

Raccomandazioni per la rilevazione e la gestione dei campioni non idonei nei laboratori clinici

Giuseppe Lippi, Giuseppe Banfi, Mauro Buttarello, Ferruccio Ceriotti, Massimo Daves, Alberto Dolci, Marco Caputo, Davide Giavarina, Martina Montagnana, Valentino Miconi, Bruno Milanese, Andrea Mosca, Margherita Morandini, Gian Luca Salvagno

Gruppo di Studio Intersocietario SIBioC-SIMeL-CISMEL sulla Variabilità Extra-Analitica del Dato di Laboratorio

ABSTRACT

Recommendations for detection and management of unsuitable samples in clinical laboratories. A large body of evidence attests that quality improvement programs targeted at the sole analytical phase would not grant additional clinical and economical outcomes, since the large majority of errors encountered in clinical laboratories occurs in the extra-analytical areas of testing, especially in manually-intensive preanalytical processes. Most preanalytical errors result from system flaws and insufficient audit with the operators involved in sample collection and handling responsibilities, leading to an unacceptable number of unsuitable specimens due to misidentification, in vitro hemolysis, clotting, insufficient volume, wrong container and contamination. Detection and management of unsuitable samples are, therefore, necessary conditions to overcome this unwelcome variability. The present document is aimed to review the major causes of unsuitable specimens in clinical laboratories, providing consensus recommendations on detection and management.

INTRODUZIONE

Interventi mirati a migliorare la fase analitica del processo diagnostico (implementazione di nuove e più accurate tecniche diagnostiche, attuazione di specifici programmi di valutazione interna ed esterna di qualità), hanno consentito progressi sostanziali nella qualità dei risultati di laboratorio. Poiché oggi la massima parte di incidenti ed errori ricade nell'ambito di fasi extra-analitiche (soprattutto a carico della fase preanalitica che comprende tutte le procedure dal prelievamento del campione biologico fino alla sua analisi), le società scientifiche di Medicina di Laboratorio ritengono opportuno un intervento atto a limitare le incertezze in quest'ambito, uniformando ed armonizzando contestualmente i comportamenti dei differenti laboratori. Pertanto, la SIBioC, la Società Italiana di Medicina di Laboratorio (SIMeL), di concerto con il Comitato Italiano per la Standardizzazione dei Metodi Ematologici e di Laboratorio (CISMEL), per mezzo del Gruppo di Studio (GdS) Intersocietario sulla "Variabilità Extra-Analitica del Dato di Laboratorio", emanano indicazioni, in termini di raccomandazioni definite con il metodo delle conferenze di consenso, sulla gestione delle non conformità relative ai campioni non idonei. Questo approccio, originariamente ideato dal *National Institutes of Health* (NIH) e successivamente ripreso e utilizzato con modifiche e aggiustamenti sia da agenzie di "technology assessment" di vari Paesi, sia da società scientifiche e singoli gruppi professionali, consiste nella stesura di raccomandazioni da parte di un collegio al termine di una presentazione e consultazione di esperti che sintetizzano le conoscenze scientifiche su un dato argomento (1).

L'analisi critica della letteratura, condotta preliminarmente dal comitato promotore, permette un confronto tra prove disponibili e pareri o relazioni degli esperti. La scelta è in linea con le attuali indicazioni dell'Istituto Superiore di Sanità, che prevede di utilizzare questa soluzione qualora: (a) il tema da trattare sia limitato e possa essere suddiviso in pochi quesiti principali, (b) il tema da trattare sia controverso (non sono disponibili al momento dell'emanazione del presente documento, linee-guida o raccomandazioni di consenso definitive, sia in ambito nazionale che internazionale, a parte quelle prodotte dalla *German Society for Clinical Chemistry and the German Society for Laboratory Medicine* (2)) e (c) necessita di un dibattito pubblico e una presa di posizione per la pratica clinica e indirizzi per lo sviluppo della ricerca.

In attesa che sia reso disponibile un ulteriore sistema unificato e condiviso, in accordo con il Programma Nazionale per le Linee Guida (3), le raccomandazioni sono prodotte con un sistema di "grading" per quanto riguarda la "forza delle raccomandazioni" che da esse possono essere derivate (dall'inglese "strength of recommendations"), espresso in lettere (da A ad E) (Tabella 1).

PREMESSE

I risultati degli esami di laboratorio occupano un ruolo determinante nell'ambito del "ragionamento clinico", della "presa di decisioni" e nel monitoraggio terapeutico di molti farmaci (4-9) Secondo la definizione corrente, accettata anche dalla *International Organization for Standardization* (ISO), è definito in termini di errore di laboratorio "ogni difetto dalla prescrizione dell'esame,

alla sua refertazione, all'appropriata interpretazione e reazione" (10). Interventi diagnostici o terapeutici inopportuni, imputabili ad errori nell'ambito della diagnostica di laboratorio, influenzano sostanzialmente la prognosi dei pazienti e contribuiscono a disperdere considerevoli risorse umane ed economiche (11-17). La maggior parte degli errori di laboratorio scaturisce dalle cosiddette fasi extra-analitiche, soprattutto quelle a minor grado di standardizzazione ed automazione. In particolare, errori nella fase preanalitica incidono fino al 60-70% del totale e si associano a gravi conseguenze cliniche, economiche e medico-legali, analoghe a quelle degli errori analitici (13,14,18-28). Le cause più frequenti di non conformità relative alla fase preanalitica sono campioni inadeguati per qualità (emolitici, coagulati, contaminati, raccolti in contenitori inappropriati), quantità (volume) ed identificazione (13,14,18-30) (Tabella 2). Malgrado molti progressi siano stati compiuti per migliorare la qualità della fase preanalitica, non esiste ad oggi una coscienza accettabile del problema, nè procedure univoche per la rilevazione e gestione delle non conformità relative ai campioni non idonei (31). Le procedure di certificazione ed accreditamento più prestigiose, tra le quali le norme ISO 15189:2003 (32), le norme emanate dal College of American Pathologists (CAP) (33), gli EC4 Essential Criteria (34) espressamente concepiti per i laboratori clinici, contemplano il controllo ed il monitoraggio della fase preanalitica e delle relative non conformità nell'ambito dei requisiti essenziali di qualità (35-37).

RACCOMANDAZIONI

Poste queste premesse, SIBioC, SIMeL e CISMEL, per mezzo del GdS Intersocietario, ritengono opportuno promulgare una serie di raccomandazioni per promuovere, standardizzare ed armonizzare la rilevazione e gestione delle non conformità relative ai campioni non idonei nei laboratori clinici.

(1) Educazione, formazione e responsabilizzazione del personale per ridurre gli errori nella fase preanalitica (raccomandazione di grado A).

L'educazione, formazione e responsabilizzazione di tutte le figure professionali coinvolte nel prelievo di materiale biologico, conservazione e trasporto dei campioni è essenziale, giacché solo la consapevolezza che lo svolgimento di procedure non idonee può generare gravi conseguenze cliniche, organizzative ed economiche

rende meno vulnerabile il processo. Questo processo dovrebbe avere inizio dagli studi universitari di medicina e discipline tecnologiche e infermieristiche e svilupparsi in seguito mediante il potente strumento della formazione continua (38). Come previsto dai processi di certificazione e/o accreditamento, **ciò si realizza mediante la diffusione di raccomandazioni e linee guida in forma di manuali (12) (raccomandazione di grado A), riunioni interdipartimentali (raccomandazione di grado B) o seminari specifici (raccomandazione di grado C)** sulle modalità di corretta esecuzione dei prelievi di materiale biologico, conservazione e trasporto dei campioni. **Le indicazioni fornite devono essere chiare, facilmente consultabili e disponibili a tutto il personale sanitario coinvolto nelle procedure di raccolta e gestione dei campioni biologici, sia esso interno o esterno alle unità operative di Medicina di Laboratorio (raccomandazione di grado A).** Il Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) e la WHO hanno emanato e aggiornano periodicamente raccomandazioni specifiche in questo ambito, che possono essere utilizzate quale punto di partenza per definire manuali operativi da diffondere nell'ambito della struttura di pertinenza (39-43), così come possono essere mutuati da altre esperienze (44). I documenti del CLSI non solo abbracciano le modalità idonee di raccolta e gestione del campione, ma anche producono chiari riferimenti alla organizzazione ed alla automazione della fase preanalitica (45).

(2) Adozione di sistemi oggettivi e standardizzati per la rilevazione delle non conformità relative a campioni non idonei (raccomandazione di grado A).

Poiché secondo il modello di Reason la vulnerabilità di un sistema di difesa dagli errori dipende sia dal numero delle barriere difensive sia dalla loro efficienza (46), è consigliabile mettere in atto tutte le misure idonee a limitare i rischi nel processo, evitando, se e quando possibile, l'evenienza ed il ripetersi di incidenti. Nella realtà specifica della Medicina di Laboratorio, esistono limitazioni aggiuntive all'applicazione di un efficiente meccanismo di difesa, legate per lo più ad ostacoli di natura organizzativa ed economica. Su questa premessa, non è possibile indicare una soluzione universale che si adatti alla eterogenea realtà dei laboratori italiani. Nondimeno, l'adozione di procedure oggettive di valutazione delle non conformità consentirebbe di superare il limite della soggettività nel giudizio da parte dei singoli operatori, sia

Tabella 1

Definizione della forza delle raccomandazioni, in accordo con le indicazioni dell'Istituto Superiore di Sanità (rif. 3)

Grado	Spiegazione
A	L'esecuzione di quella particolare procedura è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II
B	Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba sempre essere raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata.
C	Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento.
D	L'esecuzione della procedura non è raccomandata.
E	Si sconsiglia vivamente l'esecuzione della procedura.

Tabella 2*Campioni non idonei per la determinazione analitica*

Natura della non idoneità	Definizione
Campione emolizzato	L'emolisi visibile nel campione dopo centrifugazione è definita dalla presenza di concentrazioni di emoglobina libera nel siero o nel plasma >0,30 g/L (18,8 mmol/L).
Campione lipemico	La lipemia nei campioni è definita in termini di torbidità causata da una elevata concentrazione di lipoproteine visibile ad occhio nudo o quantificabile a 660/700 nm e corrispondente solitamente ad una concentrazione di trigliceridi >1000 mg/dL (11,3 mmol/L) nei campioni di sangue intero e >300 mg/dL (>3,4 mmol/L) nei campioni centrifugati.
Campione itterico	La definizione di ittero alla sola ispezione visiva del campione centrifugato può non essere attendibile; si raccomanda quindi di utilizzare una rilevazione fotometrica, mediante lettura a 450 e 575 nm.
Campione coagulato	Presenza di micro o macrocoaguli visibili in campioni che non dovrebbero contenerli, destinati ad esami di emocitometria e coagulazione (sospetto per valore incongruo di piastrine, associato ad allarmi strumentali e citogrammi caratteristici)

nello stesso laboratorio, sia in realtà diverse. La moderna strumentazione di laboratorio s'avvale di moduli di preanalitica ed analizzatori in grado di quantificare automaticamente indici del campione indicativi di interferenza da emolisi, lipemia, iperbilirubinemia, così come campioni coagulati ed insufficienti (47-50). Sfortunatamente la disponibilità di questi mezzi non è omogenea per tutti i settori del laboratorio. Ad esempio, analizzatori di emocoagulazione sono privi di questa possibilità e non sempre l'interferenza da emolisi è presente in tutti i campioni prelevati al paziente nella stessa sessione di prelievo. Ciononostante, ove disponibile (adottando ad esempio moduli di preanalitica dotati di questa funzione), **l'adozione di questa tecnologia è raccomandabile, poiché consente di superare il limite soggettivo dell'ispezione visiva del campione, aumentando contestualmente la sensibilità nell'identificazione dei campioni non idonei (51) e consentendo un omogeneo confronto tra diverse realtà (raccomandazione di grado B).**

(3) Procedura sistematica di rilevazione e monitoraggio delle non conformità relative ai campioni non idonei (raccomandazione di grado A).

La refertazione di risultati ottenuti su campioni non idonei può generare gravi conseguenze cliniche, economiche ed organizzative. È inoltre descritta una discreta eterogeneità nella prevalenza delle diverse non conformità nei campioni biologici, imputabile alla differente interpretazione del concetto medesimo, alle metodologie d'indagine ed alla organizzazione delle diverse strutture sanitarie. È auspicabile una procedura standardizzata di sistematica identificazione e registrazione delle non conformità relative ai campioni non idonei in laboratorio, sia per esami processati in urgenza, sia in regime ordinario. La creazione di un database cartaceo o informatico consente di (a) monitorare costantemente il problema su base locale e verificare variazioni temporali, (b) identificare le fonti prevalenti di non conformità in quest'ambito su base locale, (c) identificare eventuali carenze nel processo di acquisizione/trasporto/gestione dei campioni,

(d) indicizzare specificatamente il problema a specifiche responsabilità di sistemi e/o persone (procedura essenziale non per colpevolizzare i singoli operatori, ma per attuare idonee misure correttive) ed (e) evitare che la mancata osservanza delle regole determini conseguenze altrimenti prevenibili. Il database dovrebbe pertanto svilupparsi con una serie di opzioni (Tabella 3):

- a) **registrazione dell'operatore che raccoglie la non conformità (raccomandazione di grado A);**
- b) **registrazione di data ed ora di accertamento della non conformità (raccomandazione di grado A);**
- c) **registrazione dell'identificativo del campione non idoneo (codice campione) e del reparto di provenienza (raccomandazione di grado A);**
- d) **registrazione della tipologia della non conformità sulla base di codici prestabiliti a priori (raccomandazione di grado B);**
- e) **registrazione della procedura attuata per correggere la non conformità, sulla base di codici prestabiliti a priori (raccomandazione di grado A);**
- f) nel caso si sia proceduto ad informare il reparto, essa deve **prevedere la registrazione dell'identificativo della persona cui è stata notificata la non conformità (raccomandazione di grado B);**
- g) **l'inserimento di commenti codificati, secondo uno schema prestabilito, è raccomandabile (raccomandazione di grado B)** poiché consente una omogenea raccolta di informazioni da parte di tutto il personale coinvolto, una più semplice archiviazione delle non conformità, un confronto longitudinale (nello stesso laboratorio) e trasversale (tra diversi laboratori).

(4) Gestione dei campioni non idonei per presenza di interferenti. La parte più complessa nell'affrontare il problema delle non conformità relative ai campioni non idonei è la loro gestione. L'analisi della realtà sul territorio nazionale suggerisce che i diversi servizi di Medicina di Laboratorio adottano politiche eterogenee, anche nell'ambito di aree geografiche omogenee (31). Tutto ciò si

riflette in un'inaccettabile carenza di standardizzazione in quest'ambito, che può generare considerevoli perplessità soprattutto negli utenti. Si rende quindi necessario adottare una politica comune, volta ad armonizzare i comportamenti. Premesso che la refertazione di risultati ottenuti su campioni non idonei può associarsi a conseguenze medico-legali e gravi ricadute cliniche ed economiche per tutto il sistema sanitario, **è assolutamente da evitare la trasmissione da parte del laboratorio di risultati viziati da non conformità documentata senza farvi seguire alcun intervento (raccomandazione di grado A)**. Si rammenta inoltre che, in accordo alla legislazione vigente sul territorio nazionale, il legislatore affronta lo studio della colpa medica in ambito diagnostico in termini di omissione, ritardo ed errore differenziale e l'ente ospedaliero è responsabile dei danni causati ai pazienti da comportamenti colposi dei propri sanitari (Cassazione 4400/04). Su questa premessa, l'attuazione di misure idonee a prevenire danni causati dalla comunicazione di dati inattendibili (errore diagnostico) è essenziale, non solo per presupposti analitici ed etici, ma anche per le potenziali ricadute di natura medico-legale. **Per quanto riguarda la stima dell'interferenza, si assume in linea generale che essa debba essere considerata analiticamente significativa qualora la deviazione massima consentita (bias interferente %) nella determinazione dell'analita, espressa in termini percentuali rispetto al risultato senza interferenza, sia maggiore della deviazione massima tollerata (bias analitico %) per la medesima procedura analitica [bias interferente % > bias analitico %],** così come deducibile da database disponibili in letteratura o sul web (52) (**raccomandazione di grado C**). Poiché tuttavia la potenziale interferenza determina una modifica della misura della concentrazione di un analita che dipende intrinsecamente dalla variabilità totale, data dalla stima della variabilità biologica e analitica, **può essere considerata clinicamente significativa una variazione che ecceda la variabilità totale espressa in termini di differenza critica o "reference change value" (53) (raccomandazione di grado B)**.

a) Documentazione delle interferenze. Il laboratorio dovrebbe specificare dettagliatamente, nell'ambito delle procedure operative (Manuale di Qualità), **(i) la natura delle non conformità dei campioni e le procedure utilizzate per identificarle (2,11) (raccomandazione di grado A), (ii) la tipologia di analisi influenzate dalla presenza di una specifica interferenza (2,11,56) (raccomandazione di grado A), (iii) i limiti di entità dell'interferenza oltre i quali l'analisi non è più attendibile, utilizzando i criteri esposti in precedenza (raccomandazione di grado B) e (iv) la specifica procedura operativa adottata per gestire ogni singola non conformità (raccomandazione di grado A)**. Ciò si rende necessario per standardizzare ed omogeneizzare la procedura di gestione delle non conformità da parte degli operatori, sia nell'ambito del medesimo servizio di Medicina di Laboratorio, sia in tutto il territorio nazionale.

b) Comunicazione tempestiva della non conformità. Poiché il personale del laboratorio non sempre è in grado di stabilire a priori la natura (origine) dell'interferenza (emolisi *in vivo* ed *ex vivo*, lipemia endogena o esogena, sovradosaggio terapeutico o contaminazione del campione durante il prelievo) (55), si rende necessario **comunicare tempestivamente la natura della non conformità al personale sanitario che ha in gestione il paziente (55-58) (raccomandazione di grado A)** affinché metta in atto tempestivamente le misure appropriate.

c) Procedura di gestione dei campioni non idonei per presenza di interferenti. Sulla base dello specifico Manuale di Qualità in dotazione al laboratorio, il personale valuta la natura dell'interferenza e la sua influenza sulle analisi. **Gli esami per cui non è descritta interferenza possono essere normalmente eseguiti e comunicati, mentre quelli per cui è descritta interferenza e per cui non sia disponibile una tecnica o un metodo per eliminarla non devono essere eseguiti nè tanto meno comunicati (2) (raccomandazione di grado B), richiedendo un secondo campione e sostituendo quindi al risultato dell'analisi un commento codificato nel referto** (ad esempio "Analisi non eseguibile per campione emolitico" o "Analisi non eseguibile per campione contaminato", ecc.) (2,59) soprattutto per campioni destinati ad esami emocoagulativi (raccomandazione di grado A) (40). Questa soluzione sembra più idonea anche sulla base di considerazioni medico-legali, poiché è più facile difendersi dall'accusa di non aver comunicato un risultato ritenuto clinicamente inattendibile piuttosto che aver prodotto un risultato clinicamente inattendibile perché eseguito su un campione non idoneo (60,61). Una seconda opzione prevede l'analisi del campione e la refertazione di tutti i risultati, correggendo quelli influenzati dall'interferente mediante specifiche formule matematiche (2), con (raccomandazione di grado D) o senza aggiunta di un commento specifico in accompagnamento al risultato (raccomandazione di grado E). La correzione dei risultati di campioni non idonei, soprattutto in presenza di emolisi, è stata suggerita da alcuni Autori. Ciò s'ottiene applicando formule matematiche, basate sulla moltiplicazione della concentrazione dell'interferente (es. emoglobina libera) nel campione di siero o plasma per lo "slope" ottenuto da una regressione lineare tra il bias riscontrabile per ciascun analita e la relativa concentrazione di interferente (48,62,63). Questa soluzione presenta tuttavia dei limiti, imputabili principalmente alla eterogenea sensibilità delle differenti tecniche nei confronti di natura e concentrazione della sostanza interferente (emoglobina libera (64-67), lipidi (68,69), ittero (70-72), contaminazione da infusione), inattendibilità biologica del risultato (una procedura inadeguata per la raccolta del campione può aver influenzato direttamente la concentrazione di molti parametri ematocimici, come ad esempio nel caso di campioni emolitici o coagulati per prelievi male eseguiti) (65,73) ed

all'eterogenea variazione dei parametri ematochimici nei diversi campioni biologici in risposta alla natura ed alla concentrazione dell'interferente (57,58).

- d) Procedura di gestione dei campioni non idonei per volume insufficiente. Analogamente alla gestione di altre tipologie di non idoneità, **il laboratorio dovrebbe specificare dettagliatamente, nell'ambito delle procedure operative, il volume minimo richiesto per completare l'analisi e la prassi da seguire per gestire questo specifico problema (2) (raccomandazione di grado A)**. Il volume minimo richiesto per la determinazione varia sostanzialmente in relazione al numero di analisi richieste ed alle relative procedure analitiche. Esistono dei suggerimenti attendibili per stimare la quantità minima di campione (VolMin), definite in base a volume analitico (VolAnal), spazio morto di provetta primaria (SM-Pp), secondaria (SM-Ps) e analizzatore (SM-An), volume richiesto per l'eventuale procedura di "retesting" o "reflex testing" (N) ed ematocrito (Ht). Integrando questi parametri e stimando un Ht medio di 0,50, è possibile ottenere una formula di calcolo attendibile: $VolMin = 2 \times [N \times (VolAnal + SM-An) + SM-Ps] + SM-Pp$ (2,77) (raccomandazione di grado B). **In presenza di campioni insufficienti, il laboratorio dovrebbe provvedere a richiedere un secondo campione con volume idoneo (raccomandazione di grado B); se ciò non è possibile, si raccomanda di sostituire al valore dell'analita un commento codificato nel referto** (ad esempio "Analisi non eseguibile per campione insufficiente") (2) (raccomandazione di grado B). Questa raccomandazione assume assoluto rilievo per esami in cui sia essenziale un corretto rapporto tra concentrazione di anticoagulante e sangue, come gli esami emocoagulativi. In questa circostanza, poi-

ché il riempimento inadeguato della provetta altera l'attendibilità dei risultati (75-78), la prassi consigliata è quella di non eseguire le analisi in presenza di riempimento $\pm 10\%$ rispetto al volume nominale della provetta primaria, sostituendo al valore dell'analita un commento codificato nel referto (ad esempio "Analisi non eseguibile per inadeguato riempimento della provetta"). Ciò vale sia per esami emocoagulativi (raccomandazione di grado A) (40,41,79-82), sia emocromocitometrici (41,78,83) (raccomandazione di grado A). In aggiunta alla procedura di definizione del volume minimo per analisi, altre misure atte a ridurre il volume necessario sono l'utilizzo sugli analizzatori di contenitori primari (con eliminazione di quelli secondari), l'uso di provette di ridotto diametro, l'implementazione di analizzatori che richiedano volumi analitici contenuti (2) (raccomandazione di grado C).

- e) Procedura di gestione dei campioni non idonei per presenza di coaguli. La presenza di coaguli all'interno di campioni primari di sangue influenza il risultato degli esami emocromocitometrici ed emocoagulativi a seguito del consumo di piastrine, fattori della coagulazione ed incorporazione di elementi corpuscolati del sangue nei coaguli (40,41,67,78-80,82,84-89). A parte qualche eccezione, la maggior parte dei risultati di analisi eseguite su campioni di siero o plasma inopportuno coagulati non risultano clinicamente modificate (90). La rilevazione dei coaguli può essere possibile sia mediante ispezione visiva del campione (raccomandazione di grado B), sia utilizzando combinazioni di tecniche automatiche di rilevamento dei coaguli (es. sensori di presenza di campione su emocitometri) (raccomandazione di grado A), allarmi strumentali (PLT Clumps o NRBC/PLT

Tabella 3

Esempio di database per la registrazione delle non conformità (NC) relative ai campioni non idonei

ID operatore (1)	Data ed ora (2)	ID campione (3)	Tipologia della NC (4)	Procedura di correzione NC (5)	ID del ricevente la comunicazione (6)
G.L.	26/11/2006; 10:30	45200899 PS	C-COAG	RIC-CAMP	Sig. Paolo Rossi
A.B.	26/11/2006; 10:42	53200612 RIAN	C-CONT	AV-REP	Dr. Giovanni Rossi

(1) Inserire l'identificativo dell'operatore che registra la NC

(2) Inserire data ed ora della rilevazione della NC

(3) Inserire l'identificativo del campione che presenta la NC e del relativo reparto di provenienza

(4) Inserire la tipologia della NC, secondo uno schema prestabilito. Ad esempio:

a) Campione emolitico: C-EM

b) Campione coagulato: C-COAG

c) Campione contaminato: C-CONT

d) Campione insufficiente: C-IS

e) Campione raccolto in contenitore (provetta) inadeguato: C-NI

f) Campione con identificazione dubbia o assente: C-NC

(5) Inserire la procedura attuata per la correzione della NC secondo uno schema prestabilito. Ad esempio:

a) Avvisato reparto: AV-REP

b) Richiesto altro campione (per pazienti ricoverati): RIC-CAMP

c) Richiamato paziente (per pazienti ambulatoriali): RIC-PAZ

d) Inserito specifico commento nel referto: INS-COM

(6) Inserire l'identificativo della persona alla quale è stata riportata la NC

Clumps) che segnalano aumento del rumore di fondo e citogrammi bidimensionali suggestivi di presenza di aggregati piastrinici in presenza o meno di conta piastrinica particolarmente bassa (raccomandazione di grado C). **In presenza di campioni coagulati destinati ad analisi emocoagulative ed emocromocitometriche, gli esami non devono essere eseguiti ed il laboratorio dovrebbe richiedere un secondo campione (raccomandazione di grado A). Se ciò non è possibile, si raccomanda di sostituire al valore dell'analisi un commento codificato nel referto** (ad esempio "Analisi non eseguibile per campione coagulato") **(raccomandazione di grado A).**

- f) Procedura di gestione dei campioni non idonei per problemi di identificazione del paziente. Il CAP e il "2006 Patient Safety Goals" emanato dalla Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations (JCAHO) raccomandano espressamente che tutti i campioni destinati ad esami ematochimici debbano ricevere identificazione positiva al momento del prelievo (raccomandazione di grado A), preferibilmente in presenza di due diversi operatori (raccomandazione di grado B) (86,91). Qualora persistano dubbi legittimi sulla corretta identificazione, sia sulla base di criteri oggettivi (errori palesi d'identificazione, rilevati dal personale del laboratorio al momento del ricevimento del campione) o probabilistici (riscontro di palesi incongruenze nei risultati del campione rispetto alla clinica del paziente o scostamenti ingiustificabili rispetto ai valori precedenti), il laboratorio deve richiedere un altro campione (raccomandazione di grado A). Sulla base delle indicazioni di CAP e JCAHO in virtù delle possibili implicazioni cliniche (92) e medico-legali (60,61), procedure di rietichettatura dei campioni ad opera di personale del laboratorio, personale dell'unità operativa di origine del campione o terzi sono fortemente sconsigliate (raccomandazione di grado D). **Nell'impossibilità di ottenere ulteriori campioni, quelli con problemi di identificazione non devono essere processati, sostituendo ai risultati un commento codificato** (ad esempio "Campione non analizzabile per errori di identificazione") (2) **(raccomandazione di grado A).**
- g) Altre considerazioni. Una considerevole fonte di non

conformità dei campioni biologici deriva dalla variabilità biologica e dal trattamento/trasporto del campione al laboratorio che esegue le determinazioni.

Nell'eccessiva liberalizzazione degli accessi, in alcuni laboratori l'ingresso del paziente ambulatoriale o per necessità di precovero/day hospital è stato ampliato a dismisura, con scarsa attenzione al problema preanalitico. La diagnostica in vitro deve quindi tener conto della variabile dell'alimentazione. L'introduzione di cibi e la relativa digestione determina l'immissione di substrati metabolici in varia forma (soprattutto lipidi) che possono divenire interferenti in chimica clinica, ematologia, coagulazione ed immunochimica (93,94). La definizione dello stato di digiuno prima dell'effettuazione delle analisi deve quindi essere inserita chiaramente nel Manuale di Qualità del laboratorio (raccomandazione di grado A). La definizione dello stato alimentare è un buon indicatore di qualità, oltre ad essere un requisito importante dal punto di vista medico-legale. Qualora non sia possibile eliminare l'interferenza (pazienti con sondino nasogastrico, enterogastrostomia percutanea), in coincidenza di particolare urgenza/emergenza clinica, deve essere contattato il personale sanitario responsabile del paziente, cui va comunicata tempestivamente la situazione.

A causa del graduale decentramento dei punti di prelievo, le modalità di conservazione e trasporto dei campioni biologici al laboratorio rappresentano una criticità che il personale deve conoscere. Al momento, l'obiettivo di questo documento trascende l'emanazione di indicazioni o raccomandazioni definitive sulla gestione di questo complesso problema, che sarà definito in dettaglio nell'ambito delle prossime attività del GdS. Nondimeno, un possibile suggerimento preliminare per gli utilizzatori è che ciascun laboratorio, in rapporto alla strumentazione analitica, stabilisca per tutti i parametri (soprattutto quelli ematologici), il tempo massimo che può intercorrere dal prelievo del campione all'analisi, anche in relazione alla temperatura di conservazione, e referti conseguentemente solo i parametri per i quali c'è garanzia di attendibilità.

APPENDICE

Sintesi delle raccomandazioni contenute nel documento

Raccomandazione	Grado
[1] Educazione, formazione e responsabilizzazione del personale per ridurre gli errori della fase preanalitica	A
[2] Adozione di sistemi oggettivi e standardizzati per la rilevazione delle non conformità relative a campioni non idonei	A
[3] Procedura sistematica di rilevazione e monitoraggio delle non conformità relative ai campioni non idonei	A
[4] Gestione delle non conformità relative ai campioni non idonei	
a) Documentazione delle interferenze	
i) Natura delle non conformità nei campioni e procedura utilizzata per identificarle	A
ii) Tipologia delle analisi influenzate dalla presenza di una specifica interferenza	A
iii) Limiti d'interferenza oltre i quali l'analisi non è attendibile sulla base di:	B

Bias interferente	C
Differenza critica o "reference change value"	B
iv) Procedura operativa adottata per la gestione della non conformità	A
b) Comunicazione tempestiva della non conformità al personale responsabile del paziente	A
c) Gestione dei campioni non idonei per presenza di interferenti	
i) Esecuzione e comunicazione delle analisi per cui non è descritta interferenza; non esecuzione né comunicazione di risultati di analisi per cui non sia disponibile una tecnica o un metodo per eliminare l'interferenza; richiesta di un secondo campione; sostituzione del valore dell'analita con un commento codificato in ragione della natura dell'interferente	B
(Per campioni emolitici destinati ad esami emocoagulativi)	A
ii) Esecuzione e comunicazione di tutte le analisi del campione; correzione quelle influenzate all'interferenza mediante specifiche formule matematiche, con aggiunta di un commento specifico in accompagnamento al risultato	D
iii) Esecuzione e comunicazione di tutte le analisi del campione, correggendo quelle influenzate all'interferenza mediante specifiche formule matematiche, senza aggiunta di un commento specifico in accompagnamento al risultato	E
d) Gestione dei campioni non idonei per volume insufficiente	
i) Descrizione specifica, nell'ambito delle procedure operative, del volume minimo richiesto a completare l'analisi e la prassi da seguire per gestire questo specifico problema	A
ii) In campioni non destinati ad esami emocromocitometrici ed emocoagulativi, richiesta di un secondo campione con volume idoneo; se ciò non è possibile, si raccomanda di sostituire al valore dell'analita un commento specifico	B
iii) In campioni destinati ad esami emocromocitometrici ed emocoagulativi con riempimento $\pm 10\%$ rispetto al volume nominale della provetta primaria, le analisi non devono essere eseguite, sostituendo al valore dell'analita un commento specifico	A
e) Gestione dei campioni non idonei per presenza di coaguli	
i) In campioni destinati ad esami emocromocitometrici ed emocoagulativi, non esecuzione delle analisi, richiesta di un secondo campione o sostituzione al valore dell'analita un commento specifico	A
f) Gestione dei campioni non idonei per problemi di identificazione del paziente	
i) Richiesta di un secondo campione ed eventuale sostituzione del valore degli analiti con un commento specifico	A

BIBLIOGRAFIA

- Fink A, Kosecoff J, Chassin M, Brook RH. Consensus methods: characteristics and guidelines for use. *Am J Public Health* 1984;74:979-83.
- Guder WG, Fonseca-Wollheim FD, Heil W, et al. The haemolytic, icteric and lipemic sample. Recommendations regarding their recognition and prevention of clinically relevant interferences. *Lab Med* 2000;24:357-64.
- Programma nazionale per le linee guida. Come produrre, diffondere e aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica. Manuale metodologico. Istituto Superiore di Sanità, Maggio 2002. http://www.pnlg.it/doc/Manuale_PNLG.pdf.
- Plebani M. Charting the course of medical laboratories in a changing environment. *Clin Chim Acta* 2002;319:87-100.
- Laposata ME, Laposata M, Van Cott EM, et al. 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.
- Westgard JO, Darcy T. The truth about quality: medical usefulness and analytical reliability of laboratory tests. *Clin Chim Acta* 2004;346:3-11.
- Plebani M. The future of clinical laboratories: more testing or knowledge services? *Clin Chem Lab Med* 2005;43:893-6.
- Guidi GC, Lippi G, Solero GP, Poli G, Plebani M. Managing transferability of laboratory data. *Clin Chim Acta* 2006;374:57-62.
- Regan M, Forsman R. The impact of the laboratory on disease management. *Dis Manag* 2006;9:122-30.
- ISO/WD TR 22367 Technical report: Medical laboratories - Reduction of error through risk management and continual improvement.
- German Society for Clinical Chemistry and the German Society for Laboratory Medicine. The quality of diagnostic samples. Recommendations of the working group on preanalytical variables of the German Society for Clinical Chemistry and the German Society for Laboratory Medicine. Darmstadt, Germany: GIT, 2000.
- Narayanan S, Guder WG. Preanalytical variables and their influence on the quality of laboratory results. *eJIFCC* vol 13 no1. Available at: <http://www.ifcc.org/ejifcc/vol13no1/1301200107.htm>.
- Kalra J. Medical errors: impact on clinical laboratories and other critical areas. *Clin Biochem* 2004;37:1052-62.
- Plebani M, Ceriotti F, Messeri G, et al. Laboratory network of excellence: enhancing patient safety and service effectiveness. *Clin Chem Lab Med* 2006;44:150-60.
- Foubister V. Bench press: the technologist/technicians shortfall is putting the squeeze on laboratories nationwide. *CAP Today* 2000:84.
- Nutting PA, Main DS, Fischer PM, et al. Problems in laboratory testing in primary care. *JAMA* 1996;275:638.
- American Society for Clinical Pathology. Quality laboratory practice and its role in patient safety: The American Society for Clinical Pathology Policy Statement (Policy

- Number 06-01). Available at: <http://www.medscape.com/viewarticle/546192>.
18. Plebani M, Carraro P. Mistakes in a stat laboratory: types and frequency. *Clin Chem* 1997;43:1348-51.
 19. Wiwanitkit V. Types and frequency of preanalytical mistakes in the first Thai ISO 9002:1994 certified clinical laboratory, a 6-month monitoring. *BMC Clin Pathol* 2001;1:5.
 20. Bonini P, Plebani M, Ceriotti F, Rubboli F. Errors in laboratory medicine. *Clin Chem* 2002;48:691-8.
 21. Valenstein PN, Sirota RL. Identification errors in pathology and laboratory medicine. *Clin Lab Med* 2004;24:979-96.
 22. Dale JC, Novis DA. Outpatient phlebotomy success and reasons for specimen rejection. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126:416-9.
 23. Hollensead SC, Lockwood WB, Elin RJ. Errors in pathology and laboratory medicine: consequences and prevention. *J Surg Oncol* 2004;88:161-81.
 24. Howanitz PJ. Errors in laboratory medicine: practical lessons to improve patient safety. *Arch Pathol Lab Med* 2005;129:1252-61.
 25. Lippi G, Guidi GC, Mattiuzzi C, Plebani M. Preanalytical variability: the dark side of the moon in laboratory testing. *Clin Chem Lab Med* 2006;44:358-65.
 26. Plebani M. Errors in clinical laboratories or errors in laboratory medicine? *Clin Chem Lab Med* 2006;44:750-9.
 27. Siddiqui S. Laboratory errors as judged by test request slips and test reports. *J Coll Physicians Surg Pak* 2006;16:136-8.
 28. Wagar EA, Tamashiro L, Yasin B, Hilborne L, Bruckner DA. Patient safety in the clinical laboratory. A longitudinal analysis of specimen identification errors. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130:1662-8.
 29. 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.
 30. Lippi G, Bassi A, Brocco G, et al. Preanalytic error tracking in a laboratory medicine department: results of a 1-year experience. *Clin Chem* 2006;52:1442-3.
 31. Lippi G, Montagnana M, Giavarina D. National survey on the pre-analytical variability in a representative cohort of Italian laboratories. *Clin Chem Lab Med* 2006;44:1491-4.
 32. EN ISO 15189:2003 Medical laboratories - Particular requirements for quality and competence. Available at: www.iso.org.
 33. Clinical Pathology Accreditation (UK) Ltd. Standards for the medical laboratory. 2003.
 34. Jansen RTP, Blaton V, Burnett D, et al. European Communities Confederation of Clinical Chemistry: Essential criteria for quality systems of medical laboratories. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1997;35:123-32.
 35. Hyltoft-Petersen P, Fraser CG, Kallner A, Kenny D. Strategies to set global analytical quality specifications in laboratory medicine. *Scand J Clin Lab Invest* 1999;59:475-585.
 36. Wood WG. The preanalytical phase - Can the requirements of the DIN-EN-ISO 15189 be met practically for all laboratories? A view of the "German situation". *Clin Lab* 2005;51:665-71.
 37. Waldenstrom J. Editorial. *eJIFCC* 13: 1301200101. Available at: <http://www.ifcc.org/ejifcc/vol13no1/1301200101.htm>.
 38. Guidi GC, Lippi G. Formazione in medicina di laboratorio. *Biochim Clin* 2007;31:127-30.
 39. National Committee for Clinical Laboratory Standards Approved Standard H3-A4: Procedure for collection of diagnostic blood specimens by venipuncture. NCCLS, Wayne, PA, 1998.
 40. Clinical and Laboratory Standards Institute. Collection, transport, and processing of blood specimens for coagulation testing and general performance of coagulation assays. Approved guideline H21-A4, 3rd ed. Wayne, PA: National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2003.
 41. Clinical and Laboratory Standards Institute. Evacuated tubes and additives for blood specimen collection. Approved standard H1-A5, 5th ed. Wayne, PA: National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2003.
 42. World Health Organization. Use of anticoagulants in diagnostic laboratory: stability of blood, plasma and serum samples. Geneva: WHO, 2002 (WHO/DIL/LAB 99).
 43. Single-use containers for human venous blood specimen collection. DIN ISO 6710 ID (2003). Available at: www.iso.org.
 44. King Strasinger S, Schaub Di Lorenzo M. The phlebotomy workbook. 2nd ed. Philadelphia: FA Davis Company, 2003.
 45. Clinical and Laboratory Standards Institute. Laboratory Automation: Approved Standard. NCCLS document AUTO1-A; AUTO2-A; AUTO3-A; AUTO4-A; AUTO5-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2000.
 46. Reason J. Human error: models and management. *Br Med J* 2000;320:768-70.
 47. Fuentes-Arderiu X, Fraser CG. Analytical goals for interference. *Ann Clin Biochem* 1991;28:393-5.
 48. Clinical and Laboratory Standards Institute. Interference testing in clinical chemistry; approved guideline - Second edition. CLSI document EP7-A2 (ISBN 1-56238-584-4). Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2005.
 49. Grafmeyer D, Bondon M, Manchon M, Levillain P. The influence of bilirubin, haemolysis and turbidity on 20 analytical tests performed on automatic analysers. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1995;33:31-52.
 50. Vermeer HJ, Thomassen E, de Jonge N. Automated processing of serum indices used for interference detection by the laboratory information system. *Clin Chem* 2005;51:244-7.
 51. Steen G, Vermeer HJ, Naus AJ, Goevaerts B, Agricola PT, Schoenmakers CH. Multicenter evaluation of the interference of hemoglobin, bilirubin and lipids on Synchron LX-20 assays. *Clin Chem Lab Med* 2006;44:413-9.
 52. Westgard QC. Desirable specifications for total error, imprecision, and bias, derived from biologic variation. Available at: <http://www.westgard.com/biodatabase1.htm>
 53. Fraser GC. Biological variation: from principles to practice. Washington DC: AACC Press 2001.
 54. Direttiva 98/79/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 27 ottobre 1998 relativa ai dispositivi medico-diagnostici in vitro. *Gazzetta Ufficiale Europea* 7.12.1998 L311.
 55. Ismail A, Shingler W, Seneviratne J, Burrows G. In vitro and in vivo hemolysis and potassium measurement. *Br Med J* 2005;330:949.
 56. Dimeski G, Clague AE, Hickman PE. Correction and reporting of potassium results in haemolysed samples. *Ann Clin Biochem* 2005;42:119-23.
 57. Lippi G, Salvagno GL, Montagnana M, Brocco G, Guidi GC. Influence of hemolysis on routine clinical chemistry testing. *Clin Chem Lab Med* 2006;44:311-6.
 58. Lippi G, Montagnana M, Salvagno GL, Guidi GC. Interference of blood cell lysis on routine coagulation testing. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130:181-4.
 59. Baer DM, Ernst DJ, Willeford SI. Investigating elevated potassium values. *MLO Med Lab Obs* 2006;24:31.
 60. Harty-Golder B. When irreplaceable specimens are inadequate. *MLO Med Lab Obs* 2004;36:36.
 61. Harty-Golder B. Legal dangers of testing unacceptable

- specimens. *MLO Med Lab Obs* 2004;36:43.
62. Jay D, Provasek D. Characterization and mathematical correction of hemolysis interference in selected Hitachi 717 assays. *Clin Chem* 1993;39:1804-10.
 63. Owens H, Siparsky G, Bajaj L, C Hampers L. Correction of factitious hyperkalemia in hemolyzed specimens. *Am J Emerg Med* 2005;23:872-5.
 64. Glick MR, Pieper J, Ryder KW. Interference-reduced methodologies for Boehringer Mannheim/Hitachi analyzers: Validation using recombinant haemoglobin blood substitute product. *Clin Chem* 1998;44(suppl):A140.
 65. Sonntag O. Haemolysis as an interference factor in clinical chemistry. *J Clin Chem Clin Biochem* 1986;24:127-39.
 66. Glick MR, Ryder KW, Glick SJ. *Interferographs. Evaluation.* 2nd ed. Indianapolis: Sciences Inc. 1991.
 67. Taylor LJ. Laboratory management of the bleeding patient. *Clin Lab Sci* 2003;16:111-4.
 68. Artiss JD, Zak B. Problems with measurements caused by high concentrations of serum lipids. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1987;25:19-41.
 69. Cobbaert C, Tricarica A. Different effects of Intralipid and triacylglycerol rich lipoproteins on Kodak Ektachem serum cholesterol determination. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1993;31:107-9.
 70. da Fonseca-Wollheim F. Ultrafiltrate analysis confirms the specificity of the selected method for plasma ammonia determination. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1992;30:15-9.
 71. Roß RS, Paar D. Analytisch und klinisch relevante Interferenzen in der Gerinnungsanalytik am Beispiel des MDA 180. *J Lab Med* 1998;22:90-4.
 72. Spain MA, Wu AHB. Bilirubin interference with determination of uric acid, cholesterol, and triglycerides in commercial peroxidase-coupled assays. *Clin Chem* 1986;32:518-21.
 73. Külpmann WR. Determination of electrolytes in serum and serum water. *Wiener Klin Wschr* 1992; Suppl: 34-8.
 74. The quality of diagnostic samples. Available at: <http://www.diagnosticsample.com/introduction-text.php?id=11&lang=en>.
 75. Reneke J, Etzell J, Leslie S, Ng VL, Gottfried EL. Prolonged prothrombin time and activated partial thromboplastin time due to underfilled specimen tubes with 109 mmol/L (3.2%) citrate anticoagulant. *Am J Clin Pathol* 1998;109:754-7.
 76. Adcock DM, Kressin DC, Marlar RA. Minimum specimen volume requirements for routine coagulation testing: dependence of citrate concentration. *Am J Clin Pathol* 1998;109:595-9.
 77. Chuang J, Sadler MA, Witt DM. Impact of evacuated collection tube fill volume and mixing on routine coagulation testing using 2.5-ml (pediatric) tubes. *Chest* 2004;126:1262-6.
 78. Narayanan S. Preanalytical issues in hematology. *J Lab Med* 2003;27:243-8.
 79. Walker ID. Blood collection and sample preparation: Pre-analytic variation. In: Jespersen J, Bertine RM, Haverkate F, eds. *Laboratory techniques in thrombosis. A manual.* 2nd edition of the ECAT assay procedures. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers 1992;21-8.
 80. Polack B, Schved JF, Boneu B, Groupe d'Etude sur l'Hemostase et la Thrombose (GEHT). Preanalytical recommendations of the Groupe d'Etude sur l'Hemostase et la Thrombose (GEHT) for venous blood testing in hemostasis laboratories. *Haemostasis* 2001;31:61-8.
 81. Lippi G, Franchini M, Montagnana M, et al. Quality and reliability of routine coagulation testing: can we trust that sample? *Blood Coagul Fibrinolysis* 2006;17:513-9.
 82. Bates SM, Weitz JI. Coagulation assays. *Circulation* 2005;112:53-60.
 83. Sarig G, Albersheim B, Stam T, Beck R, Lanir N. Quality management in hematology laboratory improved pre-analytical variables. *Accredit Qual Assur* 2003;8:267-71.
 84. Arkin CF. Collection, handling, storage of coagulation specimens. *Advance/Lab* 2002;11:33-8.
 85. Tatsumi N, Miwa S, Lewis SM. Specimen collection, storage, and transmission to the laboratory for hematological tests. *Int J Hematol* 2002;75:261-8.
 86. College of American Pathologists. Laboratory Accreditation Program. Hematology - coagulation checklist. 2006. Available at: http://www.cap.org/apps/docs/laboratory_accreditation/checklists/hematology_coagulation_april2006.pdf.
 87. Jones BA, Meier F, Howanitz PJ. Complete blood count specimen acceptability: a College of American Pathologists Q-Probes study of 703 laboratories. *Arch Pathol Lab Med* 1995;119:203-8.
 88. Prabhu S, Kazarian T, Hakobyan N, Jabbar A, Dunham T, Valentino LA. Needles and needleless devices for infusion of anti-haemophilic factor concentrate: impact on protein structure and function. *Haemophilia* 2006;12:58-61.
 89. Eschwege V, Trillard M, Robert A. Overestimation of plasma level of factor V coagulant activity due to unrecognised preanalytical coagulation. *Thromb Haemost* 2004;91:827-8.
 90. Zweig MH, Glickman J, Csako G. Analytical interference caused by incompletely clotted serum specimens. *Clin Chem* 1994;40:2325-6.
 91. Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organization. 2007 Laboratory Services National Patient Safety Goals. Available at: http://www.jointcommission.org/PatientSafety/NationalPatientSafetyGoals/07_lab_npsgs.htm.
 92. College of American Pathologists; Valenstein PN, Raab SS, Walsh MK. Identification errors involving clinical laboratories: a College of American Pathologists Q-Probes study of patient and specimen identification errors at 120 institutions. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130:1106-13.
 93. Cantero M, Conejo JR, Jimenez A. Interference from lipemia in cell count by hematology analyzers. *Clin Chem* 1996;42:987-8.
 94. Leppanen E, Dugue B. When to collect blood specimens: midmorning vs fasting samples. *Clin Chem* 1998;44:2537-42.