati
- Indicazioni sul trasporto del campione
- Indicazioni sul trattamento dei campioni
 - Aliquotazione
 - Temperatura e velocità di centrifugazione
- Indicazioni sulla conservazione dei campioni
- Indicazioni sugli standard di qualità preanalitica da adottare

volmente.

Studi rivolti alla caratterizzazione degli errori nell'ambito della fase preanalitica hanno dimostrato che problemi incorsi durante la raccolta del campione giocano un ruolo determinante (Tab. I). I maggiori problemi incontrati in questa fase comprendono campioni emolitici (54%), insufficienti (21%), non idonei (13%) e coagulati (5%). Globalmente, campioni non idonei per qualità o quantità incidono fino al 60% dei campioni non processati^{1,18}. L'emolisi in vitro, fenomeno che riflette un più generalizzato processo di danneggiamento di cellule ematiche ed endoteliali durante il prelievo, è riconosciuta quale causa prevalente di esclusione del campione, la cui frequenza è cinque volte superiore alla seconda causa (campione insufficiente)²⁰. Nella diagnostica ematologica, il campione coagulato è la causa principale di non idoneità, mentre la provetta più frequentemente non idonea è quella pediatrica¹. Problemi aggiuntivi, tra i quali un trattamento inadeguato (conservazione, centrifugazione), l'incompleta o scorretta identificazione del campione, sono causa di variabilità significativa, ma hanno minor rilevanza epidemiologica. Nondimeno, a causa della progressiva decentralizzazione dei punti prelievo, è prevedibile che problemi legati alla corretta gestione dei campioni assumano maggior rilevanza nel prossimo futuro. La misura della maggior parte dei parametri ematochimici è fortemente influenzata dalla procedura di trasporto, trattamento e conservazione del campione. I problemi maggiori emergono dall'incertezza relativa alla corretta temperatura di centrifugazione e conservazione del campione²¹, al limite massimo di tempo che può intercorrere tra prelievo-centrifugazione (se richiesta) o prelievo-analisi²², senza considerare che errori preanalitici nella gestione di materiale biologico diverso dal sangue (urine, feci, liquidi biologici) possono incidere anche maggiormente nella qualità dei risultati prodotti^{23,24}.

Gli errori meno identificabili

Accanto alle variabili descritte, che producono quasi sempre campioni francamente inidonei alla fase analitica, esistono altre cause altrettanto frequenti e meno identificabili all'ispezione del campione, che possono causare risultati inattendibili o non corrispondenti alla reale situazione biologica. Si tratta soprattutto di variabili fisiche legate allo stato del paziente (esercizio fisico, dieta, stress, effetti posturali, comorbidità, abitudini voluttuarie), alle modalità d'esecuzione del prelievo, ai dispositivi utilizzati per esecuzione del prelievo e raccolta del campione, all'emolisi non identificabile all'ispezione (emolisi modesta o campioni per i quali non è prevista centrifugazione)². In tutti questi casi, la constatazione di non idoneità è difficile, spesso impossibile. La stasi venosa prolungata durante il prelievo ne è un classico esempio. Malgrado le linee-guida in materia raccomandino di non applicare il laccio emostatico o di protrarre la stasi, qualora l'utilizzo del laccio sia strettamente necessario per individuare la vena, per un tempo limitato, sovente esso è lasciato in sede per tutta la durata del prelievo²⁵. Per prelievi lunghi o difficoltosi, la stasi venosa può quindi protrarsi ben oltre il limite consigliato, con sfavorevoli conseguenze sull'attendibilità dei risultati di laboratorio. E' infatti dimostrato che il protrarsi della stasi venosa fino a 3 minuti determina emocoagulazione e variazioni clinicamente significative di molti parametri ematochimici, tra le quali l'aumento della concentrazione d'analiti di maggiori dimensioni (proteine, emoglobina, fattori della coagulazione) e molecole legate alle proteine (farmaci, calcio), e la contestuale diminuzione di alcuni ioni (sodio, potassio)²⁶⁻²⁸. Sfortunatamente, l'effetto della stasi non è prevedibile a priori; pertanto, un approccio che preveda l'adozione di misure correttive non è praticabile né consigliabile²⁶. Considerazioni analoghe possono essere formulate per i dispositivi utilizzati per il prelievo. Considerazioni di costi ed attendibilità analitica raccomandano l'utilizzo di sistemi di prelievo sottovuoto con aghi tradizionali, riservando l'utilizzo di dispositivi alternativi (siringhe tradizionali, *butterfly*) a situazioni eccezionali e particolari, quali prelievi pediatrici, accessi venosi problematici per sede e dimensioni, particolari condizioni psicologiche del paziente^{29,30}. I dispositivi monouso prevedono l'impiego di aghi dotati di una seconda estremità prossimale appuntita chiusa da una valvola, montati su dispositivi simili al cilindro d'una siringa (*Holder*). Posizionato in vena l'ago, sono inserite in sequenza nell'*holder* provette sottovuoto con tappo di gomma perforabile, le quali sono rimosse soltanto quando s'è esaurito il vuoto o il sangue ha raggiunto il livello contrassegnato. Non esistono ad oggi indicazioni definitive sulla variabilità indotta dall'utilizzo di sistemi di prelievo diversi da quello consigliato. In particolare, ad eccezione di alcuni analiti (sodio, conta dei globuli bianchi e delle piastrine), la variabilità legata all'impiego di dispositivi *butterfly* è clinicamente accetta-

bile^{31,32}. Diverse considerazioni devono essere formulate riguardo alle dimensioni dell'ago impiegato per il prelievo. In questo caso, l'utilizzo di aghi di dimensioni modeste, uguali o inferiori a 25 Gauge, potrebbe indurre una variabilità significativa nella misurazione di alcuni parametri ematocoagulativi (conta di globuli bianchi e piastrine, formula leucocitaria differenziale, D-dimero)³³.

Un problema tuttora irrisolto è quello dell'emolisi in vitro. Essa rappresenta una delle cause principali di non idoneità dei campioni, giacché può interessare fino al 3% delle provette trasmesse al laboratorio³⁴. Per convenzione, è definito emolitico un campione il cui siero o plasma assumano dopo centrifugazione un caratteristico colore rosato o rosso, imputabile ad un processo d'emolisi che ha prodotto un aumento della concentrazione di emoglobina libera superiore o uguale a 0.3 g/L³⁵. Al di sotto di questa soglia, l'emolisi non è facilmente riconoscibile all'ispezione ed il campione è pertanto processato come se fosse idoneo. Nondimeno, anche un'emolisi modesta, inferiore al limite convenzionalmente stabilito per l'idoneità analitica, è in grado di produrre alterazioni clinicamente significative in alcuni parametri coagulativi, biochimici ed ematologici^{36,37}, verosimilmente dipendenti dalle piattaforme analitiche e dai metodi impiegati³⁸. Ciò è essenzialmente dovuto alla liberazione di analiti a prevalente concentrazione intracellulare, ad effetti di diluizione ed ad interferenze fotometriche durante l'analisi³⁹. Le problematiche legate ai campioni emolitici sono sostanzialmente due: (i) campioni con emolisi non identificabile e (ii) gestione dei risultati di campioni francamente emolitici³⁷. Nel primo caso, soprattutto se si tratta di campioni per i quali la centrifugazione non è prevista, non si prospettano al momento soluzioni praticabili. Centrifugare tutti i campioni destinati, ad esempio, ad analisi ematologiche dopo l'esecuzione dell'esame appare improponibile, sia per il considerevole impiego di risorse umane ed economiche, sia perché il campione risulterebbe poi non più utilizzabile per eventuali ripetizioni. Per i campioni processati dopo centrifugazione è possibile una soluzione alternativa, che prevede una sommaria quantificazione spettrofotometrica dell'emoglobina libera, con esclusione dal processo analitico di campioni con letture superiori ad una soglia prestabilita. Il più delle volte questi campioni sfuggirebbero ad un'ispezione visiva poco attendibile, distratta o superficiale. Già oggi alcune piattaforme analitiche prevedono quest'opzione, la quale potrebbe essere maggiormente estesa, con costi contenuti e considerevoli ricadute sulla qualità del dato prodotto. Per quanto concerne la gestione di risultati su campioni emolitici, le soluzioni proposte spaziano da (i) refertazione dei dati con asterischi o messaggi informativi sull'emolisi, (ii) correzione del dato mediante formule^{40,41} e (iii) identificazione dei test maggiormente influenzati dall'emolisi nella propria realtà, comunicazione al clinico del dato, senza refertazione, per escludere l'ipotesi di emolisi in

vivo, e richiesta contestuale d'un secondo campione. La prima soluzione appare francamente scorretta, soprattutto in termini analitici. Se, come dimostrato, alcuni test risultano analiticamente e clinicamente inattendibili qualora siano eseguiti su campioni emolitici^{36,37}, i restrittivi standard di qualità cui tutti i laboratori devono adeguarsi per legge, impongono di non inserire il risultato nel proprio referto. La seconda ipotesi è altrettanto discutibile. Analisi recenti hanno dimostrato che la variabilità indotta dall'emolisi su alcuni dei principali parametri ematochimici (soprattutto enzimi di citolisi e potassio) non è prevedibile né stimabile a priori³⁷. Pertanto, l'adozione di formule correttive rappresenta una sorta di "incoerenza" analitica, oltre ad esporre il paziente a gravi rischi per le decisioni cliniche e/o terapeutiche ingiustificate che potrebbero scaturire. La terza soluzione appare quella raccomandabile, malgrado non sia stato ancora raggiunto un consenso univoco in merito^{37-39,42}. Anche in quest'ambito, l'emanazione di direttive e l'adozione di linee di comportamento omogenee e condivise, rappresentano iniziative prioritarie, che potrebbero aprire una strada comune per la gestione di altre non idoneità (ad esempio, campioni lipemici o coagulati).

Un ultimo aspetto riguarda la contaminazione del campione da liquidi d'infusione³³ (somministrazione di farmaci o altre sostanze e, almeno teoricamente, da dispositivi utilizzati per il prelievo e la raccolta del campione)⁴³. Nel primo caso la contaminazione del campione è successiva a prelievi da accessi venosi (cateteri, dispositivi a permanenza). Anche prelievi eseguiti dallo stesso braccio in sedi lontane dalla via infusiva possono essere contaminati^{44,47}. Per quanto concerne le misure preventive, il prelievo da accessi venosi può essere considerato idoneo previo scarto di un volume uguale al volume del catetere o della via infusiva (in genere, almeno 3 ml di sangue)³⁰. Il trattamento del campione in cui sia chiaramente dimostrabile una contaminazione è complesso, soprattutto per le molteplici variabili (tipo ed entità della contaminazione, variabile interferenza della contaminazione sui diversi parametri ematochimici). Analogamente alle considerazioni formulate per i campioni emolitici, non esistono soluzioni univoche. Nondimeno, una soluzione praticabile sembra essere quella della comunicazione tempestiva al clinico degli eventuali risultati allarmanti, richiedendo l'invio di un secondo campione, previa istruzione sulle modalità per evitare ulteriore contaminazione^{30,33}.

Approcci per limitare l'impatto della variabilità preanalitica

Le procedure più idonee per la valutazione della qualità globale dei risultati di laboratorio rappresentano tuttora una sfida aperta per i laboratoristi e per le agenzie di accreditamento⁴⁸. Le soluzioni proposte sono molteplici ed eterogenee, ma non antitetiche^{49,50}. La principale difficoltà nel prospettare soluzioni at-

tendibili ed attuabili è rappresentata dal fatto che la maggior parte degli errori ricade al di fuori delle pareti del laboratorio e non è pertanto sotto il diretto controllo dei laboratoristi². Le operazioni di prelievo sembrano essere oggi quelle che incidono maggiormente sulla qualità dei risultati prodotti e, come tali, dovrebbero essere quelle sottoposte ad un controllo più severo³³. Malgrado le politiche internazionali d'educazione ed accreditamento dei prelevatori siano diffusi, un intervento più deciso su questo argomento sembra oggi auspicabile⁵¹. Per cultura, inclinazione ed opportunità, il laboratorio riveste un ruolo determinante. L'esperienza maturata nei processi di miglioramento della fase analitica potrebbe essere favorevolmente mutuata e sfruttata per ottenere analoghi risultati.

Un secondo approccio al problema prevede l'introduzione di indicatori e standard di qualità globali, che contemplino non solo la fase analitica, ma che consentano di monitorare anche processi a valle (standard di qualità preanalitica) ed a monte (standard di qualità postanalitica)⁵². Non si può ignorare il fatto che questo processo sia già iniziato in altri Paesi. La conformità ai nuovi standard d'accreditamento (Clinical Pathology Accreditation o ISO/IEC 15189:2002), prevede procedure rigorose per il controllo della fase extra-analitica, incluse le operazioni di raccolta, trasporto, trattamento e conservazione dei campioni, la tracciabilità del dato⁴⁸. Questo approccio prevede metodi complessi ed articolati, ma le ricadute prevedibili possono essere molto significative. Gli odierni indicatori di qualità analitici, rappresentati pressoché esclusivamente dal controllo di qualità interno ed esterno, non consentono una traslazione immediata ad altre fasi dei processi di produzione ed utilizzo clinico dei risultati di laboratorio. Nondimeno, esistono alcuni validi suggerimenti che potrebbero rivoluzionare il concetto attuale di qualità in laboratorio^{49,53}. Accanto ai nuovi standard di qualità extra-analitici, l'identificazione e la costante segnalazione degli errori rappresenta un presupposto determinante. Secondo il celeberrimo proverbio Ciceroniano "*cujusvis hominis est errare; nullius, nisi insipiens, in errore perseverare*", il riconoscimento della tipologia più frequente d'errore e la responsabilizzazione/educazione del personale alla prevenzione può sortire effetti positivi¹.

Conclusioni

La politica sanitaria sta mutando considerevolmente. La sanità italiana sostiene, con pochissimi ritorni, un sistema industriale diagnostico e farmaceutico che fruisce di risorse certe, continue e progressivamente crescenti. Basti pensare che la spesa per farmaci nel 2004 si è attestata a circa 12 miliardi di euro, con un aumento dell'8% rispetto all'anno precedente⁵⁴. In questa prospettiva, l'aumentata richiesta di prestazioni sanitarie che affligge tutti i Paesi occidentali obbliga a ripensare e rivedere le strategie assistenziali, razionalizzando e ridistribuendo le risorse disponibili, in prospettiva delle

crescenti aspettative nei confronti del “bene-salute” sollevate dai singoli pazienti e dall’intera popolazione⁵⁵. La realtà dei laboratori clinici ha dimostrato un pronta capacità di reazione, grazie anche all’accresciuta consapevolezza della necessità/obbligo d’implementare sistemi di qualità, soprattutto attraverso procedure di certificazione e/o accreditamento, in grado di monitorare il processo lungo tutto il suo svolgimento (la cosiddetta “filiera”). Nondimeno, in un futuro non remoto bisognerà fare i conti con uno scenario in costante evoluzione, nel quale la richiesta degli *stakeholders* di una maggiore qualità delle prestazioni erogate si scontrerà inevitabilmente con obiettivi di ulteriore razionalizzazione delle spese⁵⁶. Le politiche di contenimento dei costi prevedono come misure preferenziali un maggiore ricorso a concetti propri della *Clinical Governance*, attività d’educazione e responsabilizzazione del personale, il maggiore ricorso all’automazione in tutte le fasi del processo, il progresso nelle dotazioni informatiche e la centralizzazione delle analisi in strutture di maggiori dimensioni⁵⁷, demandando una grossa quota della fase preanalitica a punti prelievo esterni, dislocati nel territorio. In aggiunta a questo, esiste la concreta prospettiva del cosiddetto *outsourcing*, cioè l’attribuzione di compiti e funzioni proprie del laboratorio a strutture esterne al sistema sanitario nazionale, i cosiddetti “esamifici”. La crescente decentralizzazione d’attività tipiche del laboratorio prospetta nuovi problemi e quesiti: quale incidenza inevitabile d’errori è ammessa nelle fasi non controllate direttamente dal laboratorio? Qual’è il costo reale pagabile alla centralizzazione delle analisi ed alla conseguente decentralizzazione di fasi sempre più ampie dell’attività preanalitica? Quali sono le procedure di educazione/monitoraggio più efficaci, anche in termini politici? Non esistono risposte univoche ai quesiti, né studi attendibili che consentano di misurare con precisione le dimensioni del problema. Nondimeno, questa nuova realtà peserà sempre di più sulla qualità delle prestazioni dei laboratori. E’ prevedibile supporre che la sottovalutazione del problema, l’adozione d’interventi poco efficienti di standardizzazione o l’utilizzo di politiche educative poco incisive, non consentiranno ulteriori margini nel miglioramento della qualità globale. Ciò assume gravità maggiore considerando l’ipotesi che l’incertezza legata alle diverse variabili preanalitiche può amplificarsi considerevolmente, ben al di sopra del limite di tolleranza definito dagli attuali standard di qualità, per effetto della somma delle stesse^{58,59}. Questa nuova sfida presuppone risposte certe ed interventi decisi, basati soprattutto su politiche di responsabilizzazione, educazione degli operatori sulle norme più appropriate per il prelevamento, trasporto, conservazione dei campioni biologici e su eventuali misure coercitive, correttive e/o punitive nei confronti di strutture che non raggiungano standard minimi di qualità (Tab. II). Lo scenario si complica ancor più, considerando la persistente carenza di linee-guida o raccomandazioni ed indicatori di qualità

Tabella II. Procedure per gestire e prevenire gli errori preanalitici.

Indicazioni per limitare l’impatto della variabilità preanalitica

Gestire gli errori

- Raggiungere un consenso sulla definizione d’errore
- Identificare le tipologie più frequenti d’errore e le operazioni a rischio
- Registrare sistematicamente gli errori
- Informare (non criminalizzare) i responsabili
- Identificare ed adottare indicatori di qualità extra-analitici

Prevenire gli errori

- Dedicare più risorse all’educazione del personale sulle procedure
- Istruire il personale sulle tipologie più frequenti di errore
- Responsabilizzare gli operatori sulle conseguenze degli errori
- Monitorare tutte le procedure con indicatori
- Introdurre procedure di rilevamento/prevenzione degli errori tra gli obiettivi di qualità del laboratorio

sul corretto svolgimento delle operazioni in questa delicata fase del processo diagnostico^{52,60}. E’ evidente che per cultura ed opportunità, indicazioni in merito dovrebbero scaturire dalla medicina di laboratorio, in particolare dalle Società scientifiche, mediante la costituzione di gruppi di studio in grado d’analizzare approfonditamente la situazione e prospettare soluzioni idonee da diffondere a tutto il territorio nazionale, lavorando in sinergia e coinvolgendo in questo difficile processo realtà di altri Paesi.

Bibliografia

1. Howanitz PJ. Errors in laboratory medicine: practical lessons to improve patient safety. *Arch Pathol Lab Med* 2005; 129:1252-61.
2. Lippi G, Guidi GC, Mattiuzzi C, Plebani M. Preanalytical variability: the dark side of the moon in laboratory testing. *Clin Chem Lab Med* 2006;44:358-65.
3. The truth about quality: medical usefulness and analytical reliability of laboratory tests. Westgard JO, Darcy T. *Clin Chim Acta* 2004; 346:3-11.
4. Garon JE. Patient safety and the preanalytic phase of testing. *Clin Leadersh Manag Rev* 2004; 18:322-7.
5. Kouri T, Siloaho M, Pohjavaara S, Koskinen P, Malminiemmi O, Pohja-Nylander P et al. Pre-analytical factors and measurement uncertainty. *Scand J Clin Lab Invest* 2005; 65:463-76.
6. Sharpe VA, Faden AI. Medical harm: historical, conceptual, and ethical dimensions of iatrogenic illness. New York, NY: Cambridge University Press; 1998.
7. Medical errors: the scope of the problem. Fact sheet, Publication No. AHRQ 00-P037. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD. <http://www.ahrq.gov/qual/errback.htm> (data di consultazione: 14.3.2006).
8. Kohn L, Corrigan J, Donaldson M, editors: To err is human: Building a safer health system. Washington, DC: National Academies Press; 2000.
9. Bonini PA, Plebani M, Ceriotti F, Rubboli F. Errors in laboratory medicine. *Clin Chem* 2002; 48:691-8.
10. ISO/WD TS 22367: Medical laboratories - Reduction of

- error through risk management and continual improvement.
11. Kalra J. Medical errors: impact on clinical laboratories and other critical areas. *Clin Biochem* 2004; 37:1052-62.
 12. Chambers AM, Elder J, O'Reilly DS. The blunder-rate in a clinical biochemistry service. *Ann Clin Biochem* 1986; 23:470-3.
 13. Plebani M, Carraro P. Mistakes in a stat laboratory: types and frequency. *Clin Chem* 1997; 43:1348-51.
 14. Stahl M, Lund ED, Brandslund I. Reasons for a laboratory's inability to report results for requested analytical tests. *Clin Chem* 1998; 44:2195-7.
 15. Hofgartner WT, Tait JF. Frequency of problems during clinical molecular-genetic testing. *Am J Clin Pathol* 1999; 112:14-21.
 16. Stroobants AK, Goldschmidt HM, Plebani M. Error budget calculations in laboratory medicine: linking the concepts of biological variation and allowable medical errors. *Clin Chim Acta* 2003; 333:169-76.
 17. Wiwanitkit V. Types and frequency of pre-analytical mistakes in the first Thai ISO 9002:1994 certified clinical laboratory, a 6-month monitoring. *BMC Clin Path* 2001; 1:5.
 18. Hollensead SC, Lockwood WB, Elin RJ. Errors in pathology and laboratory medicine: consequences and prevention. *J Surg Oncol* 2004; 88:161-81.
 19. Plebani M. Appropriateness in programs for continuous quality improvement in clinical laboratories. *Clin Chim Acta* 2003; 333:131-9.
 20. Jones BA, Calam RR and Howanitz PJ. Chemistry specimen acceptability: a College of American Pathologists Q-Probe study of 453 labs. *Arch Pathol Lab Med* 1997; 121:19-26.
 21. Lippi G, Salvagno GL, Montagnana M, Poli G, Guidi GC. Influence of centrifuge temperature on routine coagulation testing. *Clin Chem* 2006; 52:537-8.
 22. Lippi G, Salvagno GL, Solero GP, Franchini M, Guidi GC. Stability of blood cell counts, hematologic parameters and reticulocytes indexes on the Advia A120 hematologic analyzer. *J Lab Clin Med* 2005; 146:333-40.
 23. Howanitz PJ, Saladino AJ, Dale JC. Timeliness of urinalysis: a College of American Pathologists Q-probes study of 346 small hospitals. *Arch Pathol Lab Med* 1997; 121:667-72.
 24. Boixes Sana D, Badia Mallorqui M. Peripheral specimen collecting centers. Preanalytical control. *Rev Enferm* 1998; 21:13-6.
 25. Dittmann M. Blood collection techniques. An informative guide to venous blood collection. Greiner Bio-One GmbH Editor, Kremsmünster, Austria 2001:1-24.
 26. Lippi G, Salvagno GL, Montagnana M, Guidi GC. Influence of short-term venous stasis on clinical chemistry testing. *Clin Chem Lab Med* 2005; 43:869-75.
 27. Lippi G, Salvagno GL, Montagnana M, Guidi GC. Short term venous stasis influences routine coagulation testing. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2005; 16:453-8.
 28. Lippi G, Salvagno GL, Solero GP, Guidi GC. The influence of the tourniquet time on hematological testing for antidoping purposes. *Int J Sports Med* 2006 (in stampa).
 29. Young DS. Conveying the importance of the preanalytical phase. *Clin Chem Lab Med* 2003; 41:884-7.
 30. Frey AM. Drawing blood samples from vascular access devices: evidence-based practice. *J Infus Nurs* 2003; 26:285-93.
 31. Lippi G, Salvagno GL, Guidi GC. Influence of a butterfly device on routine coagulation assays and d-dimer measurement. *J Thromb Haemost* 2005; 3:389-91.
 32. Lippi G, Salvagno GL, Brocco G, Guidi GC. Preanalytical variability in laboratory testing: the influence of the blood drawing technique. *Clin Chem Lab Med* 2005; 43:319-25.
 33. Ernst DJ, Ernst C. Phlebotomy tools of the trade. *Home Healthcare Nur* 2002; 20:151-3.
 34. Carraro P, Servidio G, Plebani M. Hemolyzed specimens: a reason for rejection or a clinical challenge? *Clin Chem* 2000; 46:306-7.
 35. Burns ER, Yoshikawa N. Hemolysis in serum samples drawn by emergency department personnel versus laboratory phlebotomists. *Lab Med* 2002; 33:378-80.
 36. Lippi G, Montagnana M, Salvagno GL, Guidi GC. Interference of blood cell lysis on routine coagulation testing. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130:181-4.
 37. Lippi G, Luca Salvagno G, Montagnana M, Brocco G, Cesare Guidi G. Influence of hemolysis on routine clinical chemistry testing. *Clin Chem Lab Med* 2006;44:311-6.
 38. Forner L, Rossettini G, Urbani D, Bedin A, Giavarina D. Analisi dell'interferenza da emolisi marcata sui test di funzionalità emocoagulativo con strumentazione STA-R: accettabilità dell'interferenza. *RIMeL/IJLaM* 2005; 1 (Suppl.):A-23.
 39. Kroll MH, Elin RJ. Interference with clinical laboratory analyses. *Clin Chem* 1994; 40:1996-2005.
 40. Hawkins R. Variability in potassium/hemoglobin ratios for hemolysis correction. *Clin Chem* 2002; 48:796.
 41. Owens H, Siparsky G, Bajaj L, C Hampers L. Correction of factitious hyperkalemia in hemolyzed specimens. *Am J Emerg Med* 2005; 23:872-5.
 42. Ismail A, Shingler W, Seneviratne J, Burrows G. In vitro and in vivo hemolysis and potassium measurement. *BMJ* 2005; 330:949.
 43. Wenk RE. Disposables as sources of preanalytical contamination and misdiagnosis. *Am J Clin Pathol* 1997; 107:395-7.
 44. Mohler M, Sato Y, Bobick K, Wise LC. The reliability of blood sampling from peripheral intravenous infusion lines. Complete blood cell counts, electrolyte panels, and survey panels. *J Intraven Nurs* 1998; 21:209-14.
 45. Holmes KR. Comparison of push-pull versus discard method from central venous catheters for blood testing. *J Intraven Nurs* 1998; 21:282-5.
 46. Seemann S, Reinhardt A. Blood sample collection from a peripheral catheter system compared with phlebotomy. *J Intraven Nurs* 2000; 23:290-7.
 47. Himberger JR, Himberger LC. Accuracy of drawing blood through infusing intravenous lines. *Heart Lung* 2001; 30:66-73.
 48. Plebani M. Appropriateness in programs for continuous quality improvement in clinical laboratories. *Clin Chim Acta* 2003; 333:131-9.
 49. Stroobants AK, Goldschmidt HM, Plebani M. Error budget calculations in laboratory medicine: linking the concepts of biological variation and allowable medical errors. *Clin Chim Acta* 2003; 333:169-76.
 50. Plebani M. Charting the course of medical laboratories in a changing environment. *Clin Chim Acta* 2002; 319:87-100.

51. Lippi G, Mattiuzzi C, Guidi GC. Laboratory quality improvement by implementation of phlebotomy guidelines. *MLO Med Lab Obs* 2006; 38:6-7.
52. Plebani M. Towards quality specifications in extra-analytical phases of laboratory activity. *Clin Chem Lab Med* 2004; 42:576-7.
53. Ricos C, Garcia-Victoria M, de la Fuente B. Quality indicators and specifications for the extra-analytical phases in clinical laboratory management. *Clin Chem Lab Med* 2004; 42:578-82.
54. Guidi GC. Università e lavoro in ambito sanitario. *Note Mazziane* 2005; 40:25-8.
55. Plebani M. Il coinvolgimento dell'utente: un elemento strategico nella clinical Governance. *Clinical Governance* 2005; 2(2):1-3.
56. Plebani M. Indicatori, clinical governance e miglioramento della qualità *Clinical Governance* 2005; 2(3):1-3.
57. Plebani M. Medicina basata sulle prove d'efficacia, linee guida e clinical governance. *Clinical Governance* 2005; 2(1):1-4.
58. Lippi G, Mattiuzzi C, Salvano GL, Montagnana M, Guidi GC. Variabilità preanalitica e medicina di laboratorio. *Clinical Governance* 2005; 2(2):30-36.
59. Guidi GC, Salvagno GL, Lippi G. Influence of preanalytical variability on laboratory testing. *Clin Chem* 2005; 51:A44.
60. Plebani M, Trenti G, Chiozza ML. Errore e governo clinico in medicina di laboratorio. *Clinical Governance* 2004; 1:18-26.