La Sicurezza del Paziente e la Medicina di Laboratorio

P. Cappelletti

Laboratorio di Patologia Clinica, Dipartimento di Medicina di Laboratorio
Azienda Ospedaliera "S. Maria degli Angeli", Pordenone

Riassunto

Nella Parte I si esamina la "riscoperta" dell'errore in Medicina a partire dalla pubblicazione in USA del report dello IOM *To err is human*. Il cambiamento di una mentalità di punizione dell'individuo ad una cultura della sicurezza pro-attiva e volta a controllare gli errori latenti nell'organizzazione e la diffusione di metodi adeguati per una completa ed aperta segnalazione degli eventi avversi e dei near miss sono le grandi sfide culturali e tecnologiche per la sicurezza del paziente. Pur nelle difficoltà di comparazione dei sistemi sanitari più reattivi, quello americano e quello britannico, relativamente agli attori pubblici e privati e all'obiettivo dell'eccellenza performativa o come raggiungimento di standard assistenziali, entrambe le esperienze mostrano una crescita di attenzione al problema, ma non ancora una disseminazione capillare della nuova cultura e di mezzi strumentali per praticarla. Nonostante ciò si pongono per il prossimo quinquennio obiettivi ambiziosi, dalla riduzione del 50% degli errori terapeutici al 90% delle infezioni nosocomiali.

Nella Parte II vengono ricordate le dimensioni del problema "errori in Medicina di Laboratorio" e le incertezze metodologiche inerenti. La riflessione teorica sul tema si è sviluppata lungo le traiettorie di una definizione condivisa di errore in Medicina di Laboratorio, l'individuazione di un sistema di classificazione dell'errore adeguato ai principi di risk management, il riconoscimento di una visione di sicurezza del paziente in Medicina di Laboratorio lungo l'intero percorso di Lundberg e la necessità di indicatori e specifiche di qualità conseguenti. I diversi livelli di difesa sono relativi ai classici sistemi di controllo di qualità e a rinnovati *quality improvement essentials*, alle indicazioni e strumenti regolatori istituzionali o volontari, all'applicazione di strumenti specifici sulla base dell'analisi delle difficoltà e della frequenza dell'errore, al cambiamento di mentalità verso un'aperta segnalazione dei problemi e un'analisi proattiva dei processi di laboratorio.

Parafrasando il concetto di *"big picture"* in tema di sicurezza di Steven Woolf, anche la sicurezza del paziente in Medicina di Laboratorio può essere rappresentata come una serie di cerchi concentrici: sicurezza del risultato (qualità analitica), sicurezza del processo (qualità del *total testing process*), sicurezza dell'esito (appropriatezza ed *effectiveness*), sicurezza del cittadino (ruolo sociale della Medicina di Laboratorio). Il fondamento del quadro è la base di conoscenza, oggi ottenibile con *l'evidence-based laboratory medicine* (EBLM), nonostante le difficoltà relative alla parziale copertura dei campi fisiopatologici e clinici dagli studi EBLM, alle difficoltà intrinseche negli studi EBLM, agli approcci differenziati alla *evidence informed practice*, agli attacchi ideologici alla EBM. In tutto ciò la Medicina di Laboratorio ha grandi possibilità d'azione.

Infine, l'impegno per la sicurezza del paziente è un punto di vista privilegiato, focalizzato al prendersi cura del cittadino sano e in malattia, ma rivolto comunque all'essenza della disciplina. In ciò esso si coniuga agli altri punti di vista privilegiati focalizzati nei recenti Congressi Nazionali, quello rivolto alla efficacia clinica della risposta al quesito clinico e quello rivolto alle soluzioni tecnologiche ed organizzative con cui la Medicina di Laboratorio risponde al meglio alla propria mission. Le tre prospettive prese insieme offrono una definizione a tutto tondo dell'essenza della disciplina.

Summary

Patient Safety and Laboratory Medicine

In the first section we look back at the re-discovery of errors in Medicine starting from the seminal report by the Institute of Medicine ('*To err is human*'). Changing the mindset from the inquisitive attitude to 'find out the guilty' to a proactive policy for patient safety aiming to identify and prevent the latent mistakes and to disclose and discuss in detail all the adverse outcomes must be seen as the big challenge facing both the cultural and technological potential of any healthcare organization.

Taking into consideration just the two more 'reactive' systems, namely in the U.K. and U.S., increasing amount of evidence stands for a growing effort in achieving high standard of performance both in public and private sectors, with much more attention paid to safety issues. The new

Ricevuto: 18-09-2006 Pubblicato on-line: 29-09-2006

Corrispondenza a: Dott. Piero Cappelletti, Laboratorio di Patologia Clinica, Dipartimento di Medicina di Laboratorio, Azienda Ospedaliera "S. Maria degli Angeli", Via Montereale n.24, 33170 Pordenone. Tel. 0434-399213, fax 0434 399025, e-mail: piero.cappelletti@aopn.fvg.it

gospel is waiting for a capillary diffusion, probably because effective tools are not at hand, but ambitious targets have already been proposed, such as a 90% reduction of nosocomial infections and a 50% decrease in therapeutic mistakes.

The second part is devoted to the topic "Errors in Laboratory Medicine", starting from the very definition of what is an error in Laboratory Medicine, how it could be detected and classified according to the principles of Risk Management and the acknowledgment of the priority of patient safety in all the steps of the Lundberg's loop, up to the related standards and quality indicators.

The classical and familiar quality control schemes, the renewed *quality improvement essentials*, the prescriptions and suggestions made by institutions and regulatory bodies, the application of specific tools based on a detailed analysis and detection of error frequency, are all necessary transitions to the goal of a sincere change in mindset toward an open disclosure of pitfalls and failures and a pro-active analysis of the total testing process.

Borrowing from Steven Woolf his "*big picture*" concept, patient safety in Laboratory Medicine can be represented as a series of concentric circles: assured results (analytic quality), assured processes (total testing process quality), assured outcomes (appropriateness and effectiveness) and, finally, patient - as tax payer citizen - safety (social role of Laboratory Medicine). The whole picture must be solidly rooted on the Knowledge base provided by the *evidence-based laboratory medicine* (EBLM), in spite of a number of hindrances such as a partial coverage of many pathophysiological and clinical areas by EBLM studies, the unhomogeneous approaches to the *evidence informed practice* and, last but not least, some 'ideological' criticisms to EBM. Laboratory Medicine has many things to say in this field.

Finally, a genuine commitment to patient safety is a most favourable standpoint to address the very core of the Discipline, in an ideal, not fortuitous connection with the topics of our two last national Meetings devoted to the clinical effectiveness of Laboratory response and to the technological and organizational solutions proposed by Laboratory professionals to fulfil their mission. These three perspectives, kept together, offer the best possible framework to describe the essence of Laboratory Medicine.

PARTE I

1. La sicurezza del paziente in Medicina

La consapevolezza della presenza di errori nella pratica medica è antica quanto la Medicina stessa nella percezione dei pazienti, ma anche in quella dei medici. Il precetto ippocratico suona, infatti, "Primo non nuocere".

Tuttavia, in epoca contemporanea, abbagliati dall'enorme progresso delle scienze mediche, i medici hanno avuto una generale considerazione che gli eventi avversi nelle cure mediche fossero relativamente rari ed isolati. Il trionfo della medicina è stato magnificato ai pazienti, che hanno atteso guarigione, salute e salvezza in ogni caso dal perfetto mondo medico che gli veniva presentato[1].

D'altra parte, la "cultura dell'infallibilità" interna alla classe medica ha generato, secondo Lucian Leape[2], il paradosso per il quale si ammette che l'errore è inevitabile ma al tempo stesso ai medici è richiesto di non sbagliare mai, secondo il principio che non può esistere errore senza negligenza. Ciò sua volta costruisce un muro di silenzio intorno agli errori in Medicina.

Ma da circa un decennio la coscienza della difettosità del sistema è andata emergendo sia tra i pazienti che tra i professionisti.

In ambito USA, nel 1997 una inchiesta[3] della American Medical Association (AMA) mostrava che il pubblico americano valutava il sistema sanitario "moderatamente sicuro" con un punteggio di 4.9 in una scala da 1 (non sicuro) a 7 (molto sicuro). Nel 1999 il basilare report dell'Institute of Medicine (IOM), poi pubblicato nel 2000, *To err is human: building a safer health system*[4] riferisce dati provenienti da due importanti studi retrospettivi popolazionistici (30.000 e 15.000 cartelle cliniche rispettivamente) - Harvard Medical Practice (HMP) Study[5] e Utah and Colorado (U&C) Study[6]- i risultati di uno dei quali (HMP) erano noti da quasi un decennio e relativi al 1984.

Infatti, studi e segnalazioni intorno agli errori medici si erano ripetuti in USA dagli anni 60 in poi[7,8,5,2] e alla metà degli anni 90 una serie di incidenti medici con gravi conseguenze per i pazienti, fortemente pubblicizzati, aveva già risvegliato l'interesse dell'opinione pubblica e dei professionisti. In risposta a ciò nell'ottobre del 1996 la *American Association for the Advancement of Science*, AMA e la *Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organization* (JCAHO) si ritrovarono con il *Annenberg Center for Health Sciences* in una prima conferenza multidisciplinare[9] sull'errore in medicina. Da allora molte furono le iniziative sia a livello locale che nazionale, come la fondazione della *National Patient Safety Foundation* (NPSF) tra AMA e un ampio numero di rappresentanti dei consumatori, dell'industria dei lavoratori, delle assicurazioni ed istituzionali, la *Patient Safety Improvement Iniziative* della *Veterans Health Administration* (VHA) o il *Patient Care Assessment system* del Massachussett.

Negli anni 90, in Australia[10,11] vi era stata una concentrata e strutturata disanima del problema. Nello studio popolazionistico della Quality of Australian Health Care (QAHC)[10] effettuato nel 1995 su 14.000 ammissioni nel New South Wales e nel South Australia il tasso di eventi avversi aveva avuto la impressionante dimensione del 16.6%, anche se di questi solo il 4.9% aveva esitato in morte e il 14% in disabilità permanenti. Nel lavoro di O'Hara e Carson[11], relativo allo stato di Victoria negli anni 1994-5, gli eventi avversi furono il 5%, con percentuali più elevate nell'età avanzata.

Nel 1997 la riforma del NHS britannico poggiava sul concetto di *Clinical Governance* come obbligo del sistema di raggiungere standard di efficacia, efficienza, appropriatezza ed accessibilità, derivanti da una visione di centralità del paziente, di valorizzazione della componente clinica e di responsabilità (*accountability*) del sistema verso utenti e stakeholder. Il concetto, menzionato per la prima volta nel

Libro Bianco *The New NHS: Modern, Dependable* del dicembre 1997, fu introdotto in chiari termini nel giugno 1998 nel documento *A First Class Service: Quality in the New NHS* e nel marzo 1999 furono emesse formali Linee Guida[12]. Gli elementi costitutivi della *Clinical Governance* erano indicati nella *"effectiveness"* clinica, nell'educazione e l'addestramento, nell'audit clinico, nella ricerca e sviluppo, nella trasparenza delle attività e nella gestione del rischio clinico (*risk management*). La *Clinical Risk Unit* sviluppò un processo di investigazione ed analisi degli eventi avversi ad uso dei ricercatori e nel 1998 studiò il problema in connessione con la *Association of Litigation and Risk Management* (ALARM)[13]. Nel 2000 il *British Medical Journal* dedicava l'intero numero del 18 marzo al tema della sicurezza dei pazienti.

2. La "scoperta" degli errori in Medicina

Ma è la scoperta da parte del grande pubblico americano, in seguito alla pubblicazione dei dati di *To err is human* largamente ripreso dai media degli Stati Uniti e seguito almeno dalla metà dei lettori, e la richiesta del Presidente Clinton[14] il 7 dicembre 1999 ai dipartimenti ed agenzie federali di avere in 90 giorno una lista di attività per rendere più sicura la cura dei pazienti, a portare in luce negli Stati Uniti e nel mondo il problema della sicurezza del paziente in ambito sanitario (*patient safety*), secondo la definizione *"freedom of accidental injury"*, ovvero il diritto del paziente a non subire durante il decorso della sua malattia danni accidentali, che non siano cioè correlati alla sua patologia di base.

In realtà a sconvolgere il pubblico americano, mettendo in crisi la credenza di possedere il miglior sistema sanitario al mondo, fu la dimensione del problema (un tasso di eventi avversi/anno tra 2.9% per U&C e 3.7% secondo HMP pari a circa 1.000.000 di eventi/anno), il numero di morti stimate per anno (44.000 secondo U&C – 98.000 secondo HMP) e la individuazione degli errori medici come 8° causa di morte negli USA, prima del cancro al seno, delle morti stradali, dell'AIDS. L'attenzione governativa fu attivata sia dalla reazione popolare alle notizie di stampa che dalle pressioni delle categorie professionali e delle grandi compagnie assicurative incapaci di sostenere il peso ingravescente in numerosità e in dimensioni monetarie della *medical litigation*.

I dati pubblicati da allora confermarono la dimensione del problema e la sua ubiquità nei sistemi sanitari occidentali. Nel 2001 comparvero: un lavoro di Vincente et al.[15] su un campione inglese (1014 cartelle cliniche del 1999 di 2 ospedali londinesi) che indicava in 10.8% il numero degli eventi avversi riscontrati con circa l'8% comportante morte e il 6% menomazioni permanenti; l'articolo di Schioler et al.[16] sulla realtà danese (tasso di eventi avversi pari al 9%); la ricerca di Davis el al.[17] su 1327 cartelle di 3 ospedali di Auckland in Nuova Zelanda che mostra il 10.7% di incidenti. Altri lavori pubblicati successivamente forniscono dati comparabili: in Nuova Zelanda[18] il tasso di eventi avversi è il 13%, in Canada (Ottawa)[19] il 7.5% e in Francia (Aquitania)[19] il 14.5%.

Nel 2004 è stato riportato[20] che negli USA nel corso della degenza di 37 milioni di pazienti statunitensi ricoverati tra il 2000 e il 2002, si sarebbero verificati un milionecentoquarantamila errori (3.1%), ma il 25 per cento dei quali con esito fatale, rappresentando la sesta causa di morte per i cittadini statunitensi, prima ancora del diabete, dell'Alzheimer, delle polmoniti o delle malattie renali. Questi dati hanno rinfocolato la querelle se gli errori medici negli USA siano in diminuzione (98.000 nel 1984 e 44.000 nel 1992) o in crescita (140.000 nel 2002) e se l'aumentato numero non sia il frutto di una maggiore segnalazione degli eventi. Nella realtà britannica[19] il numero standardizzato degli "incidenti" è in costante crescita dall'attivazione estensiva del *risk management* nel NHS (447.228 nel 2001-2; 707.509 nel 2002-3; 885.832 nel 2003-4 e 973.560 nel 2004-5) ed è presentato come un successo dell'iniziativa.

In Italia, una recentissima pubblicazione[21] ha stimato in 320.000 gli eventi avversi/anno su circa 8.000.000 di ricoveri pari a un tasso del 4%, con un numero di decessi pari circa al 10% (32.000/anno).

Vi sono alcune **importanti criticità** nei dati presentati: la metodologia di approccio (retrospettiva vs prospettica), gli studi o la stima della prevedibilità dell'errore, il riferimento per definire l'incidente (evento avverso non legato alla malattia), localizzazione dell'errore nel processo assistenziale (ospedale, territorio).

La gran parte dei dati "storici" intorno all'errore medico, se non tutti, è raccolta retrospettivamente dalle cartelle cliniche, di solito a distanza di tempo o talora a cartella aperta. Gli studi retrospettivi hanno i limite di svelare solo quello che è stato registrato e non è nuovo tema quello della incompletezza delle cartelle cliniche[22], in particolare per elementi che si tendono a coprire, come gli errori o i possibili errori. Secondo studi australiani[23], gli errori di omissione sono il doppio di quelli di commissione. In ambito americano[24], utilizzando sistemi prospettici o misti, si è dimostrato che il tasso di errore in terapia (*adverse drug events*) è del 7.3%, ben lontano dallo 0.74% determinato retrospettivamente da HMP. Gli studi prospettici, d'altra parte, sono sostenibili per tempi molto ristretti e dovrebbero essere possibili estensivamente una volta che sia stato istituito e provato un sistema di *risk management* e di *incident reporting*. Nonostante i successi delle iniziative USA e UK, le barriere ancora attive[19] sono il timore della punizione, atteggiamenti culturali, mancanza di risorse e di tempo, problemi con l'informazione ed i modi pratici della segnalazione.

I limiti della registrazione condizionano anche la stima della prevedibilità dell'errore. Infatti[19] negli studi più antichi il tasso di errore prevenibile è inferiore all'unità e solo in presenza di maggiore sensibilità di clinici e ricercatori si delimita tra 2.8 e 8.4%. Anche la percentuale totale di eventi avversi cresce[19] per le stesse ragioni dal 2.9-4.6% degli studi più datati al 7.5-14.5% dei più recenti. In presenza di un metro esterno alla cartella clinica, come caratteristicamente l'autopsia, gli errori diagnostici identificabili sono ben più consistenti: dal 14 al 20% in ricerche britanniche[25] e il 26% in studi spagnoli[26]. Si è pertanto sostenuto che la progressiva scomparsa dell'abitudine all'autopsia sia uno degli impedimenti allo sviluppo di un sistema efficace di sicurezza del paziente[27].

I dati presentati sono tutti ospedalieri e comunque si è vista la difficoltà di raccolta legata alla mancata segnalazione e ai summenzionati problemi metodologici. In ambito

extra-ospedaliero la raccolta dei dati è ancora più difficile. Di solito se ne può stimare la percentuale dai ricoveri in ospedale o in terapia intensiva derivati da eventi avversi avvenuti sul territorio (dal 5 al 36% e dall'11 al 13% rispettivamente)[28] oppure dalla frequenza di reazioni avverse da farmaci (da 1-3%[27] a 18%[29]). Più recentemente Gandhi et al.[30] hanno mostrato che reazioni avverse da farmaci avvengono in medicina ambulatoriale nel 27,4% dei casi, con effetti seri nel 3.6% e preventivabili nel 3% (seri e preventivabili nel 1.7%).

La "scoperta" degli errori mostra la presenza e le dimensioni del problema in tutti i mondi sanitari occidentali. Spesso gli Autori anglosassoni sintetizzano che 1 paziente su 10 subisce un "errore" e circa la metà di questi è evitabile. In secondo luogo gli studi mostrano le difficoltà della raccolta dei dati: sistemi condivisi, agili e sicuri sono la prima necessità da affrontare. Infine, ma basilare, emerge la necessità di superare una cultura dell'infallibilità e dell'omertà.

3. Teorie sull'errore in Medicina

L'attenzione al problema "errori medici" nasce in quegli anni anche perché sono maturate nei lustri precedenti teorie psicologiche ed organizzative che gettano nuova luce sul concetto e sulla genesi dell'errore.

Per "errore" si intende "l'abbandono della verità (logica o etica) o della convenienza, provocato da un fraintendimento o travisamento di valori; infrazione di una regola o di una consuetudine; azione inopportuna o svantaggiosa". Perché ci sia "errore", dunque, è necessario che vi sia un criterio di giudizio valido ed applicabile ma non necessario od infallibile. La delicatezza della **definizione** si ripresenta e si complica in Medicina. Secondo le Linee Guida dell'ASHP[31] l'errore è "una omissione di intervento o un intervento inappropriato evitabile", dove accanto all'importante sottolineatura della doppia tipologia di errore (di commissione o di omissione) è evidente la difficoltà e possibile soggettività nel determinare la "appropriatezza" e la "evitabilità". Per far comprendere il concetto di *"medical error"* in una survey americana[32] rivolta a medici e cittadini, i ricercatori fornirono la seguente descrizione: *"Sometimes when people are ill and receive medical care, mistakes are made that result in serious harm, such as death, disability, or additional or prolonged treatment. These are called medical errors. Some of these are preventable, whereas others may not be."* I ricercatori affermano che gli intervistati utilizzavano indifferentemente i termini *"mistakes"* e *"incompetent doctors"*.

D'altra parte è fondamentale comprendere la **genesi dell'errore** e la responsabilità del fattore umano. IOM[4] distingue l'errore in medicina come "*error of execution*" oppure "*error of planning*". La definizione ha origine dalla psicologia comportamentistica ma si applica bene alla medicina, così come lo studio dei processi cognitivi alla base degli errori umani. Jens Rasmussen[33] classifica i comportamenti umani, da cui possono derivare gli errori, in tre livelli a progressivo impegno cognitivo come *skill-based* ("automatici", da addestramento), *rule-based* (basati su regole *if-then*, da memorizzazione) e *knowledge-based* (soluzione di problemi nuovi, da conoscenze e ragionamento). James Reason[34] classifica gli errori come *slip* (disattenzione) o *lapsus* (dimenticanze) che attengono il livello *skill-based* e come *mistake* (errore di giudizio) relativi ai livelli cognitivi *rule-* e *knowledge-based*, a seconda che non venga riconosciuta una situazione compatibile con la regola prestabilita o venga commesso un errore nel processo di giudizio per carenza di conoscenze o di ragionamento specifico. Si è poi aggiunta la categoria delle violazioni, un errore *rule-based* ma così grave da essere considerato a parte, attuate intenzionalmente come scorciatoie per routine considerate non necessarie e pletoriche oppure nella convinzione che le regole siano inapplicabili perché troppo complesse oppure per vero e proprio sabotaggio.

Gli studi di Reason, psicologo del lavoro presso l'Università di Manchester (UK), hanno messo in luce l'indissolubilità della relazione uomo-ambiente nella catena di generazione dell'errore, introducendo la "teoria dell'errore latente". Nella generazione dell'evento avverso (*adverse event*), l'errore attivo (*active failure*), che avviene *at the sharp end* dell'attività medica rappresentata come una piramide, è squisitamente umano e si configura in una *défaillance* cognitiva od in una violazione, poggia sulla base di "errori latenti" (*latent failure*) tipicamente di sistema, legati alle tecnologie (progettazione, manutenzione, addestramento), alla gestione (carichi di lavoro, pressioni temporali) o alla leadership (chiarezza, motivazione), e necessita del fallimento delle difese di tipo hard (allarmi, tecnologie, protezioni) o soft (procedure, protocolli) approntate, secondo la teoria della "traiettoria delle opportunità" ben illustrata dal modello *swiss-cheese*[34]. Secondo un'altra metafora (*toxic cascade*)[35], il gocciolare persistente ma diffuso degli errori (*trickles*), si traduce in ruscelli (*creeks*) più evidenti, poi in fiumi (*rivers*) di ampia portata ed infine in piene travolgenti (*torrents*).

"Rather than being the main instigator of an accident, operators tend to be the inheritors of system defects…their part is that of adding the final garnish to a lethal brew whose ingredients have already been long in the cooking"[34]. Questa visione organizzativa dell'errore porta ad intenderlo non come colpa del singolo individuo che causa il fallimento del sistema, ma come generato dall'interazione sistema-individuo e spinge ad affrontare il problema non nei termini di *name, blame and shame* l'ultimo anello della catena ma di revisione degli aspetti di sistema (errori latenti).

Tradizionalmente l'analisi dell'errore si è focalizzata nell'identificazione della causa immediata, sugli individui e sulla componente umana considerata inaffidabile. La consapevolezza che l'errore è frutto di una concatenazione di fattori e fallimenti anche piccoli disseminati nel sistema che si allineano per creare la traiettoria dell'incidente sposta l'attenzione alla vulnerabilità sistemica delle organizzazioni e alla loro capacità di reagire positivamente alla situazioni non routinarie, di acquisire cioè una *"high reliability"*. Il sistema sanità, per sua natura, frequentemente si muove ai limiti del rischio, ai margini dell'errore. La capacità delle organizzazione di "toccare i confini" nasce dal superamento della *"Vulnerable System sindrome"* (VSS), costituita dalla triade patologica "colpevolizzazione, rifiuto dell'errore, tensione al tipo sbagliato di eccellenza". Diagnosticare la VSS, come dice il titolo di un lavoro di Reason, è un prerequisito essenziale per un efficace strategia di "risk management"[36].

4. La gestione del rischio clinico

Il sistema sanitario, dunque, è un affare rischioso per

natura e l'errore deve essere atteso. La prevenzione della traiettoria delle opportunità dell'errore e dell'evento avverso richiede lo studio del fenomeno, del rischio che esso avvenga, dei punti del sistema più vulnerabili.

Il rischio è la relazione probabilistica che un pericolo (*hazard*; situazione o causa potenziale di danno) si trasformi in un evento (*incident*; concretizzazione del pericolo potenziale) a cui può conseguire un evento avverso (*accident*; evento causativo di danno).

Nella realtà sanitaria, il legame tra attività e pericolo è spesso talmente stretto da non poter essere scisso, mentre il rapporto tra evento e danno è determinato dal concorso di multipli fattori spesso imprevedibili e talvolta fortuiti. Per **rischio clinico** si intende la possibilità per i pazienti di essere danneggiati dall'intervento sanitario e comprende rischi strutturali, organizzativi e quello che è stato definito "errore medico". La gestione del rischio clinico fornisce all'organizzazione le informazioni necessarie per "imparare dagli eventi", per stabilire una *"reporting and learning culture"* [37].

La **gestione del rischio clinico** (*risk management*) è il processo sistematico di identificazione e trattamento dei rischi attuali e potenziali con l'obiettivo di aumentare la sicurezza dei pazienti, migliorare gli outcome e indirettamente ridurre i costi, diminuendo gli eventi avversi prevenibili. Il *risk management* è una metodologia nata lontano dal mondo della sanità ed in particolare negli ambienti finanziari. È chiaro, per le differenze già sottolineate tra la struttura sanitaria ed altre organizzazioni ad alto rischio, che non è possibile una banale trasposizione di metodologia, senza un adeguato dimensionamento. Il *risk management* clinico si concretizza per la prima volta come uno dei componenti il governo clinico nella riforma del NHS nel 1997.

Si pone qui il tema dei rapporti tra *risk management* e miglioramento della qualità. Secondo Kalra[38], ridurre il tasso di errori è centrale per migliorare la qualità complessiva delle prestazioni sanitarie, ovvero il risk management come parte del sistema qualità. Secondo altre visioni[39], il *risk management* si colloca nell'ambito dei programmi di miglioramento continuo della qualità ed è formalmente rappresentato da tre grandi categorie: *quality assurance, continuos quality improvement, clinical audit*. Secondo la *Australian Patient Safety Foundation* (APSF)[40], miglioramento della qualità (visione per processi, valutazioni e monitoraggio, tensione all'eccellenza e relazione con il cliente), *risk management* (identificazione, analisi, valutazione, trattamento e comunicazione del rischio) e governo clinico (EBM, linee guida, audit, centralità del clinico e gestione dei reclami) collaborano alla garanzia della sicurezza del paziente. Come si vede, gli ingredienti sono simili o identici ma è diversa la gerarchia riconosciuta.

Il **processo di *risk management*** s'articola[36] nelle tappe della identificazione dei rischi, della loro, valutazione e del loro trattamento, integrate da una adeguata comunicazione e dal continuo monitoraggio. Nella identificazione dei rischi, accanto alla revisione della documentazione clinica, il sistema più diffuso è quello dell'*incident reporting*. A questi modi retrospettivi si contrappongono metodologie proattive, tra le quali il più diffuso è il modello FMEA (*Failure Mode and Effect Analysis*). La fase della valutazione del rischio è suddivisibile in un momento di *risk assesment* (probabilità e severità degli eventi) e in un momento di *risk analysis* (esame delle cause). Per il primo sono disponibili matrici più o meno complesse che classificano il rischio secondo la gravità dell'evento, la probabilità delle conseguenze e la possibilità di ri-accadimento. Il trattamento del rischio ha come obiettivo quello di ridurre il rischio complessivo per i pazienti e per la struttura e si può ottenere con strategie diverse quali l'accettazione del rischio, la rimozione (nel senso di eliminare l'attività pericolosa), il trasferimento (esclusivamente della dimensione economica) oppure la sua riduzione o eliminazione, attraverso cambiamenti minori dell'organizzazione o cambiamenti di sistema. Nel concreto le azioni si rivolgono alla tecnologia, alla qualità delle procedure e alla appropriatezza degli interventi. Le strategie possibili si svolgono secondo i principi della riduzione della complessità, l'ottimizzazione dei processi informativi, l'automazione delle funzioni e la creazione di barriere fisiche, procedurali, culturali. Nella implementazione delle soluzioni, l'azione preventiva deve essere valutata nella sua radicalità, evidenza, ampiezza, tempistica. Il monitoraggio deve valutare sicurezza, efficacia, accettabilità da parte dei pazienti, efficienza e tempi di attuazione ed avviene tramite indicatori di esito, di processo, di struttura e di soddisfazione dell'utente. Nella definizione delle azioni concrete (revisione delle procedure, sanzioni amministrative, introduzione di nuove tecnologie) deve essere posta particolare attenzione a non introdurre inefficaci complessità nel processo che servono a generare nuovi punti di difetto, nuove opportunità per i comportamenti causanti l'errore.

Data la prevalenza dell'azione umana in sanità, che rappresenta una peculiarità del sistema, particolare importanza è data alla educazione e allo sviluppo professionale. Lo IOM ha proposto di introdurre i temi della sicurezza del paziente nel curriculum della educazione medica[41].

5. Aporie intorno agli "errori medici"

Tuttavia, benché generalizzata negli ambiti specifici, l'enfasi sulle colpe dell'organizzazione non è universalmente accettata. In una inchiesta americana[32], condotta tra aprile e luglio del 2002 e pubblicata nel dicembre dello stesso anno, coinvolgente due gruppi di indagine (831 medici e 1207 cittadini), né i medici né i cittadini, che pure avevano dichiarato di aver avuto esperienza diretta (personale o di familiari) di errori medici nel 35 e 42% rispettivamente, nominarono gli errori medici come uno dei principali problemi sanitari odierni e la maggioranza dei due gruppi individuò in 5000 o meno per anno le morti in ospedale dovute ad errori medici (un dato da 10 a 20 volte inferiore di quelli pubblicati 2 anni prima dallo IOM!). Mentre per i medici i tre principali problemi erano i costi delle assicurazioni e i rischi di cause legali per *malpractice* (29%), il costo del sistema sanitario (27%) e i rapporti con le compagnie assicuratrici e i piani sanitari (22%), i due problemi più citati dai cittadini erano il costo della sanità (38%) e delle medicine (31%). Solo il 5% dei medici e il 6% dei cittadini identificò gli errori medici come uno dei problemi più seri della sanità.

Tra le cause degli errori medici, il gruppo di professionisti identificò la carenza infermieristica (53%) e il sovracca-

rico lavorativo dei professionisti sanitari (50%), mentre i cittadini considerarono oltre alle due cause summenzionate (65 e 70% rispettivamente) la mancanza di tempo per i pazienti da parte dei medici (72%!) e la mancata comunicazione tra i membri del team (70%!). Ma, quando richiesti di scegliere tra la responsabilità del professionista e dell'istituzione come decisiva nell'errore medico, entrambe i gruppi identificarono nell'errore dell'individuo la causa più importante (55%).

Infine, richiesti di indicare possibili soluzioni, i medici indicarono lo sviluppo di sistemi di prevenzione (55%) e l'aumento del personale infermieristico (51%), mentre il gruppo dei cittadini identificò otto azioni efficaci, tra le quali dare più tempo ai medici da dedicare ai pazienti (78%), sviluppare sistemi preventivi (74%), migliorare l'addestramento del personale (73%), usare solo medici esperti nella medicina intensiva.

Le differenze consistenti furono relative alla efficacia stimata di misure diverse nel ridurre gli errori: la sospensione della licenza ad esercitare (50% dei cittadini vs 3% dei medici), riferire il tasso di errori ad una agenzia statale (71% dei cittadini vs 23% dei medici), incoraggiare la segnalazione volontaria degli eventi avversi (62% dei cittadini vs 21% dei medici), la pubblicità del *reporting* (62% dei cittadini vs 18% dei medici).

Le considerazioni finali dei ricercatori dell'*Harvard School of Public Health* di Boston sono che la spinta ai cambiamenti istituzionali per ridurre gli errori medici pare dettata primariamente da interessi di gruppi e dei media più che dai medici e dai loro pazienti e che la visione degli errori come fallimenti del sistema piuttosto che degli individui non è una premessa abbracciata dai cittadini. Il pubblico crede che le persone responsabili degli errori con serie conseguenze debbano essere perseguiti, puniti e soggetti alla sospensione del loro permesso di esercitare. I risultati sottolineano le difficoltà dell'impresa dello IOM e di altri gruppi impegnati a ridurre gli errori medici ma forse il tema più critico è portare ai medici scettici prove scientifiche dell'efficacia delle strategie proposte per la riduzione degli errori e dei danni da essi provocati.

Nel 2004 viene pubblicato a cura dell'*Hastings Center Studies in Ethics*, un libro[42] (*Accountability:patient safety and policy reform)*, che partendo dalle esperienze tragiche di alcuni pazienti, consente a filosofi, giuristi e medici di esprimere le loro valutazioni. I sistemi che promuovono *"confession, repetance, and forgiveness"* limitati al versante medico non garantiscono giustizia per i pazienti che hanno sofferto l'evento avverso. La proposta protezione per chi segnala l'errore non pare aver portato ad aumentare il flusso informativo, come sperato, per diversi ostacoli quali *"ego, imbarassement, peer ostracism, loss of reputation,…skepticism that their reports will actualy lead to useful change, or desire to avoid the inconvenience of explaining what happened"*. Infine *"the associated dangers of complacency and dulling of the moral sensibilities of the human in the system when either a "blame-free" approach or a "blame-the-system" approach is adopted"*. Si conclude che la interazione di un sistema di prevenzione dell'errore con la conservazione di un senso di responsabilità personale e di incolpabilità è essenziale.

Qui emerge l'altra faccia del problema, quella del rapporto tra **errore e conseguenze avverse**.

Infatti non tutti gli errori determinano danni evidenti. L'epidemiologia degli errori in medicina mostra come una piccola parte di errori abbia effetti gravi (morte, disabilità, trattamenti aggiuntivi o prolungati) per la salute dei pazienti, ma si accetta ancora oggi il rapporto, scoperto da Heinrich nei suoi studi degli anni '40 del secolo scorso, di 1 evento maggiore per 29 eventi minori e per 300 errori senza conseguenze. Alla luce di questi dati e per un più corretto *reporting*, sono stati definiti[19] meglio gli incidenti *(clinical incident*) come *"incidents in a health care setting caused by clinical procedures that resulted, or could have resulted, in unexpected harm to the patient"*, gli eventi avversi (*adverse event*) come *"unintended injuries caused by medical management rather than the disease process"* e quelli potenzialmente dannosi (*near miss)* come *"unexpected or unplanned events in the provision of care that could have, but did not, lead to harm, loss or damage"*. Tuttavia le definizioni non paiono pienamente soddisfacenti se, ad esempio, la National Patient Safety Agency del Regno Unito ha adottato una terminologia che definisce *"Patient safety incident"* l'incidente che porta a danno e *"Patient safety incident (prevented)"* il *"near miss"*.

D'altra parte, non tutti gli eventi avversi sono **prevenibili**, in parte perché collegati inevitabilmente o in percentuale statisticamente significativa ai trattamenti peraltro indispensabili e in parte perché non prevedibili sulla base delle conoscenze evidence-based della patologia di base e dei trattamenti. Infatti, a causa della sua straordinaria complessità, il sistema sanitario contiene inevitabilmente un rischio inerente e l'errore umano e il fallimento organizzativo sono da attendersi anche nel gruppo più competente e coscienzioso di operatori. Ciò porta a sottolineare la differenza tra errore e negligenza[33]. Infatti mentre la negligenza costituisce insieme con l'imperizia e l'imprudenza il versante verificabile e sanzionabile dell'incompetenza professionale, l'errore è ampiamente circostanziale, dipendendo dalla complessità della medicina moderna e dalle interazioni tra la malattia e il suo decorso, lo staff medico ed assistenziale, le infrastrutture e le procedure e politiche organizzative. Benché si siano più volte confrontati i rischi di alcune attività umane considerate particolarmente pericolose, come il trasporto aereo o su ruote e la gestione di impianti chimici o nucleari, con quelli medici, stressando il livello decisamente più elevato di questi ultimi, la sanità ha numerose differenze con questi sistemi: l'enorme varietà di attività e tecnologie, l'elevata frequenza di emergenze, l'incertezza insita nella pratica medica, la vulnerabilità dei pazienti ed inoltre il fatto che le prestazioni sanitarie sono erogate in un rapporto uno-a-uno o pochi-a-uno, mentre le modalità di erogazione dell'industria sono tipicamente quelle di pochi-a-molti.

6. Politiche di contenimento

Le esperienze più conosciute nello sforzo di elevare la sicurezza dei pazienti sono quelle americane ed inglesi.

6.1 La realtà americana

Negli Stati Uniti il primo report[4] dello IOM nel 2000 mostrava la dimensione del problema e le sue ricadute economiche sul sistema, stimate tra i 17 e i 29 miliardi di dollari (nel 2002 esse furono stimate in 19 miliardi), raccomandava di istituzionalizzare un sistema obbligatorio per

la raccolta dei dati relativi ad incidenti ed eventi avversi e la creazione di una cultura della sicurezza con riferimento nazionale la *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ), proponeva una riduzione del 50% degli errori in 5 anni, attraverso l'elevazione degli standard di performance nei settori privato e pubblico con l'aiuto di organizzazioni come il *Leapfrog Group*, formato da 160 compagnie private che acquistano sanità, e *National Academy for State Health Policy* (NASHP) rispettivamente.

Successivamente, nel 2001 lo IOM pubblicò un secondo report[43] intitolato *"Crossing the quality chasm: a new health system for the 21st century"* in cui identificava e definiva sia le mancanze del sistema sanitario che gli obiettivi che avrebbe dovuto proporsi. Le deficienze del sistema erano classificate, riprendendo le conclusioni di una tavola rotonda del 1998, in relazione al concetto di appropriatezza in *overuse* (si forniscono interventi che diventano pratica comune anche se i benefici apportati non giustificano i potenziali danni o i costi), *underuse* (non si fornisce un intervento medico che è probabile apporti un esito favorevole per il paziente) e *misuse* (si forniscono interventi le cui complicazioni preventivabili eliminano i benefici inducibili). Appaiono evidenti le connessioni tra *underuse* e deficit di conoscenza basata sulle prove di efficacia, tra *overuse* ed inefficienze e sprechi, tra *misuse* e danno ed errori medici, così come appare evidente che la responsabilità per la sicurezza dei pazienti, la riduzione dei costi e il miglioramento della qualità non sono rivolte a tre popolazioni diverse né rappresentano priorità in competizione. Viceversa il sistema sanitario avrebbe dovuto essere sicuro (tendente ad escludere danni ai pazienti), efficace (basato sulla conoscenza scientifica e l'appropriatezza), centrato sul paziente (rispettoso delle necessità, valori e preferenze dei pazienti), tempestivo (riducendo attese e ritardi), efficiente (eliminando gli sprechi), equo (senza operare selezione di pazienti o variazioni in qualità).

In effetti il primo *National Health Care Quality Report*[44] presentato alla fine del 2003 mostrava che un servizio sanitario di alta qualità non era una realtà universale negli USA, che vi era un'ampia percentuale di sottoutilizzo del sistema (oltre il 40% degli standard di cure non era raggiunto) addirittura più elevata del sovrautilizzo (oltre il 10% degli standard di cure non rispettato), che il sottoutilizzo era particolarmente evidente nel campo della prevenzione e che i limiti più forti e più complicati della qualità delle cure erano presenti nelle cronicità. I dati confermavano i risultati di uno studio effettuato il 12 aree metropolitane tra il 1998 e il 2000 dalla RAND, dai centri di Los Angeles e di Ann Arbor della Veterans Affaire, dalle università della California e del Michigan e che aveva mostrato che gli adulti intervistati (13.275) avevano ricevuto poco più della metà (54.9%) delle cure raccomandate, variando tra il 52.2% per lo screening e il 58.5% per il follow-up e tra il 78.7% per la cataratta senile e il 10.5% per la tossicodipendenza da alcol attraverso i 439 indicatori per 30 condizioni patologiche acute e croniche esaminati.

Sempre nel 2001 lo IOM pubblicava il documento[45] *"Envisioning a National Health Care Quality Report"* che forniva un quadro per la raccolta, misura ed analisi dei dati della qualità, identificando a tal scopo quattro aree: mantenere la salute, stare meglio, vivere senza malattia, fronteggiare la fine della vita. I principali criteri degli strumenti di misura dovevano essere l'importanza complessiva, l'impatto sulla salute e la comprensibilità. Gli indicatori dovevano essere scientificamente solidi, validi, attendibili, basati sull'evidenza, praticabili e capaci di supportare analisi dettagliate.

Infine lo IOM proseguiva[46] con la sottolineatura del ruolo delle istituzioni nell'avanzamento del tema, nell'indicazione delle aree di priorità per l'azione e le caratteristiche di una infrastruttura informatica nazionale adeguata alla raccolta dei dati di sicurezza.

Il concetto generale è che la sicurezza del paziente è una parte integrante dell'erogazione di cure di qualità e che essa è raggiunta ad un accettabile standard attraverso una cultura della sicurezza e supporti organizzativi. Nel 2003 il Congresso USA e nel 2004 il Senato ratificarono il *Patient Safety and Quality Improvement Act*. La nuova cultura e la legge incoraggiano clinici e pazienti a vigilare nell'identificare errori avvenuti e potenziali, approntare modi per prevenire e mitigare il danno, scoprire appropriate informazioni dall'errore per facilitarne la comprensione e il ridisegno del processo assistenziale. In generale i sistemi per la sicurezza per il paziente evolvono lungo tre dimensioni: una espansione dei tipi di eventi che vengono analizzati (eventi avversi e near miss), l'aumento dell'uso di mezzi di sorveglianza automatica invece che la segnalazione del clinico o del paziente, una ingravescente attenzione per le applicazioni della conoscenza raccolta dai sistemi di reporting per strutturare sistemi che prevengano l'errore.

Quali i **risultati** di un così consistente e corale sforzo della sanità americana?

Il *2004 National Healthcare Quality Report* [47] della AHRQ indica che i sistemi della qualità stanno migliorando ma che questo cambiamento prende tempo e i progressi sono lenti così che il divario tra le cure effettivamente elargite e quelle ideali resta ancora grande. *The long road to patient safety* [48] è il titolo di una inchiesta effettuata sui cambiamenti avvenuti tra il 2002 e il 2004 negli stati del Missouri e dello Utah in tema di sicurezza. Dai 91 argomenti indagati sono stati costruite 7 variabili nascoste che sintetizzano i più importanti costrutti per la sicurezza del paziente: sistemi informatizzati per le richieste del medico (CPOE), risultati degli esami in via informatica, valutazione degli eventi avversi; specifiche politiche per la sicurezza del paziente; l'uso dei dati nei programmi per la sicurezza del paziente; procedure per la conservazione, somministrazione e sicurezza nei farmaci; metodologia di gestione del reporting di eventi avversi ed errori; politiche di prevenzione e analisi delle cause radice. Tutte le variabili hanno segno positivo e quindi il cambiamento è avvenuto anche se per le procedure sui farmaci e l'utilizzo dei sistemi computerizzati la differenza non è significativa. Tuttavia il quadro complessivo è misto ed in generale il progresso è al massimo modesto. Più ottimista, anche se variegato, il bilancio di Leape e Berwick nel loro articolo[49] *"Five years after To err is human. What have we learned?"* I risultati raggiunti sono la diffusione di una visione "sistemica" della prevenzione dell'errore, l'arruolamento di importanti stakeholder (il Governo Federale e AHRQ; VHA, JCAHO, NPSF; aggregazioni regionali; privati come il *Leapfrog Group*; singoli professionisti), una serie di importanti miglioramenti. Diverse comunicazioni mostrano la riduzione di errori terapeutici tra 81

e 90% con metodologie informatiche e procedure specifiche, degli eventi avversi preventivabili da farmaci in percentuali tra il 60 e il 78% con pratiche standardizzate o la partecipazione di farmacisti ai meeting clinici, delle infezioni chirurgiche e delle linee venose centrali del 90-93% per prevenzione antibiotica o revisione dei protocolli, degli episodi ipoglicemici del 63% e degli INR fuori range terapeutico del 60% per la standardizzazione del dosaggio insulinico e di warfarin rispettivamente, delle polmoniti associate a ventilazione forzata del 62% da protocolli di trattamento degli strumenti. Tuttavia il problema è che i dati non sono generalizzabili e ancora non esiste un sistema integrato di dimensioni nazionali. Le barriere al progresso sono la complessità intrinseca della sanità, il tenace indirizzo ad una individuale autonomia professionale, la paura dei cambiamenti, delle punizioni e del fallimento delle nuove idee, la carenza di una guida nazionale, la scarsezza di indicatori e la struttura del sistema di rimborso che premia la fatturazione non la qualità dell'intervento. Tuttavia il cambiamento nei prossimi 5 anni avverrà lungo le linee dell'implementazione dei sistemi elettronici, la diffusione di pratiche di sicurezza provate, la diffusione dell'addestramento nel lavoro di gruppo finalizzato alla sicurezza e la piena segnalazione dei danni arrecati ai pazienti. Il cambiamento potrà, nel realtà americana, essere accelerato piuttosto che dalla spinta governativa, come in UK, o dalla sferza dell'opinione pubblica o dai criteri dell'accreditamento, da un sistema di rimborso per performance e per livello di sicurezza delle procedure. In ogni caso nel novembre 2004 all'incontro IOM-Commonwealth Fund si sono definiti chiaramente gli obiettivi dei prossimi 5 anni: riduzione del 90% delle infezioni nosocomiali, del 50% degli errori terapeutici, del 90% degli errori nelle medicazioni ad alto rischio, e del 100% della lista del "never" del *National Quality Forum* (NQF)[50]. Leape e Berwick sostengono che l'elenco degli obiettivi è breve, concreto e realizzabile, che gli ostacoli non sono tecnici ma riguardano convincimenti, intenzioni, culture e scelte, perché *"we will not become safe until we choose to become safe"*.

6.2 Nel Regno Unito

Negli anni 90 in UK[19] vi sono una diecina di organizzazioni che hanno un ruolo nel mantenere i pazienti sicuri all'interno del NHS, da quelle che implicano l'attività delle strutture sanitarie locali (*Trust incident reporting system*) o nazionali (*NHS Litigation Authority; Medicines and helthcare products regulatory agency; Helth protection agency for infection surveillance; Mental Health Act Commisioners*) a quelle esterne al NHS (polizia, *coroner*). Dal 1996 a seguito del *Reporting of injuries, diseases and dangerous occurences regulatios* del 1995, le strutture periferiche sono obbligate a riportare gli eventi avversi al *Health and Safety Executive* e nel 1996 viene fondato il SHOT (*Serious Hazard of Transfusion*), per raccogliere le informazioni sulla sicurezza della pratica trasfusionale. Nella Sessione 1996-7 del National Audit Office (*Health and safety in NHS Acute Hospital Trusts in England*) si segnala che negli ospedali per acuti avvengono annualmente almeno 450.000 eventi, tre quarti dei quali coinvolgono i pazienti con un costo di 6 milioni di sterline. Nel 1997 il governo vara un programma decennale di miglioramento continuo della qualità in cui l'elemento centrale è la *clinical governance*, di cui il *risk management* è una componente essenziale e crea nuove strutture con le finalità di sicurezza come il *NHS Estates* (oggi riassorbito dal DOH).

Tuttavia, o forse anche a causa della duplicazione dei sistemi di segnalazione, di indagine e di emissione di linee guida, il NHS al passaggio del millennio non conosce sufficientemente le dimensioni e l'impatto del problema "errori medici". Nel 2000 il *Chief Medical Officier* pubblica un report[51] *An organization with a memory* che per la prima volta quantifica il problema: 1 paziente su 10 è soggetto a qualche forma di danno; un costo annuale per il NHS di 2 miliardi di sterline, cui vanno aggiunti 430 milioni per la risoluzione dei reclami per negligenza e un miliardo di sterline per le infezioni ospedaliere; circa metà degli eventi avversi è prevenibile. I dati sono la stima a livello nazionale effettuata sulla base di una revisione retrospettiva del 1999, poi pubblicata da Vincent et al.[15] nel 2001, su 1014 cartelle cliniche di due ospedali per acuti londinesi in cui il 10.8% dei pazienti aveva subito eventi avversi (nel 5.3% prevenibili), un terzo dei quali era andato incontro ad una disabilità moderata (19%) o permanente (6%) oppure alla morte (8%). Il documento[51] *An organization with a memory* evidenzia la carenza di informazioni e le negative conseguenze sul sistema ed identifica le barriere chiave all'opera di riduzione del numero di incidenti in NHS: una cultura organizzativa che inibisce le segnalazioni e la carenza di un sistema nazionale coeso per identificare e condividere le lezioni apprese.

In risposta il DOH appronta un documento[52] emesso nel 2001 *Building a safer NHS for patients* con un piano dettagliato ed un cronoprogramma per promuovere la sicurezza del paziente. L'obiettivo è incoraggiare il miglioramento del reporting e dell'imparare tramite lo sviluppo di un nuovo schema nazionale obbligatorio della segnalazione degli incidenti e dei near miss. Centrale nel piano è la creazione nel luglio del 2001 della *National Patient Safety Agency* (NPSA) che ha il mandato di raccogliere ed analizzare le informazioni, assimilare tutte le notizie di simile argomento provenienti dalla varietà di sistemi di raccolta, proporre soluzioni sulla base dei dati analizzati.

NPSA[53] si è sviluppata più lentamente del previsto, con una attività rimarchevole solo nel 2003 dedicata ad aspetti formativi come la pubblicazione dei documenti *Seven steps for patient safety*, contenente una checklist per facilitare il controllo e la misura delle attività di sicurezza, e il *Root cause analysis toolkit*, per addestrare a questa specifica tecnica di indagine, e la produzione del *Patient safety induction video*. Nel 2004 è continuata l'attività formativa (*Incident decision tree; Patient safety e-learning; Safer handover*), è iniziata l'attività di sorveglianza ed allertamento (*alerts; notices; information*), di ristrutturazione dei sistemi di segnalazione degli eventi (*Online incident reporting; National reporting and learning system*) con il riassorbimento del settore *Confidential Enquiries* del *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) e quella di valutazione complessiva delle cure (*Listening to people with learning disabilities; Right patient, right care*). Nel 2005 sono continuate le attività di formazione, allertamento ed informazione e il primo *feedback report* dal *The national reporting and learning system and The Patient Safety Observatory*. Oggi il sistema prevede che dai pazienti, staff e strutture giungano informazioni attraverso il *National reporting and learning system* al *Pa-*

tient Safety Observatory di NPSA al quale provengono segnalazioni dalle altre organizzazioni interessate e dalle collaborazioni internazionali (USA, Australia) per un esame della situazione e la produzione degli opportuni *feededback*.

Nel contempo il DOH[54] ha continuato la sua spinta. Nel 1999 aveva stabilito i Controls Assurance Standards obbligatori per le strutture sanitarie e per il Risk Management i criteri comprendevano la accountability, il reporting degli eventi avversi e il trattamento dei reclami. Nel 2004 il DOH ha incorporato quei criteri in un nuovo quadro di standard per la valutazione delle prestazioni (*Standards for Better Health*), prodotto con l'accordo della Healthcare Commission. La sicurezza è la prima delle sette aree identificate.

Le caratteristiche dell'attenzione alla sicurezza del paziente e dei sistemi per garantirla sono diverse in UK rispetto agli USA: è un obiettivo fin da subito del NHS pubblico come obiettivo di qualità del sistema; procede per attivazione del governo della sanità e per strutturazioni centrali con implementazione periferica; riferisce ad una visione dell'eccellenza come raggiungimento di standard piuttosto che come elemento di prestazioni al massimo della scala. Tuttavia lo sforzo e il coinvolgimento non sono minori. Ma, anche qui, quali sono i **risultati**?

In linea con le caratteristiche anglosassoni, nel novembre del 2005 il *National Audit Office* (NAO) del DOH ha pubblicato un documento[19] *A safer place for patients: learning to improve patient safety*, una valutazione operata nell'autunno 2004 e poi nell'agosto 2005 degli esiti degli sforzi per migliorare la sicurezza dei pazienti. Le conclusioni dell'inchiesta del NAO mostrano che lo sviluppo è stato lento e che non è ancora del tutto chiaro quale sia il sistema migliore per monitorare che le lezioni vengano messe in pratica perifericamente. In particolare tre sono le traiettorie esaminate: la diffusione di una nuova cultura, l'implementazione dei sistemi di reporting; la condivisione dei risultati ed interventi.

La cultura dell'errore nel NHS sta cambiando: il 97% delle strutture ha emesso un chiaro statement in materia e circa il 75% lo ha disseminato e praticamente tutte riferiscono di aver fatto progressi nel ridurre la "cultura della colpa"; 80% dei manager clinici e non si dicono convinti che il cambio culturale sia il perno per migliorare la sicurezza; il 69% delle strutture ha criteri per la comunicazione con i pazienti e il 73% ha preparato informazioni per i pazienti a garanzia della loro sicurezza; lo score medio dalle strutture rispetto ad indicatori standardizzati è del 67% e relativamente ai *Risk Management System Controls Assurance Standards* è passato dal 52% del 1999-2000 al 87% del 2003-4.

Tuttavia la percezione delle infermiere e dello staff non medico sottolinea che il progresso è meno evidente: circa un terzo degli intervistati non sono convinti che le loro aziende vogliano conoscere i dati sulla sicurezza e lamenta disparità tra medici e staff. Nove persone su dieci lavorano in squadra ma la mancanza di comunicazione è vista come il principale problema. Anche i pazienti hanno percezioni diverse: solo il 51% sostiene di essere stato informato quando il suo trattamento non è andato a buon fine e di questi solo il 56% è stato completamente soddisfatto delle spiegazioni; il 56% dice di aver avuto le linee informative generali sulla sicurezza.

Le strutture hanno implementato sistemi di *reporting*: nel 2005 esso è presente nel 97% delle strutture nel 34% confidenziale e 63% aperto contro il 63% confidenziale e 36% aperto del 2004. Il numero degli incidenti riportati cresce di anno in anno sia come numero totale che come media di incidenti per struttura (1954 nel 2001-2; 2511 nel 2002-3; 2946 nel 2003-4; 3184 nel 2004-5) e circa il 35% dei Trust gradua la gravità dell'incidente.

Tuttavia il numero di *near miss* è molto più basso dell'atteso rispetto agli eventi avversi (30 a 1) e la pratica del *reporting* è ancora molto variabile tra struttura e struttura e staff e staff. Le barriere sono la paura, la cultura, le risorse e le informazioni. La carenza di formati elettronici semplici, veloci ed anonimi e di un unico punto focale nella raccolta dei dati sono i due problemi irrisolti.

Sistemi per apprendere dagli errori sono stati implementati. Il 59% delle strutture analizza approfonditamente le cause e 80% analizza i dati da più di sette anni. Il 76% utilizza il *Root cause analysis toolkit* di NPSA e il 68% riferisce di coinvolgere i pazienti nell'identificazione delle priorità. Il 91% dichiara di condividere risultati e strategie

Tuttavia, non è diffusa la pratica di valutare economicamente l'impatto della difettosità. Il coinvolgimento dei pazienti avviene secondo il 30% dei manager e secondo il 6% degli stessi pazienti. L'audit clinico è largamente sottoutilizzato. Solo il 29% degli intervistati afferma di percepire la condivisione. Vi è ancora da fare per implementare gli esiti attraverso sistemi elettronici nazionali di avvertimento (*Safety Alert Broadcast System*) e una adeguato knowledge management.

Le raccomandazioni del NAO sono rivolte al DOH, a NPSA, alla *Healthcare Commission*, ai Trust. Al DOH raccomanda che sostenga e completi il cambio di mentalità, estenda il ruolo del *National Clinical Assessment Service*, lavori per inserire il tema della sicurezza del paziente nei curricula professionali pre e post registrazione dei professionisti, si impegni a semplificare le duplicazioni nelle segnalazioni. A NPSA raccomanda che adotti una tassonomia condivisa degli errori, si impegni in feedback report regolari, implementi adeguati sistemi di disseminazione in network locali e schemi nazionali di accreditamento e *benchmarking,* sviluppi e faccia decollare il sistema nazionale di segnalazione. Alla Commissione raccomanda che le informazioni sulla partecipazione al programma siano pubbliche, che vengano sviluppati criteri di valutazione adeguati delle soluzioni e che si faciliti la comprensione dei reclami e ricorsi. Alle strutture periferiche, infine, raccomanda, di applicare il *Seven steps to patient safety*[53], di comprendere l'opportunità economica di azioni proattive piuttosto che reattive al problema, di coinvolgere i pazienti, di sviluppare gli aspetti formativi nel personale e di triangolare le informazioni di varia natura per ridurre l'area del non segnalato, particolarmente per i near miss.

7. The big picture

In un articolo[55] del 2004 sugli Annals in Internal Medicine intitolato *Patient safety is not enough: targeting quality improvements to optimize the health of the population*, Steven Woolf mette in guardia dall'eccesso di minimalismo e parrocchialismo nell'affrontare i problemi della sicurezza del paziente e richiama al senso delle proporzioni. Il numero dei

pazienti danneggiato da errori di commissione è molto minore di quello di pazienti ai quali non è stato erogato il livello di cure o di prevenzione adeguato. Secondo il report 2003 del *National Committee for Quality Assurance* vi sono in USA 57.000 morti dalla mancata erogazione di terapie raccomandate e secondo altre stime circa 700.000 potenziali per anno sono dovute a carenza di screening, immunizzazioni, riduzione dei fattori di rischio. È necessario affrontare le priorità sanitarie in una prospettiva epidemiologica e ridisegnare il sistema in una prospettiva globale, vedendo anche il problema della sicurezza all'interno del quadro generale (*the big picture*).

L'Autore delinea il quadro come una serie di quattro cerchi concentrici, ciascuno comprendente anche i contenuto dei più interni. Il primo è costituito dai *lapses in safety*, che nella visione dell'autore rappresentano l'estrema violazione della qualità, nei quali l'intenzione di guarire determina l'effetto perverso di causare un danno aggiuntivo. La definizione si discosta da quella più generalmente usata, restringendo questo livello agli errori di commissione, ma l'autore la trae dall'analisi delle definizioni di sicurezza del paziente come *"freedom from injury"* e di rischio *"additive"* come rischio non esistente prima dell'intervento clinico. Il secondo cerchio più esterno è, quindi, costituito da quelli che l'autore definisce *"medical errors"* che comprendono sia i difetti del primo cerchio (errori di commissione) che gli errori di omissione nel ridurre i rischi già esistenti in dipendenza della malattia (non controllare variabili ematiche o semiologiche; non sottoporre a screening individui a rischio; non applicare terapie adeguate ad individui diagnosticati). Il terzo cerchio contiene, oltre agli errori dei cerchi più interni, le deficienze in qualità di sistema che determinano cure inadeguate legate a fattori organizzativi e sociali e dunque iniquità. Questo cerchio comprende le grandi categorie *"underuse, overuse, misuse"*. Infine vi è il quarto cerchio più ampio, dove, oltre agli errori derivati dal mancato raggiungimento degli standard qualitativi individuali ed organizzativi dei primi cerchi, esistono mancanze nell'assistenza (*lapses in caring*) presenti anche quando gli indicatori di qualità sono soddisfatti, ma non colte da queste misure, che hanno a che fare con le frustrazioni e i disagi dei pazienti quando si sentono non ascoltati, abbandonati, umiliati, privati delle informazioni o delle rassicurazioni desiderate.

Seppur criticabile dal punto di vista della tassonomia ortodossa, la provocazione di Steven Woolf contiene il fondamentale richiamo alla globalità del problema della qualità delle cure e la necessità di agire coordinatamente e proporzionatamente ai diversi livelli del quadro generale.

Parte II

1. La sicurezza del paziente in Medicina di Laboratorio

Come si è visto gli errori in Medicina sono molti di più di quanto ci si aspetti. I punti più critici per la sicurezza del paziente, all'interno dei percorsi ospedalieri, sono il Dipartimento di Emergenza (ED) e le Unità di Terapia Intensiva (ICU), dove sia la prevedibilità che le conseguenze potenziali degli eventi avversi sono molto alte. In ED in particolare sono i dolori toracici, i dolori addominali e le fratture non riconosciute gli errori più frequenti: almeno il 2% degli infarti del miocardio non viene riconosciuto, almeno il 7% dei pazienti con appendicopatia viene visto due volte per definire la diagnosi, almeno il 3% delle fratture non viene identificato. Le complicanze iatrogene in ICU vanno fino al 31% con complicazioni maggiori nel 13% dei casi. Anche le Sale Operatorie sono luoghi di elevato rischio conseguente alle manovre chirurgiche ed anestesiologiche, ma qui in effetti la prevedibilità dell'evento è più bassa[56].

In confronto con il tasso di errore e di conseguenze gravi di queste aree, il Laboratorio ha un numero di errori assai più contenuto e tuttavia ancora molto lontano dagli standard di qualità utilizzati nella realtà industriale e proposti anche per il Laboratorio (6 sigma)[56,57]. Poiché è accettato il grande impatto della Medicina di Laboratorio sul percorso diagnostico e terapeutico (il 70% delle diagnosi poggerebbe in tutto o in parte sui dati di laboratorio)[58], la difettosità a questo livello riverbera direttamente o indirettamente sulla sicurezza del paziente.

2. Errori in Medicina di Laboratorio

La Medicina di Laboratorio possiede alcune caratteristiche uniche nel panorama delle attività sanitarie[59]: i suoi processi sono precisamente definiti e quindi meglio controllabili; il controllo di qualità, dall'epoca della sua pionieristica introduzione nel 1950 ad opera di Levey e Jennings, è usato correntemente. Tuttavia esistono ancora incertezze riguardo la dimensione del problema e le sue effettive conseguenze sul paziente.

Secondo alcuni Autori[60] la qualità del Laboratorio è andata drammaticamente migliorando nel tempo, come testimoniato dalla diminuzione costante del numero di errori rilevati e pubblicati: 162.116 parti per milione (ppm) nel 1947[61], 20-30.000 nel 1969[62], 12.904 nel 1996[63], 4.700 o addirittura di 447 ppm per la fase analitica nel 1997[64,65]. Ma in letteratura si trovano negli stessi anni segnalazioni di 1-3.000 ppm nella fase analitica nel 1986 e 1990 e d'altra parte di tassi di 260.000 ppm nella fase pre- ed analitica e di 390.000 ppm nella fase post-analitica (trascrizione) nella ricerca australiana del 1996 e di 6.100 per l'intero processo[56].

Ancora più scarsi sono i dati relativi alle conseguenze degli errori di laboratorio e tuttavia costanti nel tempo: circa il 26-30% degli errori hanno ricadute sul percorso clinico del paziente con ulteriori indagini inappropriate talora invasive e il 6.4-12% hanno effetti potenzialmente dannosi, come trasfusioni inappropriate, modificazioni erronee di infusioni epariniche od elettrolitiche e di regimi terapeutici[66].

L'incertezze derivano dal fatto che non vi è stata concordanza intorno alla definizione di errore né intorno ai metodi di raccolta degli stessi. Infatti i dati sono stati raccolti per evento, per paziente, o per risultato; in modo retrospettivo o prospettico; limitatamente ad una sola fase del *total testing process*, per lo più quella analitica; senza una codificazione degli errori da rilevare o con codificazioni molto diverse tra loro. Tutto questo, insieme con la innata riluttanza ad ammettere l'errore e alla stimata percentuale di errori di laboratorio che emergono clinicamente (secondo Goldschmidt e Lent[67] nel 75% degli errori i risultati sono all'interno degli intervalli di riferimento; il 12.5% dà risultati grossolanamente alterati che vengono rivisti; solo il

12.5% è insidiosamente sbagliato) tendono a sottostimare la quantità totale degli errori.

3. Una nuova visione

Gli sviluppi della riflessione teorica sugli errori in Medicina di Laboratorio possono essere condensati intorno a tre punti: definizione condivisa dell'errore in Medicina di Laboratorio; individuazione di un sistema di classificazione dell'errore adeguato ai principi del risk management ed applicabile nella pratica; riconoscimento della necessità di controllare l'intero percorso di Lundberg e l'interfaccia clinica-laboratorio, attraverso indicatori e specifiche di qualità determinate.

Uno snodo determinante può essere considerato il numero di agosto 1997 di Clinical Chemistry, dove sono comparsi un esteso studio retrospettivo focalizzato esclusivamente sulla fase analitica di Witte et al.[65] e il lavoro di Plebani e Carraro[64], limitato al Laboratorio di Urgenza, ma prospettico, attuato in accordo con i dipartimenti clinici e rivolto all'insieme delle fasi dell'attività del laboratorio. Il risultato più eclatante è la dimostrazione della predominanza degli errori esterni al laboratorio e prevalentemente nella fase pre-analitica rispetto a quella analitica. In una ricerca sistematica del 2004, Kalra[56] indicava che l'errore avveniva nella fase pre-analitica nel 46-68.2% dei casi, principalmente a causa della qualità del campione, quantità insufficiente, campione non corretto, errata identificazione del paziente, trasporto del campione; nel 7-13.3% nella fase analitica, per malfunzionamento strumentale, scambio di campioni, interferenze; nel 18.5-47% nella fase post-analitica, per errata trascrizione o imputazione dei risultati, difetti nell'interpretazione, TAT troppo lunghi. In una più recente revisione, Plebani[60], seppur sinteticamente, descrive le cause dell'errore nelle singole fasi del *total testing process*. Nel 2002 una ricerca sistematica di Bonini et al.[66] conferma con dati di letteratura e personali la prevalenza della fase pre-analitica, i limiti delle ricerche precedenti, la necessità di una definizione condivisa di errore in medicina di laboratorio. La definizione suggerita è *"laboratory error as a defect occurring at any part of the laboratory cycle, from ordering tests to reporting results and appropriately interpreting and reacting on these"*, oggi diffusamente accettata anche istituzionalmente. Icasticamente Plebani[60] sintetizza il tema nel titolo *"Clinical laboratories errors or errors in laboratory medicine?"*.

Nel 2003 Astion et al.[68] presentano un sistema di classificazione degli incidenti in laboratorio assai interessante sia concettualmente per l'evidente impatto delle teorie e della pratica della gestione del rischio sul sistema di rilevazione sia per i risultati comunicati. La classificazione proposta contiene quattro categorie principali (il tipo di evento; la responsabilità dell'incidente; la fase del processo di laboratorio coinvolta; la prevedibilità dell'evento), ciascuna variamente articolata. Per il tipo di evento va specificato se si è risolto in un evento avverso effettivo o potenziale o combinato. La responsabilità dell'incidente può essere in laboratorio, fuori dal laboratorio, combinata o indeterminabile. La fase del processo coinvolta può essere unica (pre-, post-, analitica) o combinata (pre + analitica; analitica + post) o indeterminabile. La prevedibilità può non esserci o essere indeterminabile; se esiste può dipendere da un errore non cognitivo, cognitivo, combinato o sconosciuto. Nell'arco di 16 mesi sono stati identificati 129 errori (34 ppm), il 95% con danni potenziali. Tuttavia gli Autori sottolineano i limiti del sistema nel recuperare tutti i dati e quindi la sottostima degli errori rispetto alla realtà. I danni effettivi sono: 85% ritardato TAT, 40% nuovo campione, 31% risultati non corretti, 5% danni diretti da flebotomia. La responsabilità dell'incidente è nel 60% del laboratorio, nel 21% esterna e nel 12% combinata. La fase del processo coinvolta è nel 71% quella preanalitica, nel 18% quella analitica e nell'11% quella postanalitica. Nella fase preanalitica le cause principali sono i campioni persi o ritardati verso il laboratorio (16%) o in laboratorio (13%), il data entry (12%) o la confezione della richiesta interna (11%) e l'etichettatura (10%). Nella fase analitica è predominante l'errore umano (14% su 18%) e nella fase postanalitica dati non corretti per errata battitura (4%) o non consegnati per diverse ragioni. Il 73% degli errori è prevedibile e nel 68% è in causa un errore non cognitivo. Nel 30% è in causa un errore cognitivo, di solito (24%) non combinato.

Nel 2003 Plebani e Bonini[63] suggeriscono una classificazione che individua la fase analitica e il luogo in cui avviene l'errore, la responsabilità dell'evento (latente o attivo; cognitivo o non cognitivo) e la sua prevedibilità, l'impatto sul paziente. L'aspetto particolarmente interessante è l'identificazione di una categoria di errori all'interfaccia clinica-laboratorio che si sostanziano nell'appropriatezza della richiesta, dell'interpretazione e dell'utilizzazione dell'esame. Nel 2004 Carmen Ricòs et al.[69] hanno proposto, sulla base di una ricerca sistematica della letteratura una serie di indicatori di qualità ed un tentativo di identificare le specifiche di qualità per le fasi extra-analitiche, per integrare indicatori e specifiche ben strutturati da tempo solo per la fase analitica. Nonostante il limitato numero di evidenze, l'eterogeneità dei dati e la mancanza di riferimenti alla interfaccia clinica-laboratorio, il lavoro è un ottimo spunto per la discussione e per una effettiva applicazione e verifica. Nel 2006 Plebani et al.[70] li ripropongono, riesaminandoli ed integrandoli in un più ampio e comprensivo corpus di indicatori allineati a ISO 15189. Nel 2005 Peter Howanitz[71], rivedendo l'attività del *College of American Pathologists* nel controllo dell'errore (*Q-Probes* e *Q-Tracks*), propone otto misure di prestazione adeguate a meglio verificare il processo analitico totale e centrare i requisiti istituzionali: la soddisfazione del cliente, il TAT, l'identificazione del paziente, l'accettabilità del campione, i proficiency testing, il reporting dei valori critici, lo spreco del sangue e derivati, la contaminazione delle emoculture. Nello stesso anno il neonato Institute of Quality in Laboratory Medicine (IQLM), promosso dal Centers of Diseases Control and Prevention (CDC), nella sua Conferenza del 28-30 aprile ad Atlanta ha indicato un set di indicatori[72] per rispondere alla domanda intorno al contributo dei laboratori alla salute nazionale: monitoraggio del diabete; screening della iperlipidemia; identificazione del paziente; appropriatezza/accuratezza della richiesta; contaminazione delle emoculture; adeguatezza dell'informazione del campione; accuratezza del POCT; correlazione citologia vaginale/biopsia; comunicazione dei valori critici; TAT; soddisfazione clinica; follow-up clinico. La focalizzazione è sulla fase preanalitica (indicatori 1-6) e post-analitica (indicatori 8-12), con un

unico indicatore della fase analitica (7: accuratezza POCT) nella assunzione tacita che l'accuratezza non POCT è così buona da non aver necessità di essere misurata.

4. Misure di contenimento

La nuova visione dell'errore in Medicina di Laboratorio come un predicato dell'intero ciclo di Lundberg con la connessa necessità di indicatori adeguati e l'applicazione degli strumenti del risk management nel campo specifico determinano le misure messe in campo per fronteggiare l'errore.

In realtà è stato notato[73] come la Medicina di Laboratorio sia da sempre votata alla qualità e al suo controllo e come il miglioramento della qualità e la riduzione dell'errore siano due facce della stessa medaglia. Le attività di base del Controllo di Qualità e di Assicurazione di Qualità sono largamente diffuse da tempo all'interno dei Laboratori e sempre più spesso inserite in un Sistema Qualità e in una Gestione della Qualità, secondo il modello piramidale della Qualità Totale, rispondendo da un lato alle esigenze di efficacia clinica e dall'altro ai requisiti di accreditamento/certificazione o istituzionali. I *quality system essentials* (QSE) che rappresentano ciò che un'organizzazione dice di fare (e fa realmente) per prevenire gli errori comprendono diverse componenti organizzative, procedurali, di responsabilità e di risorse, incluse quelle specifiche per il reporting, l'investigazione, le azioni correttive e i controlli di efficacia riguardo incidenti ed eventi avversi. La nuova generazione di *quality improvement essentials*, strumenti per la qualità totale, è rappresentata da Sei Sigma, che incorpora metodi di gestione e di problem-solving e l'obiettivo di raggiungere una difettosità pari a 3.4 ppm. Spesso ad essa si associa la Lean Thinking come metodologia per identificare le opportunità di eliminare gli errori. Infine sono proposti molti diversi modelli specifici di analisi e soluzione dei problemi, tratti dai più generali metodi di *Root Analysis* o HFMEA e da sistemi di riduzione degli errori già applicati in altri campi come l'aviazione (PROCESS model). In quest'ultimo l'errore è determinato dalla interazione di fattori legati al paziente e alla sua malattia e di fattori dipendenti dall'organizzazione ospedaliera e dai suoi attori. Esso può procedere non identificato e non generare un evidente outcome negativo per il paziente oppure comparire come un problema maggiore che determina un evento avverso o, infine, essere filtrato, identificato e risolto dai QSE attraverso i presupposti di un cambio culturale e la partnership con gli *stakeholde*r, l'identificazione tramite un sistema di segnalazione e dei *focus group* aperti, interventi di tipo educativo o di addestramento e di ridisegno del sistema basati sull'analisi statistica dei fatti. Quindi la chiave per ridurre gli errori è il miglioramento continuo della qualità: *"Error reduction and improved quality are essentially two names for the same goal"*.

La prima linea per fronteggiare l'errore, il miglioramento dei sistemi e della gestione della qualità, è strettamente connessa con le indicazioni regolatorie istituzionali o volontarie[59,73]. Negli USA il livello delle performance di laboratorio è sancito dagli standard federali del CLIA'67 ed '88 e dai documenti FDA del 1995 sulle banche del sangue. Nel 2004 è stato definito un accordo cooperativo, finanziato dal governo federale, tra l'*American Society for Clinical Pathology* e il *Center for Disease Control and Prevention* dal titolo *"Enhancing Testing Practices in the Clinical Laboratory by Developing Specific Training Activities for Medical Technologists, Medical Laboratory Technicians, and Pathologists"*. Nel 2005 è divenuto attivo IQLM, un'istituzione indipendente, la cui mission è migliorare la qualità dei laboratori attraverso gli obiettivi di sviluppare un set di indicatori di qualità, di attivare un network di laboratori per monitorare i laboratori USA, produrre un National Report on the Quality of Laboratory Services (NRQLS) centrato sulle componenti sicurezza del paziente, centralità del paziente, efficacia clinica, tempestività, ed istituire i IQLM Awards per individui o istituzioni che si distinguano nel miglioramento dei laboratori. IQLM, inoltre, sponsorizza una serie di presentazioni intitolate *"Controversies in Laboratory Medicine"*, la prima[74] delle quali ha come oggetto i primi 5 motivi di irritazione dei medici verso il laboratorio e viceversa e mostra come i punti principali sui quali i due gruppi hanno vedute ed interessi contrastanti sono l'appropriatezza della richiesta specialmente dei test urgenti, le informazioni ed il trattamento del campione e la comunicazione dei valori critici.

D'altra parte sono ampiamente noti gli standard di accreditamento e certificazione CPA, JCAHO, ISO. Va notato, a questo proposito, come i requisiti vadano sempre più incorporando standard riguardanti l'intero ciclo di Lundberg, al punto che ISO 15189 appare come una sintesi di esigenze a suo tempo conflittuali dei concetti di "accreditamento" e "certificazione". Inoltre appaiono con sempre maggiore evidenza standard specifici relativi alla sicurezza del paziente. Ad esempio JCAHO, che già prevedeva standard per la segnalazione degli eventi sentinella e per il loro trattamento proattivo, annualmente identifica dei "Patient Safety Goal". Nel 2004 ha definito tra gli obiettivi per la sicurezza del paziente due che hanno diretta attinenza con la pratica del laboratorio: l'accuratezza dell'identificazione del paziente e il miglioramento nell'efficacia della comunicazione tra il personale di assistenza. Ancor più recentemente[66] è comparso un draft ISO PDTS 22367 *"Medical laboratories – reduction of error trough risk management and continual improvement – complementary elements"*.

Un terzo livello di difesa è l'applicazione di strumenti specifici, sulla base dell'analisi dei punti di difficoltà e della frequenza dell'errore.

Nel 2004 Goldschimt[75] ha stimato un budget di difettosità che a fronte dello 0.2% della fase analitica e del 2.2 e 2.0% rispettivamente delle fasi pre e post analitiche di laboratorio, prevede un 5% nella fase post-postanalitica e un 12% nella fase pre-preanalitica. Ancora più recentemente Plebani[70] ha sinteticamente riassunto la letteratura sulla tipologia e frequenza dell'errore nelle varie fasi. Il punto più delicato appare la fase preanalitica e in particolare l'identificazione del paziente (2.7% di errore) e la richiesta di esame (4.8% di errati *order entry*). Si raccomanda[59] quindi una politica di "braccialetti" barcodati per i pazienti e un sistema informatico *user-friendly* per le richieste. Nella fase post-analitica i punti più delicati sono la comunicazione dei risultati, la loro tempestività, correttezza e segnalazione dei valori critici. Anche qui l'*information technology* (IT) e adeguate procedure definite sono raccomandate[59] per risol-

vere il problema. Per la fase analitica la valutazione regolare delle competenze del personale per gli aspetti cognitivi e l'utilizzo di strumentazioni automatiche per gli aspetti non cognitivi degli errori più frequenti, insieme con adeguate procedure d'acquisto focalizzate alla riduzione dell'errore, sono le principali raccomandazioni[73]. L'automazione e la robotica appaiono risolvere molti degli errori non cognitivi nella fase pre- ed analitica all'interno del Laboratorio. Holman et al.[76] hanno sottolineato l'abbattimento degli errori preanalitici con l'utilizzo di una stazione preanalitica. IT sembra la risposta efficace ai problemi della circolazione delle informazioni verso e da il laboratorio, biunivocamente associate al paziente e al campione (controllo di coordinazione), e alla gestione automatica dei controlli della fase analitica (LAS) e delle verifiche e validazioni (autovalidazione). Tuttavia è la semplificazione dei processi e della strumentazione la principale risposta all'errore. In Medicina e in Medicina di Laboratorio la principale ragione della frequenza dell'errore è proprio la complessità del sistema. L'aumento della complessità derivato dall'introduzione di sempre maggiori sistemi di controllo induce un circolo vizioso di propagazione dell'errore[38]. L'introduzione di IT nella fase di richiesta è da tempo indicata come una ragione del peggioramento dell'appropriatezza della richiesta e delle informazioni riguardanti paziente e campione[73].

Infine, ma in realtà principale, è il mutamento di mentalità. Poiché il Laboratorio, come ogni altra organizzazione della sanità, è una struttura primariamente umana, il più importante fattore nella riduzione degli errori è il commitment del team. La diffusione di una cultura condivisa ne è il presupposto. Il Patient Safety Goal[77] di JCAHO per il 2007 ne dà una utile e concisa definizione. Sten Werstgard[78] definisce una cultura della sicurezza con cinque caratteristiche chiave: *wary, informed, just, learning, flexible* (cauto, informato, giusto, imparante, flessibile). Sono state anche descritte le barriere alla diffusione di una tale cultura. Le sette principali sono: priorità in competizione per l'utilizzo di scarse risorse (la sicurezza non è una priorità top); mancanza di risorse umane (staff ridotto ed eccesso di lavoro); disponibilità e costo della tecnologia per la sicurezza del paziente; resistenza al cambiamento (convinzione di operare già al massimo della sicurezza); cultura del rimprovero e della punizione; mancanza di leadership che comprende ed è coinvolta nei problemi di sicurezza del paziente; cultura del "coprire l'errore". In qualche modo tautologicamente, la conclusione è che se non si considera la sicurezza del paziente una priorità, vi sono barriere insormontabili per affrontare il problema della sicurezza. Ma, d'altra parte, convincere la struttura a far propria una cultura delle sicurezza del paziente è probabilmente metà dell'opera di realizzare la sicurezza del paziente.

Il sistema educativo e le organizzazioni professionali dovrebbero focalizzare[38] il tema con la promozione di *"quality care rounds"* con l'obiettivo di standardizzare le procedure, semplificare i sistemi complessi, provvedere informazioni tempestive, realizzare sessioni informative e con la disseminazione di modelli "no fault" per stimolare il *reporting* volontario degli eventi. Un programma educativo sugli errori medici dovrebbe cominciare creando la consapevolezza dell'inevitabilità dell'errore nei sistemi complessi per poi adeguatamente bilanciare i difetti di sistema con le responsabilità individuali. Una terza componente dovrebbe far riferimento al lavoro di gruppo e all'etica del lavoro, in particolare allo scarso rapporto medico-paziente. Un altro punto fondamentale dovrebbe essere l'abitudine e l'abilità di una corretta comunicazione intra ed inter gruppo. Un aspetto importante è quello relativo ai meccanismi emotivi di risposta all'errore (*denials, discounting and distancing*). È stato notato[79] che, benché ovviamente i pazienti siano le prime vittime di un errore medico, i dottori sono feriti dallo stesso errore e sono le seconde vittime. Oltre al medico, gli altri membri del team sanitario come infermiere, tecnici, farmacisti che sono testimoni di un errore spesso sono vittime silenziose. *"They agonize over their shared loyalties to the patient as well as their institution and team"*. L'ultimo elemento di un programma educativo è dunque la fondazione o il rafforzamento del concetto di professione.

5. The big picture

Prendendo spunto dal modello[55] proposto da Steven Woolf, si potrebbe rappresentare anche la sicurezza del paziente in Medicina di Laboratorio come una serie di cerchi concentrici, che rappresentano diversi livelli in cui avvengono gli errori e che comprendono progressivamente gli errori dei cerchi più interni. La sicurezza ai diversi livelli della Medicina di Laboratorio potrebbe essere definita come sicurezza del risultato (qualità analitica), sicurezza del processo (qualità delle fasi non analitiche), sicurezza dell'esito (appropriatezza ed *effectiveness*), sicurezza del cittadino (ruolo sociale della Medicina di Laboratorio). In realtà, per la complessità e le caratteristiche fluide dei processi in Medicina di Laboratorio, alcuni aspetti si embricano al di là dei confini descritti: per esempio la sicurezza del risultato come referto non attiene unicamente al primo cerchio; la sicurezza del processo sarebbe monca senza il riferimento all'esito nel singolo paziente; i problemi della appropriatezza e del suo fondamento si connettono inestricabilmente con quelli del fondamento e del ruolo sociale della scienza e della medicina. Tuttavia penso che lo schema possa rappresentare un modello cognitivo adeguato alla sistematizzazione della sicurezza del paziente nella Medicina di Laboratorio.

5.1 La sicurezza del risultato

Il cerchio più interno comprende principalmente gli errori analitici. È indubitabile che l'affidabilità del dato sia la base della qualità e della sicurezza in Medicina di Laboratorio. Una recente ricerca di Howanitz e Miller[80] sulla soddisfazione dei medici rispetto al laboratorio, basata sui Q-Probes del CAP, mostra che la caratteristica considerata di gran lunga la più importante (76.2%) è l'accuratezza dei risultati, mentre il TAT degli esami STAT, di routine ed esoterici globalmente comprende il 21% delle segnalazioni. Commenta Howanitz[71] che, anche nell'esperienza di molti laboratoristi, i clinici si attendono e assumono che tutti i test di laboratorio centrino le loro necessità di accuratezza. Si è detto, inoltre, come l'enfasi nella scoperta della difettosità delle altre fasi del TTP e la *complacency* nella tecnologia facciano apparire scontata la qualità analitica. Ciò non è vero. Recentissimamente James e Sten Westgard[81] hanno utilizzato i risultati di molti programmi nazionali

USA di *proficiency testing* per valutare la qualità dei principali analiti biochimici ed ematologici secondo il metodo Six Sigma, per il quale un valore che rappresenta la qualità media è intorno a 4 σ, il minimo accettabile per l'industria è 3 σ e la prestazione migliore (*world class quality*) e 6 σ. La qualità richiesta è definita sulla base dell'errore totale accettabile (TEa) e sono prodotti tre indicatori: qualità nazionale del test (NTQ), qualità nazionale del metodo (NMQ) e qualità locale del metodo (LMQ), che sono attesi essere progressivamente migliori ma anche più ottimistici. Inoltre, i valori LMQ dovrebbero essere interpretati alla luce di intervalli di riferimento, livelli decisionali e norme metodologiche locali che di solito i laboratori non sono i grado di produrre. In ogni caso NTQ e NMQ sono: per il colesterolo (TEa 10%) 2.9-3.0; glucosio (TEa 10%) 2.9-3.0; calcio (TEa 1.0 mg/dL) 2.8-3.0; PT (TEa 15%) 1.8; INR (TEa 20%) 2.4-3.5; fibrinogeno (TEa 20%) 1.8-3.2; HbA1c (TEa 10%) 1.9-2.6; PSA (TEa 10%) 1.2-1.8. Commentano gli Autori che le pratiche del passato riguardanti lo screening dell'iperlipidemia erano focalizzate a quei livelli di inaccuratezza e che le prestazioni dimostrate non consentono, per esempio, di centrare l'obiettivo clinico di distinguere accuratamente tra 7 e 8% di HbA1c per iniziare un trattamento. L'impatto dell'accuratezza analitica dei test sul percorso clinico e le misclassificazioni diagnostiche conseguenti sono ormai da un decennio dimostrati drammaticamente per molti analiti[82]. Un bias analitico del 2% per il glucosio a 7 nmol/L livello decisionale per la diagnosi di diabete porta ad un errato inquadramento diagnostico del 16.7% dei pazienti; un bias del ± 3% per il colesterolo a 5.17 mmol/L limite decisionale riconosciuto conduce ad una inclusione nella popolazione a rischio cardiaco del + 5.8% / - 6.5% dei soggetti. Più recentemente John Middletone[83] ha mostrato l'effetto della imprecisione in particolare di HDL colesterolo nella definizione del rischio cardiaco. Il rischio relativo di malattia cardiovascolare stimato utilizzando il modello a quintili di Ridker–Rifai varia di 2.5, 3.5 e 6 volte nelle condizioni di bassa, media ed alta imprecisione derivate dalle survey del CAP. Si aggiunga l'effetto degli interferenti, in particolar modo nei test immunometrici (fino a 6% di risultati falsi positivi).

La questione infine si complica ulteriormente se nella determinazione dell'incertezza della misura si introducono, secondo una proposta di Kouri et al.[84], anche i fattori preanalitici. Kouri et al. discutono in particolare se la variabilità biologica possa essere inserita nel calcolo dell'incertezza della misura e concludono che di essa si debba tener conto perché condiziona pesantemente la decisione clinica attraverso la definizione delle differenze critiche. Dunque l'attenzione al problema analitico, il posizionamento del dato analitico nel quadro complessivo dell'incertezza della misura, la comunicazione adeguata di essa sono ancora frontiere armate e punti focali della battaglia per la sicurezza del paziente.

5.2 La sicurezza del processo

Il secondo cerchio, che ricomprende i problemi del primo, rappresenta la possibilità di errore in tutto il *total testing process*. È già stato sottolineato come la visione del laboratorio impegnato in tutto il ciclo di Lundberg dalla formulazione del quesito clinico alla verifica dell'impatto clinico della risposta sia il frutto di un lungo percorso culturale durato qualche decennio ed infine approdato anche alle definizioni e agli standard internazionali. Sono stati quantificati i difetti ai diversi passaggi del percorso diagnostico: in un fondamentale lavoro Goldschmidt[75] ha mostrato come la difettosità interna o prossimale al laboratorio sia inferiore al 5%, mentre quella pre-preanalitica è del 12% e quella post-postanalitica è del 5%. Utilizzando lo strumento del Six Sigma, nel 2000 Nevalainen et al.[85], sulla base di Q-Probes del CAP e di uno studio effettuato in 3 laboratori, hanno mostrato errori nella richiesta fino a 18.000 ppm (3.6 σ), nell'identificazione del paziente tra 5265 e 6500 ppm (intorno a 4.00 σ), nel trasporto per campioni ematologici fino a 16.040 ppm (3.7 σ), nell'accettabilità del campione tra 3000 e 3800 ppm per campioni biochimici ed ematologici rispettivamente (4.25 e 4.15 σ), nell'etichettatura fino a 5227 ppm (4.00 σ), nella fase analitica fino a 9000 ppm (7370 per l'interpretazione in microbiologia) (3.8-3.9 σ), nella fase post-analitica (comunicazione dei risultati) tra 477 e 533 ppm (4.80 σ). Siamo anche qui molto lontani dalla difettosità di 3.4 ppm pari a 6 σ.

Per migliorare l'insieme del processo, sono stati proposti[70] numerosi indicatori della fase preanalitica (riguardo le richieste, il campionamento, il trasporto e l'accettabilità del campione) e della fase post-analitica (riguardo la validazione, il TAT, il servizio di consulenza, la disponibilità del computer, la competenza degli addetti e la reazione del clinico). In particolare si sono suggeriti indicatori per la fase preanalitica rivolti al campione (procedure operative per l'accettabilità e l'analisi del rifiuto) o al rapporto con il clinico (linee guida e *consultant advisory service*) e per la fase post-analitica (commenti interpretativi e comunicazione dei risultati). Il più conosciuto tra questi, anche per l'interesse precedentemente ricordato dei clinici, è la misura del TAT. I problemi[71] intorno ad esso possono esemplificare le difficoltà degli indicatori delle fasi non strettamente analitiche o di laboratorio. Infatti esistono diatribe sulla definizione (*order-to-report* o frazioni) e sugli obiettivi da raggiungere tra clinici e laboratoristi. Inoltre non vi è unitarietà nell'identificazione degli indicatori da usare (medie, mediane, 90° percentile, percentuale di test entro un tempo stabilito) e nelle variabili da analizzare. Recentemente[86] è stato proposto di utilizzare approcci diversi dal tradizionale: curve di sopravvivenza secondo Kaplan-Meier o il Cox proportional hazard model.

D'altra parte[60] si è sottolineata l'opportunità di indicatori del ruolo pro-attivo del Laboratorio: nuovi test introdotti, test obsoleti dimessi, algoritmi diagnostici, percorsi diagnostici autonomi, test riflessi. Infine, è stata proposta[70] una classificazione degli errori nella pratica di laboratorio articolata in 3 grandi gruppi: errori esclusivamente interni al laboratorio, suddivisi per fase pre-, post-, analitica; errori organizzativi esterni al laboratorio; errori all'interfaccia clinica- laboratorio, relativi all'appropriatezza della richiesta, interpretazione ed utilizzazione del test.

Tuttavia il tema *Towards quality specifications in extra-analytical phases of laboratory activity*[87] è ancora in piena fermentazione e necessita di un'ampia discussione tra corpi professionali e tra singoli professionisti per trovare una definitiva sedimentazione. D'altra parte la sicurezza dell'intero ciclo di Lundberg dalla formulazione del quesito clinico alla

valutazione del trattamento non può che avvenire attraverso una profonda e continua comunicazione interdisciplinare, che si attui in senso generale con i gruppi EBM ed appropriatezza e la definizione di procedure di controllo condivise e nello specifico paziente con i commenti interpretativi e la consulenza e l'interrelazione tra gli operatori di tutti i passaggi del processo assistenziale. Di qui l'importanza della organizzazione a rete micro e macro della Medicina di Laboratorio.

5.3 La sicurezza dell'esito

Nella nostra visione, il terzo cerchio è rappresentato dagli errori di appropriatezza. L'evoluzione del concetto è stata altrove delineata[88]. Sinteticamente, dalla definizione originaria degli anni ottanta del secolo scorso focalizzata al rapporto beneficio versus danno indotti da un intervento/tecnologia si è passati, nel decennio successivo, a definizioni in negativo: "inappropriato è il test che può essere evitato senza detrimento per le cure del paziente". La crescita culturale, legata all'*outcome movement* e all'*evidence-based medicine* (EBM), porta nel nuovo secolo alla definizione in positivo, per la quale un test appropriato è "quello in cui il risultato fornisce una risposta alla questione che mette in grado di prendere una decisione ed intraprendere un'azione che porta ad un beneficio di salute per il paziente".

Tuttavia vi è la consapevolezza che l'appropriatezza di un esame di laboratorio dipende dal contesto clinico del singolo paziente, dalla gravità della malattia, da necessità amministrative e da altri molteplici fattori e che quindi l'interpretazione dell'appropriatezza è qualcosa, in qualche modo, di soggettivo. Anche le definizioni di appropriatezza degli organismi internazionali per l'accreditamento e la qualità sottolineano i due corni del dilemma: da un lato "le richieste del cliente", "i bisogni clinici di un individuo" e dall'altra "la miglior pratica clinica", "le conoscenze attuali" .

D'altra parte[89], nessun test è sensibile e specifico al cento per cento e lo spectrum bias ha un ruolo importante nell'efficacia clinica di un test diagnostico applicato al paziente specifico. Una qualche dimensione di non appropriatezza sembra inevitabile, soprattutto se non si tiene conto dell'utilità clinica del risultato negativo. In questo caso, come notano van Walraven e Naylor, per avere una completa appropriatezza nell'uso del test, si dovrebbe sapere in anticipo che il risultato del test sarà anormale. …

Le attuali definizioni di appropriatezza tendono a far confluire…"qualità tecnico-scientifica, accettabilità e pertinenza delle prestazioni sanitarie,…in cui…si fondono efficienza, efficacia e convenienza". Questa definizione ha due importanti conseguenze per la Medicina di Laboratorio[88]. Da un lato ciò significa che l'appropriatezza non è un predicato della sola fase pre-preanalitica (la selezione dei test) ma dell'intero processo diagnostico e trova corpo sia all'interfaccia clinica-laboratorio che nei percorsi diagnostici interni. Essa apre alla Medicina di Laboratorio uno scenario di azione dalla fase pre-preanalitica (formulazione del quesito clinico) fino al corretto utilizzo della risposta del Laboratorio nello specifico paziente.

Dopo la determinazioni di adeguati strumenti di misura dell'appropriatezza da parte dei ricercatori nord-americani degli anni novanta, però, sono emersi prepotentemente i sotto-utilizzi della diagnostica, come dimostrato da pochi studi specifici, dalle indagini delle grandi organizzazioni sanitarie americane pubbliche e private, dalle indagini nazionali USA sullo stato della salute pubblica. In Italia non vi sono ricerche strutturate focalizzate al Laboratorio. La ricognizione 2004 di CittadinanzAttiva[90], peraltro, ha mostrato che solo il 50% dei laboratori esaminati partecipava a programmi di prevenzione e di diagnosi precoce.

D'altra parte la moderna definizione di appropriatezza pone il problema del suo fondamento: per la Medicina di Laboratorio, l'*evidence-based laboratory medicine* (EBLM). L'intrinseca connessione tra appropriatezza ed EBM è nell'efficacia ed efficienza clinica dalla cui misura (*outcome*) vengono entrambe definite. Tuttavia, le evidenze in medicina di laboratorio sono meno forti che in campo terapeutico, per la carenza di trials randomizzati, la difficoltà degli studi di outcome per la "lontananza" dell'esito clinico dal test diagnostico, i limiti delle ricerche di accuratezza diagnostica (gold standard; bias di spettro e di verifica) e la debolezza delle ricerche sistematiche e delle meta-analisi. Non sempre le evidenze di EBLM sono poi trasferite in adeguati metodi di supporto alla diagnosi. Inoltre, la disciplina risente del dibattito teorico-pratico intorno ad EBM, al suo ruolo sociale e al suo utilizzo nelle diverse situazioni cliniche.

5.4 La sicurezza del cittadino

Il quarto cerchio riguarda la sicurezza dei cittadini e il ruolo sociale della Medicina di Laboratorio.

Un punto generalmente riconosciuto è il compito dei Laboratori nel fornire ai propri utilizzatori una fonte di informazioni affidabile ed aggiornata. Storicamente ciò è avvenuto tramite materiali e guide cartacee ma oggi è obbligata la strada informatizzata ed on-line. Tuttavia sotto questo profilo vi è ancora molto da fare. Una recente ricerca[91] americana ha mostrato i gravi limiti attuali: solo 20 tra centri accademici e "reference laboratories" con un manuale on-line completo e funzionante; 17/20 con ricerca alfabetica dei test; 14/20 con ricerca a testo libero, dei quali 10/14 con sinonimi e 1/14 con tutti i campi relativi al test. Gli utilizzatori erano nel 94% professionisti della sanità (60% infermiere; 16% medici; 18% laboratorio) e 6% cittadini. Le raccomandazioni degli Autori sono di rendere la ricerca di testo libero la metodologia predominante e monitorare le ricerche, sia per determinare la percentuale di ricerche a risultato zero che per aggiornamenti continui delle parole chiave e degli algoritmi di ricerca. In Italia ricerche in tal senso sono state operate a più riprese da CittadinanzAttiva (2001; 2004; 2006)[92]. Se 88% dei laboratori sostiene la comunicazione con stampati, circa il 70% lo fa anche con mezzi informatici. Sotto il profilo dell'effettiva accessibilità alle informazioni, nel 70% dei siti web delle ASL/AO non è disponibile l'elenco delle prestazioni e solo nel 18% esso è integrato da informazioni di erogazione e preparazione; nel 50% sono assenti le informazioni sugli orari di apertura; nel 30% mancano le informazioni sull'ubicazione del laboratorio; nel 30% manca l'elenco completo dei laboratori pubblici e solo nel 10% vi sono informazioni sulle strutture convenzionate; nel 20% non vengono date informazioni sulle modalità di accesso; nel 20% mancano indicazioni con che trasporto pubblico

raggiungere la struttura.

Più in generale, però, per la Medicina di Laboratorio si tratta di partecipare alla definizione della garanzie dei diritti del cittadino verso l'accessibilità, la sicurezza e l'equità delle prestazioni. Il focus 2006 di CittadinanzAttiva[92] in collaborazione con Assobiomedica, SIMeL e SIMG su "Diritti dei cittadini e laboratori di analisi" ne è un fruttuoso esempio. I dati raccolti dalla ricognizione di CittadinanzAttiva nel 2004 e 2006 sono stati analizzati e riordinati secondo l'elenco dei 14 diritti della Carta Europea dei Diritti del Malato. Per quanto attiene l'accessibilità, il 90% dei laboratori pratica l'accesso diretto (senza prenotazione); solo il 50% apre prima delle 8; solo il 60% apre per più di 2 ore. Per quanto attiene la sicurezza, nel 25% dei laboratori esaminati mancava il registro degli incidenti e delle azioni correttive e nel 33% mancava il registro degli incidenti del sistema informatica. Sotto il profilo dell'equità, il tempo del cittadino è assolutamente variabile sia in accesso, come abbiamo visto, sia in uscita per i tempi di referto che per metodologia (solo nel 50% dei casi per esempio si può ricevere il referto per posta) o per consulenza disponibile (nel 75% dei casi).

D'altro canto, nella visione di SIMeL, un compito precipuo della Medicina di Laboratorio è quello sociale, nel senso di una corretta informazione e formazione dei cittadini riguardo ai temi della scienza e della medicina, dall'angolo visuale specifico. In generale, la Medicina di Laboratorio, per la sua costituzione fatta di misure e per i suoi più diretti rapporti con la scienza di base, ha probabilmente maggiore consapevolezza delle incertezze delle misure e del valore largamente statistico e non assoluto delle affermazioni. In questo senso non è, o non dovrebbe essere, prona ad una visione epistemica della medicina e nelle condizioni di diffondere questa visione della scienza e della medicina, anche nei riguardi delle applicazioni celebrate come assolute e salvifiche.

Questo ruolo è stato rivendicato, appunto, nel caso dell'inebriamento genomico[93]. Ma è altresì richiamato da altre tendenze attuali della medica come il *"disease mongering"* e l'abbassamento delle soglie. Il *disease mongering* (mercato delle malattie)[94] è un fenomeno definito come la vendita di malattie che ne amplia i confini della malattia ed alimenta il mercato per coloro che ne commercializzano e producono trattamenti. Si osservano differenti forme di *disease mongering:* medicalizzazione di aspetti fisiologici della vita, come ad esempio la menopausa o la sindrome disforica premestruale; problemi di salute altrimenti gestibili, trasformati in gravi malattie da curare farmacologicamente, come la sindrome del colon irritabile; la "creazione" di nuove malattie, come ad esempio la disfunzione sessuale femminile o la restless legs sindrome; la trasformazione di fattori di rischio in malattie ad intervento obbligato. Tre decadi fa Ivan Illich polemicamente sottolineò la "medicalizzazione" della vita e della società ad opera dell'establishment medico e negli anni novanta Lynn Payer sottolineò il ruolo delle compagnie farmaceutiche nell'espansione dei confini della "malattia" a fini commerciali *(disease mongering).* Oggi questo fenomeno è assai più complesso, coinvolgendo, per motivi diversi dal personale interesse, professionisti sanitari, gruppi sociali di promozione della salute, professionisti dei media, perché alle spinte commerciali si associano una diffusa ansietà verso la fragilità del benessere e la fede nell'innovazione scientifica. Un aspetto importante che tocca direttamente il Laboratorio è quello dell'abbassamento della soglia[95], cioè la costante tendenza a stabilire limiti decisionali sempre più severi per la definizione di malattia: per la glicemia, il colesterolo, il PSA, la troponina. Il primo effetto per il Laboratorio è la richiesta di sempre maggior accuratezza analitica per non misclassificare i pazienti. Inoltre, questa tendenza, associata alla spinta agli screening di popolazione anche di non dimostrata efficacia, produce un allargamento continuo delle indicazioni terapeutiche. Pochi studi indicano il più utile indicatore di successo nella pratica clinica, cioè il numero di persone sane da trattare per ottenere un esito positivo in un paziente (NNT): per l'ipercolesterolemia isolata è necessario trattare 100 persone sane per 5 anni per evitare 1 solo decesso. Poche ricerche valutano adeguatamente gli effetti delle nuove definizioni di gruppi di malati. Recentemente[96] è stato dimostrato che per i pazienti con aumentata glicemia a digiuno (IFG, *impaired fasting glucose*), categoria individuata dalle linee guida ADA del 2003 con l'abbassamento della normalità della glicemia a digiuno da 6.1 a 5.6 mmol/L, non è così ovvio, sulla base delle evidenze disponibili, che siano benefiche le misure di prevenzione testate sui pazienti con ridotta tolleranza al glucosio (IGT, *impaired glucose tolerance*) individuati con OGTT.

L'efficace comunicazione[97] circa i rischi (*risk)* e i danni (*harm*) è una componente essenziale dell'assistenza e richiede sapere, addestramento e prove. Le dimensioni di un danno (così come di un beneficio) si articolano nella sua natura, probabilità di accadimento, importanza per la persona soggetta, mezzi di prevenzione o limitazione. I tre maggiori problemi a questo fine sono ottenere informazioni affidabili, comunicare efficacemente le probabilità, determinare concreti mezzi di prevenzione.

5.5 Il fondamento della sicurezza

Tutto ciò conduce, di nuovo e alla fine, alla discussione sulle basi della conoscenza medica e della medicina di laboratorio. Con la crescita dell'evidence-based medicine vi sono oggi disponibili molte analisi formalizzate. Tuttavia i problemi sono almeno a tre livelli. Innanzitutto per molti campi mancano ancora affidabili evidenze. Per superare questa questione la Medicina di Laboratorio ha una ottima possibilità di diffondere nei modi stabiliti da STARD un'ampia messe di informazioni[88]. Esempio di condivisione delle migliori *evidence informed practice* in campo diagnostico è la serie della *best practice* anglosassone attualmente in produzione ad opera di un gruppo di colleghi britannici sul Journal of Clinical Pathology[98]. In secondo luogo, l'approccio alle evidenze deve tener conto degli specifici *setting* sanitari. Le *mindlines* dei *general practitioner* esaminati da Gabbay e LeMay[99] nel 2004, il loro meccanismo di generazione e rinforzo e la loro applicazione hanno indotto una autocritica severa su BMJ, soprattutto rivolta alla hubris che i professionisti di EBM avrebbero dimostrato. Peraltro esse mostrano il possibile ruolo dei patologi nella intercomunicazione interdisciplinare. Infine recentemente è stato portato un attacco teoretico e politico ad EBM e al Cochrane Group accusati di imporre una verità in modo e meccanismi totalitari, rappresentando un microfascismo

che è compito dell'intellettuale postmoderno decostruire. L'articolo di Holmes et al.[100] è fastidioso sia per la supponenza con cui sostiene la crociata che per la violenza delle affermazioni, entrambe prive di fatti a sostegno, per cui sarebbe facile rispondere semplicemente e polemicamente che esso è un ottimo esempio di microfascimo e di "regime della verità". Inoltre, l'articolo è un ottimo esempio dell'applicazione delle 39 regole di Schopenauer per avere sempre ragione, ed in particolare di quella che indica di dipingere l'avversario non come è ma come diventa un miglior oggetto di polemica. Infatti la descrizione di EBM come di un regime di verità e di potere, nel senso dell'esclusione di ogni altro sapere, è un evidente caricatura, data la natura essenzialmente probabilistica della conoscenza evidence-based, il carattere indicativo (con graduazione della forza) non algoritmico né obbligatorio delle raccomandazioni e delle linee guida, la dichiarata necessità di fondere la miglior evidenza disponibile con le esperienze cliniche individuali. Quanto al regime instaurato, dovrebbe essere sufficiente analizzare l'applicazione delle evidenze nella pratica clinica. Anche linee guida ben strutturate come quelle relative alla definizione dell'infarto del miocardio trovano in ricerche europee in diversi paesi più di un quarto di istituzioni che non le applicano, nel 10-15% dei casi per rifiuto ideologico delle stesse.

Tuttavia questa provocazione deve indurre alla riflessione sulla necessità di ribadire continuamente il concetto di EBM come la fusione dell'evidenza scientifica caratterizzata dalla probabilità e dalla disponibilità di dati, dell'esperienza clinica specifica del medico e dai desideri e valori del paziente, un modello flessibile e personalizzabile dove la letteratura, l'evidenza non è la conclusione ma piuttosto una componente del cammino alla *"informed decision-making"*.

D'altra parte è necessario contribuire a costruire evidenze ben fondate e ben pesate. Nonostante, l'introduzione di regole condivise per il disegno degli studi di accuratezza diagnostica come lo STARD o il QUADAS, recentemente sono state pubblicate segnalazioni assai sconfortanti. Nel 2006, Anne Rutjes et al.[101] hanno evidenziato bias e variabilità negli studi di accuratezza diagnostica, rafforzando le conclusioni empiriche di Lijmer et al.[102] che nel 1999 avevano suggerito che imperfezioni nel disegno degli studi di accuratezza diagnostica potevano condurre a sovrastimare il potere diagnostico soprattutto se includevano pazienti non rappresentativi o utilizzavano standard di riferimento differenti. 1 solo studio sui 487 esaminati è stato giudicato completamente privo di difetti. 15 sono le potenziali sorgenti di bias, tra cui i principali sono il bias di spettro, il bias di verifica e la mancanza di doppio cieco (RDOR 1.5-4.9; 1.4-1.6; 1.3-1.6 rispettivamente). Il problema fondamentale è quello dello standard di riferimento che spesso è più *silver* che *gold standard*. Ancor più drasticamente JPA Ioannidis[103] sostiene che la maggior parte delle ricerche pubblicate sono false, in rapporto ai bias e al numero di team coinvolti. I fattori condizionanti sarebbero: la dimensione dello studio, la grandezza dell'effetto misurato, il numero e la preselezione delle relazioni testate, la flessibilità del disegno dello studio e degli strumenti dello stesso, gli interessi e pregiudizi esistenti, la attualità del tema trattato.

Infine, vanno sempre combattuti[104] i falsi amici di EBM: i professionisti di una versione primitiva di EBM che traducono in pillole acritiche le evidenze automatizzandone l'applicazione e scartando a priori ogni altra scelta; gli sponsor commerciali dei trials clinici i cui bias distorcono la base disponibile di evidenze; i burocrati che impiegano le pratiche evidence-based a servizio di non equi razionamenti delle risorse sanitarie.

Conclusioni

L'impegno per la sicurezza del paziente è un punto di vista privilegiato, focalizzato al prendersi cura del cittadino sano e malato, ma rivolto comunque all'essenza della disciplina. Infatti si coniuga agli altri punti di vista privilegiati che abbiamo esaminato nei temi annuali di SIMeL e nei suoi ultimi Congressi, quello rivolto alla efficacia clinica personalizzata della Medicina di Laboratorio nella risposta al quesito clinico e quello attento alle soluzioni tecnologiche ed organizzative con cui la Medicina di Laboratorio garantisce al meglio la propria mission.

Inevitabilmente i focus su obiettivi, strumenti e visione della disciplina di volta in volta si embricano essendo rivolti ad un'unica sostanza: il ruolo della Medicina di Laboratorio nei processi di salute dell'individuo e della società. Le tre prospettive, prese insieme, offrono una visione a tutto tondo dell'essenza della disciplina.

D'altra parte, la dimostrazione della funzione insostituibile della Medicina di Laboratorio nei processi diagnostici e terapeutici, l'analisi dettagliata delle questioni inerenti a strumenti ed obiettivi, la profonda sensibilità verso il fine ultimo al quale la disciplina concorre, la salute del cittadino, e di qui il suo ruolo sociale sono la migliore celebrazione dei venti anni di vita della Società.

Bibliografia

1. Cappelletti P. La certezza della medicina. L'Ippogrifo 2003; Primavera: 24-38.
2. Leape LL. Error in medicine. JAMA 1994;272:1851-7.
3. http://www.npsf.org/download/1997survey.pdf (data di consultazione: 15.07.2006)
4. Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS, eds. Committee on quality of healthcare in America, Institute of Medicine. To err is human: building a safer health system. Washington (DC): National Academy Press; 2000.
5. Brennan TA, Leape LL, Laird NM, Hebert L, Localio AR, Lawthers AG, et al. Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study I. N Engl J Med 1991;324:370-6.
6. Thomas EJ, Studdert DM, Burstin HR, Orav J, Zeena T, Williams EJ, et al. Incidence and types of adverse events and negligent care in Utah and Colorado. Med Care 2000;38: 261-71.
7. Schimmel EA. The hazard of hospitalization. Ann Intern Med 1964;60:100-10.
8. Steel K, Gertman PM, Crescenzi C, Anderson J. Iatrogenic illness on a general medical service at a university hospital. N Engl J Med 1981;304:638-42.
9. Leape LL, Woods DD, Hatlie MJ, Kizer KW, Schroeder SA, Lundberg GD. Promoting patient safety by preventing medical error. JAMA 1998;280:1444-7.
10. Wilson RM, Runciman WB, Gibberd RW, Harrison BT, Newby L, Hamilton JD. The quality in Australian health care study. Med J Aust 1995;163:458-71.
11. O'Hare DA, Carson NJ. Reporting of adverse events in hospitals in Victoria, 1994-1995. Med J Aust 1997;166:460-3.

12. Gray TA. Clinical Governance. Ann Clin Biochem 2000; 37:9-15.
13. Vincent C, Taylor-Adams S, Chapman EJ, Hewett D, Prior S, Strange P, et al. How to investigate and analyze clinical incidents: Clinical Risk Unit and Association of Litigation and Risk Management protocol. BMJ 2000; 320:777–81
14. Charatan F. Clinton acts to reduce medical mistakes. BMJ 2000;320;597.
15. Vincent C, Neale G, Woloshynowych M. Adverse events in British hospitals: preliminary retrospective record review. BMJ 2001;322:517–9.
16. Schioler T, Lipczak H, Pedersen BL, et al. Incidence of adverse events in hospitals. A retrospective study of medical records. Ugeskr Laeger 2001;163:5370-8.
17. Davis P, Lay-Yee R, Schug S, Briant R, Ali W, Scott A. Adverse events regional feasibility study: indicative findings. N Z Med J 2001;114:203-5.
18. Davis P, Lay-Yee R, Briant R, Ali W, Scott A, Schug S. Adverse events in New Zealand public hospitals I: occurrence and impact. N Z Med J 2002;115:U271.
19. NHS DOH A safer place for patients: learning to improve patient safety. http://www.nao.org.uk/pubblications/nao_reports/05-06/0506456.pdf (data di consultazione: 10.08.2006).
20. Health Grades http://www.healthgrades.com (data di consultazione: 10.08.2006).
21. Crupi V, Gensini G, Motterlini M. La dimensione cognitive dell'errore in Medicina. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore; 2006.
22. O'Neil AC, Petersen LA, Cook F, Bates DW, Lee TH, Brennan TA, et al. Physician reporting compared with medical-record review to identify adverse medical events. Ann Intern Med 1993;119:370-6.
23. Cook RI, Woods DD, Miller C. A tale of two stories: contrasting views of patient safety. Chicago, IL: National Patient Safety Foundation, AMA; 1998.
24. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. JAMA 1995;274:29-34.
25. Kirch W, Schafii. Misdiagnosis at a University Hospital in 4 medical eras: report on 400 cases. Medicine 1996;75:29-43
26. Balaguer Martinez JV, Gabriel Botella F, Braso Aznar JV, Nunez Sanchez Catala Barcelo T, Labios Gomez M. El papel de la autopsia clinica en control de calidad de los diagnosticos clinicos en una unidad de urgencias. An Med Interna 1998;15: 179-82.
27. Lundberg GD. Low-tech autopsies in an era of high-tech medicine: continued value for quality assurance and patient safety. JAMA 1998;280:1273-4.
28. Thomas EJ, Brennan TA. Incidence and types of preventable events in elderly patients: population based review of medical records. BMJ 2000;320:741-4.
29. Gandhi TK, Burstin HR, Cook EF, Puopolo AL, Haas JS, Brennan TA, et al. Drug complications in outpatients. J Gen Int Med 2000;15:149-54.
30. Gandhi TK, Weingart SN, Borus J, Seger AC, Peterson J, Burdick E, et al. Adverse drug events in ambulatory care. N Engl J Med 2003;348:1556-64.
31. ASHP Guidelines 1994-5 on Preventing Medication Errors in Hospitals. http://www.ashpfoundation.org (data di consultazione: 10.08.2006).
32. Blendon R, DesRoches CM, Brodie M, Benson JM, Rosen AB, Schneider E, et al. Patient safety. Views of practicing physicians and the public on medical errors. N Engl J Med 2002;347: 1933-40.
33. Rasmussen J, Duncan K, Leplat J. New technology and human error. Chichister (UK): Wiley ed; 1987.
34. Reason J. Human error: model and management. BMJ 2000;320:768-70.
35. Toxic cascades: a comprehensive way to think about medical errors. http://www.aafppolicy.org/afp/20010301/policy.html (data di consultazione: 24.08.2006).
36. Reason J, Caryhey J, de Leval MR. Diagnosing "Vulnerable system syndrome": an essential prerequisite to effective Risk management. Qual health care 2001:10(suppl 2):21-5.
37. Novaco F, Damen V. La gestione del rischio clinico. Torino: Centro Scientifico Editore; 2004.
38. Kalra J. Medical errors: overcoming the challenges. Clin Biochem 2004;37:1063-71.
39. Venneri F. L'utilizzo dell'audit nell'ambito del Clinical Risk Management. In: La gestione del rischio clinico. Novaco F, Damen V. Torino: Centro Scientifico Editore; 2004. p. 157-68.
40. Runciman WB. Lessons from the Australian Patient Safety Foundation: setting up a national patient safety surveillance system - is this the right model? Qual Saf Health Care 2002;11:264-51.
41. Kalra J. Medical errors: an introduction to concepts. Clin Biochem 2004;37:1043-51.
42. Shape VA. Accountability: patient safety and policy reform. Washington DC: Georgetown University Press; 2004.
43. Committee on quality of healthcare in America, Institute of Medicine. Crossing the quality chasm: a new health system for the 21th century. Washington (DC): National Academy Press; 2001.
44. McGlynn EA, Asch SM, Adams J, Keesey J, Hicks J, DeCristofaro A, et al. The quality of health care delivered to adults in the United States. N Engl J Med 2003;348:263-45.
45. Corrigan JM, Hurtado MP, Swift EK. Committee on quality of healthcare in America, Institute of Medicine. Envisioning the national health care quality report. Washington (DC): National Academy Press; 2001.
46. Aspden P, Corrigan JM, Wolcott J, Erikson SM. Committee on quality of healthcare in America, Institute of Medicine. Patient safety: achieving a new standard for care. Washington (DC): National Academy Press; 2003.
47. 2004 National Healthcare Quality Report. Rockville, Md: Agency for Healthcare Research and Quality; 2004.
48. Longo DR, Hewett JE, Ge B, Schubert S. The long road to patient safety. A status report on patient safety systems. JAMA 2005;294:2858-65.
49. Leape LL, Berwick DM. Five years after To err is human. What have we learned? JAMA 2005;293:2384-90.
50. Safe practices for better health care: a consensus report. Washington (DC): National Quality Forum; 2003.
51. An organization with a memory. Report of an expert group on learning from adverse events in the NHS chaired by the Chief Medical Officier. London: Department of Health; 2000.
52. Building a safer NHS for patients – implementing An organization with a memory. London: Department of Health; 2001.
53. The National Patient Safety Agency http://www.npsa.nhs.uk (data di consultazione: 19.09.2006).
54. Department of Health http://www.dh.gov.uk (data di consultazione 14.07.2006).
55. Woolf SH. Patient safety is not enough: targeting quality improvements to optimize the health of the population. Ann Intern Med 2004;140:33-6.
56. Kalra J. Medical errors: impact on clinical laboratories and other critical areas. Clin Biochem 2004;37:1052-62.
57. Westgard JO. Six Sigma Quality Design & Control: desirable precision and requisite QC for Laboratory measurement processes. Madison, WI: Westgard QC; 2000.
58. Forsman RW. Why is the laboratory an afterthought for managed care organizations? Clin Chem 1996;42:813-6.
59. Stankovic AK. The laboratory is a key partner in assuring pa-

tient safety. Clin Lab Med 2004;24:1023-35.
60. Plebani M. Errors in clinical laboratories or errors in laboratory medicine? Clin Chem Lab Med 2006;44:750-9.
61. Belk WP, Sunderman FW. A survey of the accuracy of chemical analyses in clinical laboratories. Am J Clin Pathol 1947;17: 853-61.
62. McSwiney RR, Woodrow DA. Types of error within a clinical laboratory. J Med Lab Technol 1969;26:340-6.
63. Nutting PA, Main DS, Fischer PM, Stull TM, Pontious M, Selfert JrM, et al. Toward optimal laboratory use. Problems in laboratory testing in primary care. JAMA 1996;275:635-9.
64. Plebani M, Carraro P. Mistakes in a stat laboratory: types and frequency. Clin Chem 1997;43:1348-51.
65. Witte DL, VanNess SA, Angstadt DS, PennellBJ. Errors, mistakes, blunders, outliers, or unacceptable results: how many? Clin Chem 1997;43:1352-6.
66. Bonini P, Plebani M, Cerriotti F, Rubboli F. Errors in Laboratory Medicine. Clin Chem 2002;48:691-8.
67. Goldschimdt HMJ, Lent RW. Gross errors and work flow analysis in the clinical laboratory. Klin Biochem Metab 1995;3:131-40.
68. Astion ML, Shojana KG, Hamill TR, Kim S, Ng VL. Classifying laboratory incident reports to identify problems that jeopardize patient safety. Am J Clin Pathol 2003;120:18-26.
69. Ricòs C, Garcia-Victoria M, dela Fuente B. Quality indicators and specifications for the extra-analytical phases in clinical laboratory management. Clin Chem Lab Med 2004;42:578-82.
70. Plebani M, Cerriotti F, Messeri G, Ottomano C, Pansini N, Bonini P. Laboratory network of excellence: enhancing patient safety and service effectiveness. Clin Chem Lab Med 2006;44:150-60.
71. Howanitz PJ. Errors in Laboratory Medicine. Practical lessons to improve patient safety. Arch Pathol Lab Med 2005;129: 1252-61.
72. Hilbourne L, Meier F. Quality Indicators Workgroup Report. Atalanta, CA: IQLM Conference; 2005.
73. Hollensead SC, Lockwood WB, Elin RJ. Errors in Pathology and Laboratory Medicine: consequences and prevention. J Surg Oncol 2004;88:161-81.
74. Butterly JR, Horowitz RE. Top 5 issues that irritate physicians about the laboratory vs top 5 issues that irritate the laboratory about physicians. Medscape General Medicine 2006;6:47.
75. Goldschimdt HMJ. The NEXUS vision: an alternative to the reference value concept. Clin Chem Lab Med 2004;42:868-73.
76. Holman JW, Mifflin TE, Felder RA, Demers LM. Evaluation of an automated preanalytical robotic workstation at two academic health centers. Clin Chem 2002;48:540-8.
77. http://www.jointcommission.org/NR/rdonlyres/0515980F-1262-438A-8DB9-C2EA28C9BB33/0/07_LAB_NPSGs.pdf (data di consultazione: 20.07.2006).
78. http://www.westgard.com/lesson82.htm (data di consultazione: 20.07.2006).
79. Wu AW. Medical error: the second victim. The doctor who makes the mistake needs help too. BMJ 2000;320:726-7.
80. Howanitz PJ, Miller KA. Physician satisfaction with clinical laboratory services: a College of American Pathologists Q-Probes quality improvement study. Clin Chem 2003;49(suppl):A17.
81. Westgard JO, Westgard SA. The quality of laboratory testing today. Am J Clin Pathol 2006;125:343-54.
82. Klee GG, Schryver PG, Kisabeth RM. Analytica bias specifications based on the analysis of effects on performance of medical guidelines. Scand J Clin Lab Invest 1999;59:509-12.
83. Middleton J. Effect of analytical error on the assessment of cardiac risk by the high-sensitivity C-reactive protein and lipid screening model. Clin Chem 2003;48:1955-62.
84. Kouri T, Siloaho M, Pohjavaara S, Koskinen P, Malminiemi O, Pohja-Nylander P, et al. Pre-analytical factors and measurement uncertainty. Scand J Clin Lab Invest 2005;65:463-76.
85. Nevalainen D, Berte L, Kraift C, Leigh E, Picaso L, Morgan T. Evaluating laboratory performance on quality indicators with the Six Sigma Scale. Arch Pathol Lab Med 2000;124:516-9.
86. Vollmer RT. Analysis of turnaround times in pathology. An approach using failure time analysis. Am J Clin Pathol 2006;126:215-20.
87. Plebani M. Toward quality specifications in extra-analytical phases of laboratory activity. Clin Chem Lab Med 2004;42:576-7.
88. Cappelletti P. Utilità diagnostica: la fase pre-preanalitica. RIMeL/IJLaM 2006;1:5-19.
89. Catrou PG. Is that lab test necessary? Am J Clin Pathol 2006;126:335-6.
90. http://www.cittadinanzattiva.it/files/sanita/rapporti/rapporto_ospedale_sicuro_2004.pdf (data di consultazione: 14.07.2006).
91. Blecnher M, Kish J, Chadaga V, Dighe AS. Analysis of search in an online clinical laboratory manual. Am J Clin Pathol 2006;126:208-14.
92. Campagna Ospedale Sicuro. Focus sui laboratori di analisi. Roma: CittadinanzAttiva; 2006.
93. Cappelletti P. La Medicina Molecolare e la Medicina di Laboratorio. Riv Med Lab – JLM 2003;4(S1):19-31.
94. Moynihan R, Henry D. The fight against disease mongering: generating knowledge for action. PLoS Med 2006;3:e191.
95. Cosmacini G, Satolli R. Lettera a un medico sulla cura degli uomini. Bari: Editori Laterza; 2003.
96. Vaccaro O, Riccardi G. Changing the definition of impaired fasting glucose. Diabetes Care 2005;28:1786-8.
97. Herxheimer A. Communicating with patients about harms and risks. PloS Med 2005;2:e42.
98. Smellie WSA, Wilson D, McNulty CAM, Galloway MJ, Spickett GA, et al. Best practice in primary care pathology: review 1. J Clin Pathol 2005;58:1016-24.
99. Gabbay J, le May A. Evidence based guidelines or collectively constructed "mindlines"? Ethnographic study of knowledge management in primary care. BMJ 2004;329:1013-7.
100. Holmes D, Murray SJ, Perron A, Rail G. Deconstructing the evidence-based discourse in health sciences: truth, power and fascism. Int J Evid Based Healthc 2006;4:180-6.
101. Rutjes AW, Reitsma JB, Di Nisio M, Smidt N, van Rijn JC, Bossuyt PM. Evidence of bias and variation in diagnostic accuracy studies. CMAJ 2006;174:469-76.
102. Lijmer JG, Willem Mol B, Heisterkamp S, Bonsel GJ, Prins MH, van der Meulen JHP, et al. Empirical evidence of design-related bias in studies of diagnostic tests. JAMA 1999;282: 1061-6.
103. Ioannidis JP. Why most published research findings are false. PLoS Med 2005;2:e124.
104. Brody H, Miller FG, Bogdan-Lovis E. Evidence-based medicine: watching out for its friends. Perspect Biol Med 2005;48: 570-84.