

# Errori nei laboratori clinici o errori in medicina di laboratorio?

M. Plebani<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Dipartimento di Medicina di Laboratorio, Azienda Ospedaliera-Università di Padova

<sup>b</sup>Centro di Ricerca Biomedica, Castelfranco Veneto (TV)

Plebani M. Errors in clinical laboratories or errors in laboratory medicine? *Clin Chem Lab Med* 2006;44:750-9.

Articolo tradotto con autorizzazione da R.M. Dorizzi.

## Summary

### Errors in clinical laboratories or errors in laboratory medicine?

Laboratory testing is a highly complex process and, although laboratory services are relatively safe, they are not as safe as they could or should be. Clinical laboratories have long focused their attention on quality control methods and quality assessment programs dealing with analytical aspects of testing. However, a growing body of evidence accumulated in recent decades demonstrates that quality in clinical laboratories cannot be assured by merely focusing on purely analytical aspects. The more recent surveys on errors in laboratory medicine conclude that in the delivery of laboratory testing, mistakes occur more frequently before (pre-analytical) and after (post-analytical) the test has been performed. Most errors are due to pre-analytical factors (46–68.2% of total errors), while a high error rate (18.5–47% of total errors) has also been found in the post-analytical phase. Errors due to analytical problems have been significantly reduced over time, but there is evidence

that, particularly for immunoassays, interference may have a serious impact on patients. A description of the most frequent and risky pre-, intra- and post-analytical errors and advice on practical steps for measuring and reducing the risk of errors is therefore given in the present paper. Many mistakes in the Total Testing Process are called “laboratory errors”, although these may be due to poor communication, action taken by others involved in the testing process (e.g., physicians, nurses and phlebotomists), or poorly designed processes, all of which are beyond the laboratory’s control. Likewise, there is evidence that laboratory information is only partially utilized. A recent document from the International Organization for Standardization (ISO) recommends a new, broader definition of the term “laboratory error” and a classification of errors according to different criteria. In a modern approach to total quality, centered on patients’ needs and satisfaction, the risk of errors and mistakes in pre- and post-examination steps must be minimized to guarantee the total quality of laboratory service.

## Introduzione

Il rapporto dell’Institute of Medicine (IOM), *To err is Human: building a safer health system*<sup>1</sup>, ha innalzato in modo drammatico il livello del dibattito e della preoccupazione riguardo i danni che i pazienti possono ricevere dal sistema assistenziale. Sulla sicurezza del paziente, un argomento poco compreso e anche meno discusso in ambito sanitario, si è concentrato l’interesse di giornalisti, personalità autorevoli della sanità e cittadini<sup>2</sup>. Il Report dell’IOM ha implicazioni estremamente importanti per tutte le discipline compresa la patologia e la medicina di laboratorio<sup>3</sup>. L’attività del laboratorio influenza notevolmente il processo decisionale: il 60-70% delle decisioni più importanti per quanto riguarda i ricoveri, le dimissioni e le terapie si basano su risultati di esami di laboratorio<sup>4</sup>. A causa di questa grande influenza, la qualità degli esami e dei referti del la-

boratorio è di estrema importanza. Questa fortissima dipendenza rende, infatti, di estrema importanza la qualità degli esami e dei referti di laboratorio<sup>5</sup>. A differenza di molti altri processi sanitari, le attività nella medicina di laboratorio sono definite in modo preciso e sono quindi controllabili più facilmente rispetto ad una procedura o ad una terapia in un dipartimento di emergenza o in un altro ambito sanitario. La medicina di laboratorio gode di un ulteriore vantaggio; ha svolto un ruolo pionieristico nelle attività di controllo di qualità (CQ) ed ha anticipato di molto le altre discipline cliniche nell’introdurre iniziative di miglioramento. Tuttavia, non è del tutto noto il numero degli errori compiuti in laboratorio, poichè non è stato implementato un processo diffuso per determinare quanto spesso si verificano errori o per eliminare in modo sistematico le cause. Inoltre il processo analitico è complesso e con-

siste di un serie di processi intercorrelati, ognuno dei quali comprende una serie di fasi, ciascuna delle quali può portare ad un errore. Le attività del laboratorio sono state classificate tradizionalmente in pre-, intra- e post-analitiche. In passato, i professionisti del laboratorio si sono concentrati sugli errori intra-analitici e sugli errori che portavano ad eventi avversi, trascurando i “quasi errori” che non producono, almeno in apparenza, danni per il paziente. Altri limiti ben noti della nostra conoscenza circa gli errori in medicina di laboratorio derivano dalla scarsa letteratura scientifica relativa a questi argomenti, dalle difficoltà pratiche nel disegno degli studi volti a misurare e descrivere il numero degli errori e, soprattutto, nel definire cosa si intende in realtà per errore di laboratorio.

### Cambiare la prospettiva

In passato, la prospettiva della maggior parte degli studi sugli errori in medicina era limitata a quanto accadeva dentro il laboratorio clinico. In questo modo venivano individuati solo gli errori analitici ed alcuni errori pre-analitici (quelli che riguardavano le cosiddette “fasi pre-analitiche intra-laboratorio”). Questo approccio non era comunque coerente con il concetto dell’assistenza centrata sul paziente, che rappresenta uno dei sei obiettivi fondamentali per il miglioramento del sistema sanitario suggerito dal rapporto dello IOM *Crossing the Quality Chasm*<sup>6</sup>. La promozione dell’assistenza centrata sul paziente dovrebbe essere tradotta nella necessità di investigare ogni possibile difetto che si verifichi nel processo analitico nel suo complesso e che possa avere un impatto negativo sul paziente. Infatti, dal punto di vista del paziente devono essere considerate tutte le possibili conseguenze dirette o indirette relative ad errori dell’esame di laboratorio, a prescindere che la causa derivi da problemi nella fase pre-, intra- o post-analitica. Inoltre, dal punto di vista del paziente è irrilevante se un errore dipende da un professionista del laboratorio (ad esempio, un errore nella calibrazione o nell’analisi) o da un operatore esterno al laboratorio (ad esempio, la richiesta inappropriata di un esame, un errore nell’identificazione del paziente, ecc). Pertanto, il contesto in cui si devono ricercare le potenziali cause di errore del dato di laboratorio riguarda l’intero processo di produzione di un risultato. Si può verificare un errore in ognuna delle 11 tappe (Fig. 1) di questo processo, o in ognuna delle tappe al di fuori della responsabilità del laboratorio, a cominciare dalla richiesta dell’esame e finendo con la reazione del medico di fronte all’informazione proveniente dal laboratorio. Secondo questa prospettiva, la definizione di errore di laboratorio proposta è “difetto che si verifica in qualunque parte del ciclo del laboratorio, dal momento della richiesta dell’esame alla refertazione, alla interpretazione corretta dell’esame ed alla appropriata reazione a questa informazione<sup>7</sup>. Questa definizione è stata recentemente accettata ed inserita nella bozza dell’ISO Technical Report 22367 *Medical laboratories- reduction of error through risk management and continual improvement- Complementary elements*<sup>8</sup>. I laboratori clinici devono, quindi, assumersi la responsabilità dell’intero ciclo analitico dalla richiesta dell’esame da parte del medico al riconoscimento del significato del risultato refertato nella gestione del paziente. Tale responsabilità richiede tuttavia il controllo completo del processo analiti-

**Tabella I.** Frequenza degli errori nei laboratori clinici (modificata da Rif.3).

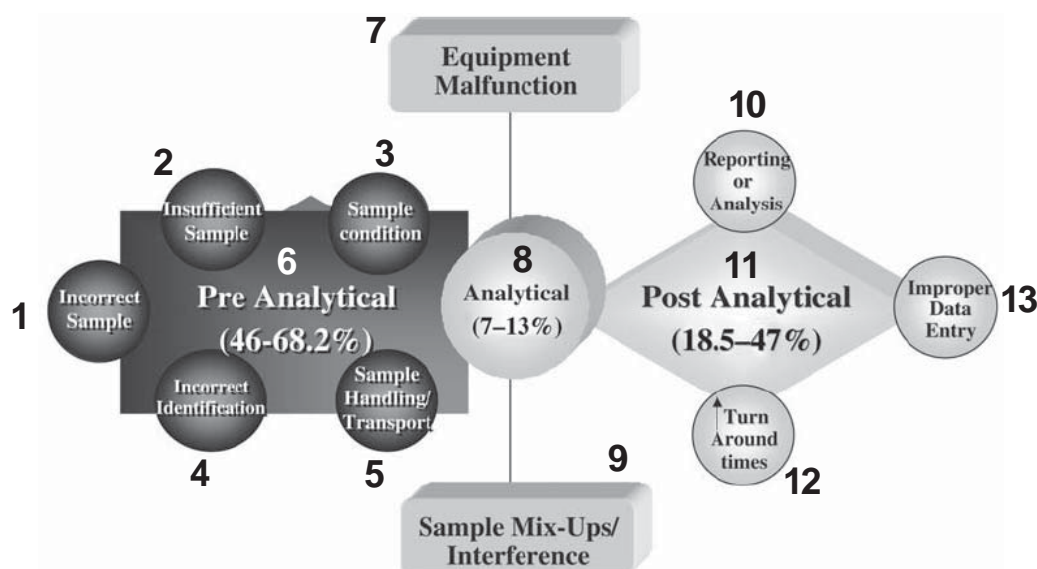
Un errore identificato ogni:
a) 330-1000 eventi
b) 900-2074 pazienti
c) 214-8316 risultati

co, raggiungibile con il collegamento con gli altri professionisti ed il loro coinvolgimento nell’anello della qualità.

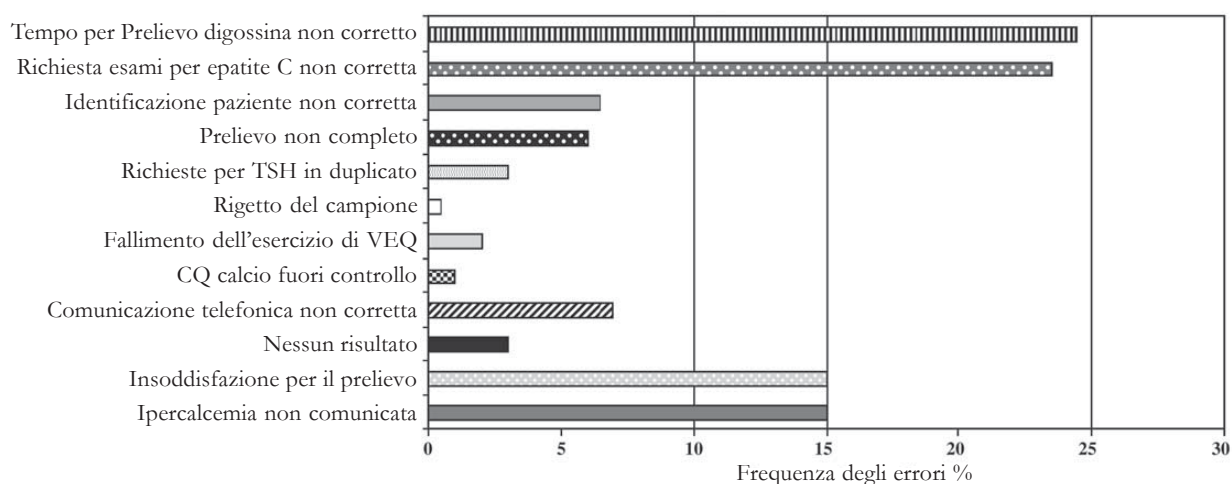
### Gli errori in laboratorio; il buono, il brutto ed il cattivo

Gli aspetti più interessanti degli studi sugli errori del laboratorio sono la loro scarsità e la loro eterogeneità. Questo significa che gli studi eseguiti e riportati in letteratura hanno approcci diversi nella raccolta dei dati, diversi intervalli di raccolta dei dati e hanno studiato sezioni ed attività diverse dal laboratorio. Inoltre sono state usate definizioni diverse degli errori e degli sbagli del laboratorio. Di conseguenza la frequenza degli errori nei laboratori clinici riportati in letteratura è molto variabile, come mostrato in Tabella I.

I dati nelle letteratura dimostrano chiaramente che il metodo di raccolta usato influenza molto il tipo di errori e la loro prevalenza. Quando la raccolta dei dati era basata sui reclami<sup>9</sup> o sul reperto casuale di errori grossolani<sup>10</sup>, gli errori erano attribuibili fondamentalmente ad errata identificazione del campione ed erano pochi: 133 errori in 6 anni o 0.05%<sup>10</sup>. Tuttavia, un esame attento dell’intero processo ha rivelato un numero di errori molto più grande (189 in 3 mesi, 0.47% dei risultati) gli errori di *misidentificazione* sono risultati solo il 2.6% di tutti gli errori<sup>11</sup>. Nonostante le grandi differenze tra questi studi, è stata documentata una significativa diminuzione nella percentuale di errori nel corso degli ultimi quattro decenni, in particolare per gli errori analitici. Infatti, nell’indagine condotta da Belk and Sunderman in 1947<sup>12</sup>, gli errori di laboratorio (espressi in parti per milione, ppm) sono stati 162116 (16.21%), mentre nel 1996 erano 12904 (1.29%)<sup>13</sup> e nel 1997 solo 470 (0=0.47%)<sup>14</sup>. La buona notizia è, quindi, che le percentuali di errori nei laboratori clinici si sono ridotte in modo significativo nel corso del tempo. La seconda evidenza è che, nonostante le grandi differenze nelle frequenze di errori, tutti gli studi recenti dimostrano che una grande percentuale di errori di laboratorio si verifica nelle fasi pre- e post-analitiche, mentre nelle fasi analitiche si verificano meno errori<sup>15</sup>. La Figura 1 mostra l’attuale stratificazione degli errori in medicina di laboratorio e la loro distribuzione nelle diverse fasi del processo analitico. Negli studi Q-Probes eseguiti negli USA, la frequenza di errori nelle misure delle prestazioni pre-analitiche, come l’accettazione di campioni per la determinazione della digossina prima che i livelli sierici del farmaco siano arrivati all’equilibrio con la concentrazione a livello del sito attivo, era del 24.4%<sup>16</sup>; la richiesta inappropriata di un esame diagnostico è risultata del 23%<sup>17</sup>, e l’identificazione non corretta di un paziente ricoverato prima della raccolta di un campione di sangue del 6.5%<sup>18</sup>. Percentuali di errore più basse sono state osservate per qualche altra misura pre-analitica, come la richiesta di esami di laboratorio in duplicato<sup>19</sup> ed il rifiu-



**Figura 1.** Tipi e percentuali di errori nelle tre fasi del processo di produzione del risultato (1. Campione non corretto; 2. Campione insufficiente; 3. Condizioni del campione; 4. Identificazione non corretta; 5. Gestione/trasporto del campione; 6. Pre-analitica (46-68.2%); 7. Malfunzionamento strumentazione; 8. Analitica (7-13%); 9. Scambio campione/Interferenza; 10. Refertazione o analisi; 11. Post-analitica (18.5-47%); 12. TAT; 13. Inserimento dati non corretti) (modificata da Rif. 3).



**Figura 2.** Percentuali di errori nel processo analitico complessivo come mostrato negli studi Q-Probes dell' American College of Pathologists<sup>25</sup>.

to di campioni per esami di chimica non accettabili<sup>20</sup>. Gli errori post-analitici comprendono risultati comunicati al telefono (7.1%) in modo non corretto<sup>21</sup>, nessun risultato per esami richiesti (1.7%)<sup>19</sup>, pazienti non soddisfatti del prelievo (15.1%)<sup>22</sup>, e valori fortemente critici che non sono riportati nella cartella del paziente (15.1%)<sup>23</sup>. Le misure delle prestazioni dei processi analitici compiute nel laboratorio clinico hanno le percentuali di errore più basse, e alcuni esempi in quest'ambito sono la frequenza con cui gli esercizi non soddisfacenti (0.19%)<sup>13</sup> di Verifica Esterna di Qualità o campioni relativi al controllo interno di qualità non "in controllo" (0.14%)<sup>24</sup>, come mostrato nella Figura 2.

### Errori pre-analitici

#### *Procedure pre-analitiche eseguite al di fuori del controllo del laboratorio*

Il processo analitico è tipicamente diviso in tre fasi prin-

cipali (pre-, intra- e post-analitica), la valutazione dell'inizio e della fine del ciclo rivela che attualmente le fasi pre- e post-analitiche sono più soggette ad errori rispetto alle fasi intra-analitiche<sup>26</sup>. In particolare, nella fase pre-analitica, si deve riconoscere l'esistenza di una fase pre-pre-analitica (procedure, cioè, non eseguite nel laboratorio clinico e non sotto il diretto controllo del personale del laboratorio). Questa fase inizia con la richiesta dell'esame, l'identificazione del paziente e del campione, il prelievo, la raccolta e la gestione del campione, e si conclude con il trasporto dei campioni al laboratorio. I risultati di molti studi indicano l'importanza della fase pre-pre-analitica. L'uso non corretto del laboratorio per richieste inappropriate di esami è valutato attentamente in tutto il mondo a causa del suo impatto sui costi totali e l'implicito aumento di rischi di errori e danni. Vi sono stime molto diverse di tale inappropriatezza, che vanno dall'11% al 70% per gli esami di

biochimica ed ematologia, dal 5% al 95% per l'esame urinale e per gli esami di microbiologia, e dal 17.4% al 55% per gli enzimi cardiaci e gli esami per la tiroide<sup>27</sup>. Sono stati condotti molti studi per valutare le modalità per ridurre l'uso eccessivo ed inappropriato degli esami di laboratorio. Sforzi combinati in questa direzione sono più efficaci di interventi singoli. Inoltre, l'uso e la diffusione di linee guida "evidence-based" devono essere associati ad un monitoraggio continuo e a consulenza clinica da parte degli specialisti di laboratorio<sup>28</sup>. Vi è quindi un accordo unanime che, per aumentare l'appropriatezza, è importante che il laboratorio fornisca consulenza.

L'accurata identificazione del paziente è una delle prime fasi per assicurare risultati corretti: la *misidentificazione* di pazienti può avere conseguenze gravi<sup>29</sup>. Nel 1995, uno studio Q-Probes ha trovato una media di errori del bracciale di identificazione del 7.4% ed ha dimostrato che la percentuale di errore era correlato alle dimensioni dell'ospedale e che gli ospedali più piccoli avevano una percentuale più alta<sup>18</sup>.

Un programma successivo Q-Tracks per il miglioramento della qualità inter-laboratorio, compiuto tra il 1999 ed il 2000, ha dimostrato una percentuale iniziale di errore del 7.4% che scendeva al 3.05% dopo un monitoraggio continuo ed iniziative formative<sup>30</sup>. Nello studio Q-Probe del College of American Pathologists<sup>31</sup> compiuto in 660 istituzioni, un totale di 5514 su 114934 richieste di pazienti esterni (4.8%) era associato con almeno un tipo di errore di accettazione, comprese le discrepanze tra esami richiesti ed esami trascritti nel sistema informativo del laboratorio, una o più discrepanze nella identità dei pazienti o medici, e priorità non corretta dell'esame. In una indagine australiana sugli errori di trascrizione ed analitici, gli errori di trascrizione arrivavano al 39%, con il tipo di errori più frequenti associato con la *misidentificazione* degli esami richiesti, del medico richiedente e/o del paziente<sup>32</sup>. Evidenze ulteriori sono state fornite da studi che dimostrano l'importanza della valutazione dell'adeguatezza del campione come un fattore critico nell'accuratezza e utilità del risultato<sup>20</sup>. Campioni non pervenuti, coagulati, emolizzati, insufficienti e non idonei in conseguenza alla raccolta ed alla gestione non corretta del campione, possono causare una grande percentuale degli errori pre-analitici. In particolare, errori dovuti all'uso di contenitori o procedure non corrette (ad esempio da vie di infusione o applicando una forza di aspirazione eccessiva) sottolineano l'importanza di cooperazione inter-dipartimentale nel migliorare la qualità della raccolta e la gestione del campione<sup>33</sup>. In effetti, alcuni dati dimostrano una differenza significativa nella frequenza di questi errori in pazienti ambulatoriali e ricoverati<sup>7</sup>. Questa differenza dovrebbe essere correlata, in parte, alla maggiore complessità degli esami eseguiti ed al maggior numero di prelievi multipli eseguiti nei pazienti ricoverati, ma anche al controllo più accurato assicurato dal personale del laboratorio che esegue i prelievi per i pazienti ambulatoriali. Di converso, l'esecuzione dei prelievi da parte del personale di reparto, con un turnover più alto e competenze meno specifiche, può portare ad un aumento del numero degli errori. L'inappropriatezza della quantità e qualità dei campioni causa complessivamente più del 60% degli errori pre-analitici, mentre altre cause, come identi-

cazione non corretta dei campioni, mancanza della firma richiesta, provetta vuota, compilazione mancante o errata del modulo di accompagnamento, campione trasportato non in ghiaccio, provetta rotta nelle centrifuga, urine non acidificate o senza indicazione del volume, sono meno frequenti.

Errori pre-analitici meno identificabili derivano da variazioni nel volume di plasma e dei metaboliti derivati dall'esercizio fisico<sup>34-36</sup>, posizionamento del laccio<sup>37</sup> ed altre variabili fisiche correlate al paziente (dieta, stress, posizione)<sup>38,39</sup>.

## Procedure pre-analitiche eseguite in laboratorio

La preparazione del campione, che coinvolge tutte le attività richieste per rendere un campione idoneo all'analisi, comprende accettazione, centrifugazione, aliquotazione, dispensazione, diluizione e distribuzione dei campioni *in batch*, prima di inserirli negli analizzatori automatici. Negli anni recenti la fase di preparazione dei campioni ha attratto grande attenzione accademica e commerciale perché contribuisce a circa il 19% dei costi complessivi dell'analisi di un singolo campione e richiede molto tempo (37% del tempo impiegato nella produzione di un risultato). Inoltre, il trattamento manuale di campioni che possono essere infettanti rappresenta un rischio biologico ben noto per il personale del laboratorio<sup>40</sup>. Evidenza indiretta del rischio di errori in questa fase origina da alcuni articoli che si occupano degli effetti della introduzione delle stazioni di lavoro preanalitiche robotizzate automatizzate. In particolare, in un articolo Holman et al.<sup>41</sup>, il numero di errori nelle fasi di *sorting*, avviamento, separazione ed etichettatura erano ridotti drammaticamente dopo l'introduzione di una stazione pre-analitica. Per esempio, gli errori di *sorting* e destinazione risultavano diminuiti da 7950 a 477 per mese, quelli di etichettatura da 6668 a 33 per mese, mentre l'esposizione a rischi biologici era diminuita da 2658 a 6 casi per mese.

## Errori analitici

Nei decenni recenti, standardizzazione, automazione e progressi tecnologici hanno migliorato in modo significativo l'affidabilità analitica dei risultati ed hanno diminuito la percentuale di errori<sup>42</sup>. Un segno del successo raggiunto nel diminuire gli errori nella fase analitica è l'elevato livello di accuratezza degli attuali esami per la ricerca di agenti infettivi nei derivati del sangue. Grazie alla diagnostica molecolare, la percentuale di contaminazione è calata da circa 1 per 100 unità al livello attuale di 1 unità infettante in 1800000 unità<sup>43</sup>. Tuttavia, questo non avviene in tutte le aree della medicina di laboratorio: è importante ricordare che "la progettazione della qualità in un laboratorio deve cominciare con la qualità analitica poiché rappresenta la qualità essenziale caratteristica di ogni esame di laboratorio; se non può essere raggiunta la qualità analitica, nessuna delle altre caratteristiche ha valore"<sup>44</sup>. Alcuni dati sottolineano la rilevanza degli errori analitici in alcune aree della medicina di laboratorio. In particolare, una consistente evidenza dimostra la frequenza e gli outcome negativi, delle interferenze analitiche nei dosaggi immunometrici<sup>45,46</sup>. Marks ha sottolineato che interferenze analitiche si posso-

no verificare nella maggior parte dei dosaggi immunometrici attuali, che gli errori correlati a queste interferenze possono essere difficili da identificare e possono causare errori gravi<sup>47</sup> e, come affermato da altri autori, “le interferenze nei dosaggi immunometrici sono insidiose e possono avere effetti negativi nella cura dei pazienti”<sup>48</sup>. Interferenze analitiche possono derivare dalla insospettabile presenza in alcuni pazienti di proteine leganti anomale come gli anticorpi eterofili, anticorpi anti-animale ed anticorpi anti-idiotipo. L’effetto esatto di tali interferenze dipenderà dal sito della loro interferenza con la reazione, causando determinazioni falsamente aumentate o diminuite<sup>49</sup>. L’entità dell’interferenza può variare, ma in una percentuale significativa di casi (fino all’82%) era considerata abbastanza grande da avere effetti potenzialmente avversi sul costo e/o sulla cura dei pazienti. In particolare, Ismail e colleghi sottolinearono che l’impatto più importante delle interferenze sulle decisioni cliniche si manifesta sui dosaggi immunometrici con dei “cutoff” ben definiti, come i marcatori tumorali e le troponine cardiache<sup>50</sup>. Considerati gli attuali limiti dei dosaggi immunometrici, quindi, l’entità delle interferenze, la direzione del bias, la concentrazione dell’analita e quella dell’interferente dovrebbero essere conosciute prima di poter prendere decisioni cliniche corrette. Ulteriori dati recenti sottolineano l’importanza dell’accuratezza analitica. Il rapporto del National Institute of Standards and Technology (NIST) su “*The impact of calibration error in medical decision making*” dimostra che un errore di calibrazione, che porta ad un bias analitico, è un parametro chiave che influenza il numero di pazienti che superano le soglie decisionali definite nelle linee guida. Poiché i segni ed i sintomi dell’ipercalemia non sono specifici, un valore di laboratorio ipercalcemico può essere confermato da ulteriori accertamenti, come la determinazione dell’ormone paratiroideo intatto, una radiografia del torace, la misura della calciuria delle 24 ore, la misura del calcio ionizzato ed imaging della tiroide<sup>51</sup>. Sulla base dell’analisi di oltre 89000 pazienti, in cui è stata misurata la calcemia alla Mayo Clinic negli anni 1998–1999, gli autori hanno dimostrato che l’impatto in termini di costo di un bias analitico di 0.1 mg/dL poteva andare da \$8 a \$31 per paziente. Per un bias analitico di 0.5 mg/dL, l’aumento potenziale del costo per la sanità andava da \$34 a \$89 per paziente. Con circa 3.55 milioni di pazienti statunitensi in cui veniva eseguito uno screening per la determinazione del calcio nel siero con un metodo affetto da un bias sistematico, il potenziale impatto economico oscillava da 60 milioni di dollari a 199 milioni di dollari per anno, per un bias analitico rispettivamente di 0.1 e 0.5 mg/dL. Dovrebbero essere, inoltre, considerati gli effetti psicologici ed emotivi che questo ha sui pazienti. Gli effetti del bias analitico sugli outcomes medici ed economici sono ampiamente dimostrati<sup>52</sup>.

### Errori post-analitici

La qualità post-analitica, ossia il controllo finale della qualità pre- ed intra-analitica, può essere considerata come la qualità complessiva<sup>53</sup>. Essa comprende non solo la qualità del quesito a cui si deve dare risposta, la qualità analitica raggiunta e l’utilità della risposta ottenuta, ma anche il contesto del paziente e la capacità percepita del medico di interpretare ed usare l’informazione del laboratorio. La fase

post-analitica, analogamente a quella pre-analitica, può essere ulteriormente divisa in un fase che si svolge all’interno del laboratorio e un’altra (fase post-post-analitica) in cui i clinici ricevono, interpretano i risultati del laboratorio e ne sono influenzati.

### Procedure post-analitiche eseguite all’interno del laboratorio

Le procedure post-analitiche che si svolgono all’interno del laboratorio comprendono la verifica dei risultati, l’inserimento nel sistema informativo del laboratorio e la loro comunicazione ai clinici in modi diversi (in particolare, con la produzione di un referto e con tutte le necessarie comunicazioni orali relative ai risultati di “allarme” o ai valori panico). In questa fase, gli errori più comuni, responsabili del 18.4-47% degli errori totali del laboratorio, sono: validazione non corretta, ritardo nella consegna dei risultati, risultati non refertati o non refertati al richiedente corretto, risultati refertati in maniera non corretta a causa di errori nell’inserimento dei dati ed errori di trascrizione post-analitici<sup>11,54</sup>. La validazione degli esami manuali è un processo che richiede molto tempo con grande variabilità inter-individuale; inoltre, rallenta la risposta del laboratorio al clinico, ritardando il processo diagnostico e terapeutico. Questo processo di validazione può essere automatizzato; alcuni sistemi di validazione automatica con sensibilità e specificità soddisfacenti sono stati introdotti nei laboratori clinici<sup>55,56</sup>. Tuttavia, fino a questo momento, non è stato dimostrato che i sistemi di validazione consentano ai laboratori clinici di ridurre gli errori, migliorando quindi sicurezza ed outcome del paziente. Questo è dovuto alle difficoltà di eseguire studi longitudinali con un disegno che consenta l’identificazione dei veri errori ed un confronto con le percentuali precedenti di errori. I sistemi di validazione possono essere considerati una valida “azione preventiva”. Un’altra fonte ben riconosciuta di problemi post-analitici è la variabilità inter-laboratorio e l’inaccuratezza degli intervalli di riferimento<sup>57-60</sup>. Gli intervalli di riferimento dei soggetti sani e malati rappresentano *benchmark* importanti per l’interpretazione clinica dei valori degli esami di laboratorio. L’uso di intervalli di riferimento diversi, talvolta non corretti, può influenzare in modo notevole l’interpretazione clinica dei dati di laboratorio, portando ad errori nelle decisioni cliniche<sup>57</sup>. La produzione ed il rilascio del referto di laboratorio rappresenta una fase cruciale delle procedure post-analitiche, ed il suo formato, il contenuto, e la maniera di comunicare i dati di laboratorio ne influenzano in modo significativo l’interpretazione e l’uso da parte dei clinici. L’importanza della *information technology* nel migliorare l’affidabilità e la sicurezza della refertazione dei risultati è riconosciuta ampiamente. I requisiti per l’*information technology* in medicina di laboratorio vanno oggi ben al di là del trasferire semplicemente dati analitici e comprendono aspetti fondamentali della comunicazione dei dati, come la comunicazione dei risultati che cadono in intervalli critici o di allarme definiti<sup>61</sup>. In particolare, il possibile ruolo dei commenti interpretativi nel migliorare gli outcome del paziente ha generato grande interesse. Sono state prodotte delle linee guida per fornire dei commenti interpretativi<sup>62</sup> e sono iniziati dei programmi per valutare la qualità dei commenti<sup>63</sup>. I risultati ottenuti indicano che l’in-

**Tabella II.** Effetti degli errori di laboratorio sugli outcome del paziente.

	Numero di errori	Effetto sulla cura del paziente	Rischio di cura inappropriata
• Ross e Boone <sup>70</sup>	336	30	7
• Nutting et al. <sup>71</sup>	180	27	12
• Plebani e Carraro <sup>11</sup>	189	26	6.4

interpretazione fornita da professionisti del laboratorio con esperienza inadeguata può essere pericolosa, e sottolinea la necessità di migliorare lo standard dell'interpretazione fornita attualmente<sup>64,65</sup>.

### Procedure post-analitiche eseguite al di fuori del laboratorio

Nella fase post-analitica che si svolge al di fuori del controllo del laboratorio (fase post-post-analitica), il clinico riceve, legge ed interpreta i risultati, e prende una decisione sulla base delle informazioni provenienti dal laboratorio e da altre fonti. Vi sono evidenze che le informazioni del laboratorio sono usate solo parzialmente: un articolo recente dimostra che il 45% dei risultati degli esami di laboratorio urgenti richiesti dal Dipartimento di Emergenza di un ospedale non sono mai stati consultati, o sono stati consultati con grave ritardo<sup>66</sup>. Inoltre, in questa fase si possono verificare numerosi errori<sup>26</sup>, come è stato ammesso da alcuni clinici compilando un questionario, ma possono essere generati a problemi all'interfaccia laboratorio-clinico. Infatti, i risultati rilasciati dal laboratorio possono non contenere tutte le informazioni necessarie al clinico; il referto del laboratorio può perfino contenere informazioni che il clinico considera superflue o irrilevanti. È stato anche sottolineato che l'introduzione di esami nuovi e complessi, come quelli genetici, possono aumentare la complessità della gestione del paziente, e questo, a sua volta, può influenzare l'interpretazione e l'applicabilità clinica di esami di laboratorio nuovi e promettenti. Laposata e coll. hanno dimostrato l'utilità di un servizio interpretativo di laboratorio basato sulla interpretazione evidence-based scritta del patologo, paziente-specifica che accompagna automaticamente i risultati di pannelli complessi di esami in numerose aree della medicina di laboratorio<sup>67-69</sup>. Il cuore di questo servizio è la sostituzione delle singole richieste da parte dei clinici con un quesito clinico, l'uso del reflex testing per aumentare l'appropriatezza della scelta degli esami, e la produzione di una interpretazione narrativa paziente-specifica dei risultati degli esami. I risultati di una indagine condotta dallo stesso gruppo dimostra la soddisfazione dei medici in circa l'80% delle risposte ed una riduzione significativa negli errori nella richiesta di esami dopo 2.5 anni di questo servizio<sup>69</sup>.

### Effetti degli errori di laboratorio sugli outcomes del paziente

Gli errori pre- e post-analitici, che sono frequenti, riducono la qualità degli esami di laboratorio e possono avere un impatto inaccettabile sulla cura del paziente (Tab. II). Il rischio di una cura inappropriata, e quindi di effetti avversi, dovuti ad errori di laboratorio vanno dal 6.4% al 12%, mentre in una percentuale maggiore di casi (26–30%) un

**Tabella III.** Classificazione degli errori nella pratica di laboratorio.

#### 1. Errori esclusivamente all'interno del laboratorio

- *Pre-analitico*
  - Accettazione di campioni non corretti
  - Scambio durante l'analisi
- *Intra-analitico*
  - Guasto del sistema diagnostico
  - Interferenza analitica
  - Procedura non rispettata
  - mancato rilevazione di errore nel controllo di qualità
- *Post-analitico*
  - Validazione non corretta del dato analitico
  - Errore nella refertazione
  - TAT eccessivo

#### 2. Errori di laboratorio causati da problemi organizzativi al di fuori del laboratorio

- Identificazione non corretta del paziente al letto del paziente
- Scambio di provetta durante il prelievo eseguito da personale non del laboratorio
- Procedura non corretta per la raccolta del campione
- Errori nel trasporto del campione in laboratorio

#### 3. Errori all'interfaccia laboratorio-clinico

- Appropriatezza nella richiesta dell'esame
- Appropriatezza nell'interpretazione dell'esame
- Appropriatezza nell'uso dell'esame

TAT, turnaround time

errore di laboratorio si traduce in un problema nella cura del paziente. In uno studio di Plebani e Carraro<sup>11</sup>, il 6.4% degli errori si è tradotto in trasfusioni, modifiche nell'infusione di eparina, nelle infusioni di soluzioni di elettroliti e in modifiche nella terapia con digossina inappropriate. L'incidenza di ulteriori indagini inappropriate è molto più alta. Circa il 30% degli errori di laboratorio può portare alla ripetizione non necessaria di esami di laboratorio, ad indagini più invasive (TAC, RMN, biopsie, ecc.), o alla richiesta di visite di consulenza che creano disagio ed aumentano i costi, rispettivamente per i pazienti ed il sistema sanitario. Tra gli errori causati da interferenze analitiche nei dosaggi immunometrici, il 21% erano potenzialmente fuorvianti ed in grado di produrre effetti avversi. Evidenze aneddotiche indicano che un errore può tradursi in 15 visite del medico di medicina generale e di specialisti, 77 esami di laboratorio, una TAC dell'ipofisi ed una terapia inappropriata<sup>49</sup>.

### Classificazione, prevenzione e correzione degli errori di laboratorio

L'eterogeneità dei criteri usati in letteratura sugli errori di laboratorio ha portato a proposte di classificazione diverse. La Tabella III mostra una proposta di classificazione rivolta ad identificare errori sia all'interno che all'esterno del controllo diretto del laboratorio<sup>72</sup>. Secondo le ISO Technical Specifications proposte recentemente<sup>8</sup>, errori, non-conformità e incidenti di laboratorio possono essere classificati come segue:

- a) Fase del ciclo dell'evento (pre-, intra- o post-analitico);
- b) Riconoscimento della sede in cui l'evento è stato generato (interno o esterno al laboratorio);
- c) Responsabilità per l'evento (latente o attivo, cognitivo

o non-cognitivo);

- d) Livello di prevenzione (da assente ad elevato);
- e) Impatto sulla cura del paziente (da nessuno o minima, a terapia/diagnosi inappropriate).

La classificazione precedente dovrebbe consentire ai laboratori medici di: a) riconoscere la causa degli errori; b) identificare processi a rischio elevato in cui la potenzialità di errori potrebbe condurre ad un rischio per i pazienti; c) identificare gli incidenti reali associati con deviazioni dai requisiti standard; d) stimare e valutare il rischio associato alla cura del paziente; e) controllare questi rischi; e f) monitorare l'efficacia dei controlli intrapresi.

Le ISO Technical Specifications sono utili per classificare gli errori di laboratorio e, soprattutto, per sottolineare l'importanza di identificare errori e non conformità potenziali attraverso una revisione pianificata dei processi e delle azioni correttive e preventive. Inoltre, la responsabilità della direzione nell'implementare azioni preventive e correttive è definita chiaramente. Una revisione delle non conformità, degli errori e degli incidenti del laboratorio ad intervalli regolari, insieme agli effetti delle azioni preventive e correttive, dovrebbe consentire ai laboratori clinici di migliorare la qualità dei servizi del laboratorio e la sicurezza del paziente. Inoltre, l'identificazione, l'implementazione ed il monitoraggio degli indicatori che valutano efficacemente la qualità delle fasi pre-, intra- e post-analitiche possono guidare i programmi di valutazione e di miglioramento continuo dei servizi del laboratorio<sup>73,74</sup>. L'introduzione nell'ambito del laboratorio di alcune metodologie che identificano le fasi più critiche nel processo complessivo, come l'analisi cognitiva dei compiti, lo studio HAZARD, l'Operability study e l'Absolute probability Judgement<sup>75-77</sup>, dovrebbero consentirci di identificare il rischio di errori e di ridurre almeno gli errori che hanno maggiore probabilità di influenzare l'outcome del paziente. Un altro strumento della qualità, il Six Sigma, che comprende l'impegno ed il supporto della direzione, una metodologia di base problem-solving che si basa pesantemente sull'analisi metrica e un sistema di management che sostiene il miglioramento continuo, è stato introdotto con successo in alcuni laboratori clinici<sup>78</sup>.

L'automazione del laboratorio consente un flusso di lavoro standardizzato ed aiuta ad eliminare molte attività suscettibili di errore intraprese dall'operatore umano. L'automazione e la robotica sono efficaci nel diminuire la probabilità di errori di laboratorio derivanti da fattori umani come stress, fatica e limitazioni cognitive. I laboratori clinici devono identificare aree in cui può essere ridotto l'intervento umano ed aumentato l'uso della automazione e la robotica. Tuttavia, un controllo efficace dell'intero processo dell'esame ridurrà ulteriormente gli errori di laboratorio. Questo dovrebbe essere raggiunto attraverso un controllo più sofisticato dei processi di laboratorio grazie ad una integrazione efficace tra automazione e gestione dell'informazione. In particolare, mentre l'automazione è responsabile della valutazione del campione all'inizio del processo, ottimizzazione della programmazione, misure accurate ed affidabili e gestione dell'informazione interessano le procedure di accesso, il monitoraggio dei campioni, il caricamento e la refertazione dei dati e la documentazione del controllo di qualità.

## Conclusioni

Gli anni recenti hanno visto un miglioramento significativo nella nostra percezione dell'importanza della sicurezza del paziente e la necessità di ridurre gli errori in medicina. I laboratori clinici che fanno parte del sistema sanitario complessivo, sono suscettibili agli errori. Una consistente evidenza dimostra che, attualmente, le fasi pre- e post-analitiche del processo relativo all'esame di laboratorio sono più suscettibili all'errore rispetto alle fasi analitiche. Alcuni punti meritano, tuttavia, ulteriore considerazione:

- a) Anche se negli ultimi decenni i metodi ed i sistemi analitici sono stati migliorati in modo significativo, non dobbiamo ritenerci soddisfatti. Si possono fare ulteriori miglioramenti, soprattutto in aree come quella dei dosaggi immunometrici, per ottenere procedure più efficaci per la valutazione ed il controllo della qualità.
- b) Una integrazione più efficace tra automazione e gestione dell'informazione è cruciale per assicurare un controllo di processo che ci consenta di identificare e migliorare tappe critiche nelle fasi pre-, intra- e post-analitiche.
- c) Soluzioni tecnologiche, come sistemi computerizzati per la richiesta di esami, l'identificazione attraverso barcode dei pazienti e campioni correlati e strategie per condividere informazioni, possono rendere i servizi di laboratorio più sicuri, ma non possono essere considerati una panacea.
- d) Probabilmente gli errori pre-analitici più frequenti sono dovuti alla scelta inappropriata degli esami di laboratorio o di pannelli di esami, e la maggior parte degli errori post-analitici derivano dalla interpretazione ed uso inappropriati dei risultati degli esami di laboratorio. Questo sottintende la necessità di migliorare l'interfaccia laboratorio-clinica. Oggi si sa che i commenti interpretativi e narrativi sono efficaci, e la sostituzione della richiesta tradizionale dell'esame con un quesito clinico a cui si debba dare risposta, con il laboratorio che assume un ruolo proattivo attraverso un uso efficace degli esami riflessi, degli esami riflessivi e dell'interpretazione narrativa, dovrebbe portare a diagnosi più sicure e meno costose.
- e) Come affermato da David Blumenthal in un editoriale relativo a due articoli sugli errori di laboratorio, le maggiori riduzioni quantitative negli errori di laboratorio sono probabilmente raggiunte attraverso una collaborazione interdipartimentale progettata per migliorare la qualità della raccolta di campioni e la disseminazione dei dati<sup>79</sup>.
- f) Il lavoro di squadra e la buona comunicazione all'interno del laboratorio e, aspetto ancora più importante, con i clinici ed il paziente, sono cruciali per migliorare le nostre conoscenze sugli errori di laboratorio e per sviluppare rimedi pratici. La pietra d'angolo per identificare risultati di esami di laboratorio aberranti rimane il contesto clinico e il buon senso.
- g) La caratteristica di una organizzazione sicura è che tutti si sentono personalmente responsabili per assicurare la sicurezza. In un laboratorio orientato verso la sicurezza, il personale ha un sano scetticismo nei confronti di quello che fa: tutti sono orgogliosi dei

loro standard elevati, ma sono costantemente all'erta, perché sono consapevoli che possono sbagliare e potrà capitare talvolta che commettano qualche errore<sup>80</sup>. Il concetto che sono i sistemi inadeguati, non le persone inadeguate, che causano la maggior parte degli errori e dei danni medici e la creazione di un ambiente che non cerca capri-espiatori è un fondamento scientifico cruciale per migliorare la sicurezza dei laboratori clinici.

- h) La disponibilità del documento *ISO Technical Specification* dovrebbe consentirci di raggiungere un consenso sulla definizione e classificazione degli errori di laboratorio e sull'importanza di implementare e riesaminare le misure correttive e preventive ad intervalli regolari.

## Bibliografia

- Kohn KT, Corrigan JM, Donaldson MS. *To Err Is Human: building a safer health system*. Washington, DC: National Academy Press, 1999.
- Leape LL, Berwick DM. Five years after *To Err Is Human*. *J Am Med Assoc* 2005;293:2384-90.
- Kalra J. Medical errors: impact on clinical laboratories and other critical areas. *Clin Biochem* 2004;37:1052-62.
- Forsman RW. Why is the laboratory an afterthought for managed care organizations? *Clin Chem* 1996;42:813-6.
- Plebani M. Charting the course of medical laboratories in a changing environment. *Clin Chim Acta* 2002;319:87-100.
- Institute of Medicine. *Crossing the quality chasm: a new health care system for the 21st century*. Washington, DC: National Academy Press, 2001.
- Bonini P, Plebani M, Ceriotti F, Rubboli F. Errors in laboratory medicine. *Clin Chem* 2002;48:691-8.
- ISO/PDTS 22367 *Medical laboratories y reduction of error through risk management and continual improvement - complementary elements* (Draft, August 2005).
- Goldschmidt HM, Lent RW. Gross errors and work flow analysis in the clinical laboratory. *Klin Biochem Metab* 1995;3:131-40.
- Lapworth R, Teal TK. Laboratory blunders revisited. *Ann Clin Biochem* 1994;31:78-84.
- Plebani M, Carraro P. Mistakes in a stat laboratory: types and frequency. *Clin Chem* 1997;43:1348-51.
- Belk WP, Sunderman FW. A survey of the accuracy of chemical analyses in clinical laboratories. *Am J Clin Pathol* 1947;17:853-61.
- Steindel SJ, Howanitz PJ, Renner SW. Reasons for proficiency testing failures in clinical chemistry and blood gas analysis. *Arch Pathol Lab Med* 1996;120:1094-101.
- Witte DL, VanNess SA, Angstadt DS, Pennell BJ. Errors, mistakes, blunders, outliers, or unacceptable results: how many? *Clin Chem* 1997;43:1352-6.
- Boone DJ. Is it safe to have a laboratory test? *Accred Qual Assur* 2004;10:5-9.
- Howanitz PJ, Steindel SJ. Digoxin therapeutic drug monitoring practices: a College of American Pathologists Q-probes study of 666 institutions and 18,679 toxic levels. *Arch Pathol Lab Med* 1993;117:573-7.
- Schifman RB, Meier FA. *Viral hepatitis serology test utilization. Q-Probes 93-01*. Northfield, IL: College of American Pathologists, 1993.
- Renner SW, Howanitz PJ, Bachner P. Wristband identification errors reporting in 712 hospitals: a College of American Pathologists Q-Probe study of quality issues in transfusion practice. *Arch Pathol Lab Med* 1993;117:573-7.
- Valenstein PN, Howanitz PJ. Ordering accuracy: a College of American Pathologists Q-Probes study of 577 institutions. *Arch Pathol Lab Med* 1995;119:117-22.
- Jones BA, Calam RR, Howanitz PJ. Chemistry specimen acceptability: a College of American Pathologists Q-probes study of 453 laboratories. *Arch Pathol Lab Med* 1997;121:19-26.
- Schifman RB, Steindel SJ, Howanitz PJ. Quality of telephone support by clinical laboratories: a College of American Pathologists Q-Probes study involving 459 institutions. *Am J Clin Pathol* 1996;105:517A-518A.
- Dale JC, Howanitz PJ. Patient satisfaction in phlebotomy: a College of American Pathologists Q-Probes study. *Lab Med* 1996;27:188-92.
- Howanitz PJ, Cembrowski GS. Postanalytical quality improvement: a College of American Pathologists Q-probes study of elevated calcium results in 525 institutions. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:504-10.
- Steindel SJ, Tetrault G. Quality control practices for calcium, cholesterol, digoxin and haemoglobin: a College of American Pathologists Q-Probes study in 505 hospital laboratories. *Arch Pathol Lab Med* 1998;122:401-8.
- Howanitz PJ. Errors in laboratory medicine. Practical lessons to improve patient safety. *Arch Pathol Lab Med* 2005;129:1252-61.
- Stroobants AK, Goldschmidt HM, Plebani M. Error budget calculations in laboratory medicine: linking the concepts of biological variation and allowable medical errors. *Clin Chim Acta* 2003;333:169-76.
- Silverstein MD. *An approach to medical errors and patient safety in laboratory services. A white paper. The Quality Institute Meeting, Atlanta, April 2003*.
- Solomon DH, Hashimoto H, Daltroy L, Liang MH. Techniques to improve physicians' use of diagnostic tests: a new conceptual framework. *J Am Med Assoc* 1998;280:2020-7.
- Altman DE, Clancy C, Blendon RJ. Improving patient safety. Five years after the IOM report. *N Engl J Med* 2004;351:2041-2.
- Howanitz PJ, Renner SW, Walsh MK. Continuous wristband monitoring over 2 years decreases identification errors: a College of American Pathologists Q-Tracks study. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126:809-15.
- Valenstein P, Meier F. Outpatient order accuracy. A College of American Pathologists Q-Probes study of requisition order entry accuracy in 660 institutions. *Arch Pathol Lab Med* 1999;123:1145-50.
- Khoury M, Burnett L, McKay MA. Error rate in Australian chemical pathology laboratories. *Med J Aust* 1996;165:128-30.
- Plebani M, Bonini P. Interdepartmental cooperation may help avoid errors in medical laboratories. *Br Med J* 2002;324:423-4.
- Lippi G, Brocco G, Franchini M, Schena F, Guidi G. Comparison of serum creatinine, uric acid, albumin and glucose in male professional endurance athletes compared with healthy controls. *Clin Chem Lab Med* 2004;42:644-7.
- Lippi G, Franchini M, Guidi G. Haematocrit measurement and antidoping policies. *Clin Lab Haematol* 2002;24:65-6.
- Lippi G, Brocco G, Salvagno GL, Montagnana M, Dima F, Guidi G. High-workload endurance training may increase the serum ischemia modified albumin concentrations. *Clin Chem Lab Med* 2005;43:741-4.
- Lippi G, Salvagno GL, Montagnana M, Guidi GC. Influence of short-term venous stasis on clinical chemistry testing. *Clin Chem Lab Med* 2005;43:869-75.
- Romero A, Munoz M, Ramos JR, Campos A, Ramirez G. Identification of preanalytical mistakes in the stat section



- of the clinical laboratory. *Clin Chem Lab Med* 2005;43:974–5.
39. Young DS. Conveying the importance of the preanalytical phase. *Clin Chem Lab Med* 2003;41:884–7.
  40. Auchinleck GF, Lines RB, Godolphin WJ. Cost-effectiveness and benefits of automation and robotics. In: Kost GJ, editor. *Clinical automation, robotics and optimization*. New York: John Wiley & Sons, 1996.
  41. 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.
  42. Stankovic AK. The laboratory is a key partner in assuring patient safety. *Clin Lab Med* 2004;24:1023–35.
  43. Busch MP, Kleinman SH, Nemo GJ. Current and emerging infectious risks of blood transfusions. *J Am Med Assoc* 2003;289:959–62.
  44. Westgard JO. *Six Sigma quality design & control*. Madison, WI: Westgard QC, Inc., 2001.
  45. Kricka LJ. Interferences in immunoassays – still a threat. *Clin Chem* 2000;46:1037–8.
  46. Bjerner J, Nustad K, Norum LF, Olsen KH, Borner OP. Immunometric assay interference: incidence and prevention. *Clin Chem* 2002;48:613–21.
  47. Marks V. False-positive immunoassay results: a multicenter survey of erroneous immunoassay results from assays of 74 analytes in 10 donors from 66 laboratories in seven countries. *Clin Chem* 2002;48:2008–16.
  48. Ismail AA, Barth JH. Wrong biochemical results. *Br Med J* 2001;323:705–6.
  49. Kazmierczak SC, Catrou PG. Analytical interference. More than just a laboratory problem. *Am J Clin Pathol* 2000;113:9–11.
  50. Ismail AA, Walker PL, Barth JH, Lewandowski KC, Jones R, Burr WA. Wrong biochemistry results: two case reports and observational study in 5310 patients on potentially misleading thyroid-stimulating hormone and gonadotropin immunoassay results. *Clin Chem* 2002;48:2023–9.
  51. National Institute of Standards and Technology. Planning Report 04-1: The impact of calibration error in medical decision making. [www.nist.gov/director/progofc/report04.pdf](http://www.nist.gov/director/progofc/report04.pdf) (data di consultazione: 23.11.2005).
  52. Klee GG, Schryver PG, Kisabeth RM. Analytical bias specifications based on the analysis of effects on performance of medical guidelines *Scand J Clin Lab Invest* 1999;59:509–12.
  53. Goldschmidt HM. Postanalytical factors and their influence on analytical quality specifications. *Scand J Clin Lab Invest* 1999;59:551–4.
  54. Astion ML, Shojana KG, Hamil TR, Kim S, Ng VL. Classifying laboratory incident reports to identify problems that jeopardize patient safety. *Am J Clin Pathol* 2003;120:18–26.
  55. Oosterhuis WP, Ulenkate HJ, Goldschmidt HM. Evaluation of LabRespond, a new automated validation system for clinical laboratory test results. *Clin Chem* 2000;46:1811–7.
  56. Valdiguie' PM, Rogari E, Philippe H. VALAB: expert system for validation of biochemical data. *Clin Chem* 1992;38:83–7.
  57. Zardo L, Secchiero S, Sciacovelli L, Bonvicini P, Plebani M. Reference intervals: are interlaboratory differences appropriate? *Clin Chem Lab Med* 1999;37:1131–3.
  58. Henny J, Petersen HP. Reference values: from philosophy to a tool for laboratory medicine. *Clin Chem Lab Med* 2004;42:686–91.
  59. Grasbeck R. The evolution of the reference value concept. *Clin Chem Lab Med* 2004;42:692–7.
  60. Klee GG. Clinical interpretation of reference intervals and reference limits. A plea for assay harmonization. *Clin Chem Lab Med* 2004;42:752–7.
  61. Jones R, O'Connor J. Information management and informatics: need for a modern pathology service. *Ann Clin Biochem* 2004;41:183–91.
  62. The Royal College of Pathologists. Guidelines for the provision of interpretative comments on biochemical reports. *Bull R Coll Pathol* 1998;104:25–8.
  63. Vasikaran SD, Penberthy L, Gill J, Scott S, Sikeris KA. Review of a pilot quality-assessment program for interpretative comments *Ann Clin Biochem* 2002;39:250–60.
  64. Laposata M. Patient-specific narrative interpretations of complex clinical laboratory evaluations: who is competent to provide them? *Clin Chem* 2004;50:471–2.
  65. Kim EK, Sikaris KA, Gill J, Calleja J, Hickman PE, Beilby J, et al. Quality assessment of interpretative commenting in clinical chemistry. *Clin Chem* 2004;50:632–7.
  66. Kilpatrick ES, Holding S. Use of computer terminals on wards to access emergency test results: a retrospective study. *Br Med J* 2001;322:1101–3.
  67. Kratz A, Soderberg BL, Szczepiorkowski ZM, Dighe A, Versalovic J, Laposata M. The generation of narrative interpretations in laboratory medicine. *Am J Clin Pathol* 2001;116(Suppl 1):S133–40.
  68. Dighe AS, Soderberg BL, Laposata M. Narrative interpretations for clinical laboratory evaluations *Am J Clin Pathol* 2001;116(Suppl 1):S123–8.
  69. Laposata ME, Laposata M, Van Cott EM, Buchner DS, Kasha-lo MS, Dighe AS. Physician survey of a laboratory medicine interpretive service and evaluation of the influence of interpretations on laboratory test ordering. *Arch Pathol Lab Med* 2004;128:1424–7.
  70. Ross JW, Boone DJ. *Institute on critical issues in health laboratory practice*. Wilmington, DE: DuPont Press, 1989:173pp.
  71. Nutting PA, Main DS, Fisher PM, Stull TM, Pontius M, Seifert M, et al. Problems in laboratory testing in primary care. *J Am Med Assoc* 1996;275:635–9.
  72. Plebani M, Bonini P. In: *EUROMEDLAB, 15th IFCC-FESCC European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, Barcelona, 1–5 June 2003.
  73. Ricos C, Garcia-Victoria M, de la Fuente B. Quality indicators and specifications for the extra-analytical phases in clinical laboratory management. *Clin Chem Lab Med* 2004;42:578–82.
  74. Plebani M. Towards quality specifications in extra-analytical phases of laboratory activity. *Clin Chem Lab Med* 2004;42:576–7.
  75. Draft Federal Information Processing Standards Publication 183. Integration DEFINition for function modelling (idef). [www.edef.com/Downloads/pdf/idef0.pdf](http://www.edef.com/Downloads/pdf/idef0.pdf), 1993.
  76. Redmill F, Chudleigh M, Catmur J. System safety: HAZOP and software HAZOP. New York: John Wiley & Sons, 1999:258pp.
  77. Schraagen JM, Chipman SF, Shalin VL. *Cognitive task analysis*. Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, 2000:531pp.
  78. Kazmierczak SC. Laboratory quality control: using patient data to assess analytical performance. *Clin Chem Lab Med* 2003;41:617–27.
  79. Blumenthal D. The errors of our ways. *Clin Chem* 1997;43:1305.
  80. Leape LL. Striving for perfection. *Clin Chem* 2002;48:1871–2.