

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

Davide Farci Santarcangeli¹, Marzia Careno², Maria Loredana Frassanito³, Davide Giavarina⁴, Giuseppe Lippi⁵, Annalisa Modenese⁶, Benedetto Morelli⁷, Ernesto Trabuo⁸, Roberto Vettori⁹, Graziella Bonetti¹⁰ per il Gruppo di Studio SIBioC sulla Variabilità Extra-Analitica del Dato di Laboratorio

¹Servizio di Medicina di Laboratorio, IRCCS MultiMedica, Milano

²Servizio di Medicina di Laboratorio, Ospedale Bolognini di Seriate, ASST Bergamo Est

³Laboratorio Analisi Lifebrain, Guidonia, Roma

⁴Medicina di Laboratorio, Ospedale San Bortolo, AULSS 8 Berica, Vicenza

⁵Sezione di Biochimica Clinica, Università degli Studi di Verona, Verona

⁶Laboratorio Analisi, Istituto Clinico Città Studi - Milano

⁷Laboratorio Analisi Synlab, Castenedolo, Brescia

⁸Laboratorio Analisi, Ospedale San Bortolo, AULSS 8 Berica, Vicenza

⁹Laboratorio Analisi, Centro di Riferimento Oncologico di Aviano, Pordenone

¹⁰Laboratorio Analisi, Ospedale di Esine, ASST Valcamonica

ABSTRACT

Recommendations for the detection and management of unsuitable samples in clinical laboratories.

A large body of evidence supports that quality improvement efforts tailored to the analytical phase only, are less likely to generate further clinical and economical progresses. Actually, most diagnostic errors made within the laboratory diagnostics emerge in the extra-analytical domains of testing, especially within the preanalytical phase. It is now clear that the underlying causes are most frequently due to system errors or to the implementation of poorly standardized procedures for collection, handling, transportation, preparation and storage of biospecimens. Some of these problems could generate a number of issues related to the quality of clinical samples, ending up with the reception by the laboratory of unsuitable samples. The identification and the management of unsuitable samples represent thus unavoidable practices in clinical laboratories to guarantee the quality of test results throughout the total testing process. Due to the ongoing evolution of the in vitro diagnostic market and the availability of new evidence, this paper provides a revision of the national recommendations issued by the Italian Society of Clinical Biochemistry and Clinical Molecular Biology in 2007 for detection and practical management of unsuitable specimens in clinical laboratories.

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 sostanziali progressi nella qualità dei risultati di laboratorio. Poiché la maggior parte degli errori scaturisce dalle fasi extra-analitiche del processo diagnostico (soprattutto nella fase preanalitica), il gruppo di studio "Variabilità Extra-Analitica del Dato di

Laboratorio" (GdS-VEA) di SIBioC ha ritenuto opportuno predisporre un intervento atto a limitare le incertezze in quest'ambito, con lo scopo di uniformare e armonizzare contestualmente i comportamenti dei differenti servizi di medicina di laboratorio nazionali.

Il GdS-VEA già nel 2007 aveva prodotto una prima raccomandazione sulla gestione delle Non Conformità (NC) relative ai campioni non idonei (1). A distanza di oltre 10 anni, il GdS propone una revisione e un aggiornamento di tali raccomandazioni, definite sempre attraverso il metodo delle conferenze di consenso.

Corrispondenza a: Davide Farci Santarcangeli, E-mail davide.santarcangeli@gmail.com

Ricevuto: 07.10.2019

Accettato: 19.11.2019

Pubblicato on-line: 20.01.2020

DOI: 10.19186/BC_2020.009

Questo approccio, originariamente ideato dal National Institute of Health (NIH), consta nella stesura di raccomandazioni da parte di un gruppo di esperti che, in seguito a una conferenza di consenso, sintetizzano le conoscenze scientifiche su uno specifico argomento (2, 3).

L'analisi critica della letteratura, condotta preliminarmente dal comitato promotore, consente il confronto tra prove disponibili e pareri o relazioni degli esperti. La scelta è in linea con le indicazioni dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) (4), che prevedono di utilizzare questo approccio per la stesura di raccomandazioni quando il tema da trattare sia limitato e possa essere suddiviso in pochi quesiti principali o sia controverso (per esempio non siano disponibili linee-guida o raccomandazioni di consenso definitive, in ambito sia nazionale sia internazionale, al momento dell'emanazione del documento).

Sulla fase preanalitica, a parte qualche raccomandazione nazionale, come le raccomandazioni dalla German Society for Clinical Chemistry and the German Society for Laboratory Medicine (5), le uniche raccomandazioni rilevanti sul tema sono quelle prodotte dal Working Group for Preanalytical Phase (WG-PRE) di EFLM e dal Latin American Working Group for Preanalytical Phase (WG-PRE-LATAM) di Latin America Confederation of Clinical Biochemistry (COLABIOCLI) per il prelievo venoso, elemento della fase preanalitica determinante per molti aspetti dell'accettabilità del campione biologico. Di questa raccomandazione è disponibile la traduzione italiana (6-8).

In attesa che sia reso disponibile un ulteriore sistema unificato e condiviso, in accordo con il Programma Nazionale per le Linee Guida (9), le raccomandazioni sono al momento 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 a E) (Tabella 1).

Lo scopo del presente documento è fornire

indicazioni in merito alla rilevazione e alla modalità di gestione di campioni non idonei da parte dei laboratori clinici. Verranno trattate principalmente le problematiche relative alla idoneità dei campioni da prelievo venoso. Per quanto concerne il trasporto dei campioni biologici, si rimanda al recente documento FISMeLab (10). Non fa parte del documento la discussione sull'idoneità di campioni destinati a esami microbiologici, o eseguiti su urine o liquidi cavitari o destinati a strumenti di tipo Point of Care (POC).

PREMESSA

I servizi di medicina di laboratorio producono sostanziali informazioni in molti ambiti del percorso di cura (screening, prevenzione, diagnosi, trattamenti personalizzati, monitoraggio). Il costante aumento dell'importanza del ruolo del laboratorio clinico nelle decisioni mediche impone una specifica attenzione alla qualità e alla sicurezza dei dati prodotti (11-16).

Secondo la definizione corrente, accettata anche dalla International Organization for Standardization (ISO), è definito come errore di laboratorio "ogni difetto dalla prescrizione dell'esame, alla sua refertazione, all'appropriata interpretazione e reazione" (17). Interventi diagnostici o terapeutici inopportuni, imputabili a errori nell'ambito della diagnostica di laboratorio, influenzano sostanzialmente la prognosi dei pazienti e contribuiscono a dissipare risorse umane ed economiche (5, 18-24).

Numerosi articoli e studi hanno dimostrato come la fase preanalitica e la fase postanalitica siano maggiormente suscettibili di errore rispetto alla fase analitica (25-27), soprattutto in situazioni caratterizzate da un basso livello di standardizzazione e automazione. Errori nella fase preanalitica possono incidere fino al 60-70% del totale e possono associarsi a gravi conseguenze cliniche, economiche e legali, del tutto analoghe a quelle conseguenti agli errori analitici (25-38).

Tabella 1

Definizione della forza delle raccomandazioni, in accordo con le indicazioni dell'Istituto Superiore di Sanità (9).

Grado	Definizione
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 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 intervento.
D	L'esecuzione della procedura non è raccomandata.
E	Si sconsiglia vivamente l'esecuzione della procedura.

Le cause più frequenti di NC della fase preanalitica coinvolgono campioni inadeguati per qualità (emolizzati, coagulati, contaminati, non adeguatamente miscelati, raccolti in contenitori inappropriati), quantità (volume, in particolare per gli esami emocoagulativi per l'inadeguato rapporto sangue/anticoagulante) o identificazione (19,20,24-38). Le principali tipologie di campioni non idonei sono elencate in Tabella 2. La

Tabella 3 è ricavata dal Modello di Indicatori di Qualità proposto dal Working Group "Laboratory Errors and Patient Safety" (WG-LEPS) di IFCC (39, 40). In conformità a quanto richiesto dalla norma ISO 15189:2012 (41) questi sono espressamente concepiti per i laboratori clinici e contemplano il controllo e il monitoraggio della fase preanalitica e delle relative NC, nell'ambito dei requisiti essenziali di qualità (42-43).

Tabella 2

Principali tipologie di campioni non idonei.

Natura della non idoneità	Definizione
Campione con errata identificazione del paziente	Assenza di informazioni che permettano l'indubitabile e sicura identificazione del paziente.
Campione lipemico	Presenza di torbidità causata da una elevata concentrazione di lipoproteine visibile a occhio nudo o quantificabile a 660/700 nm e corrispondente solitamente a 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	Presenza di bilirubina totale >2,5 mg/dL (42,7 µmol/L). La valutazione mediante la 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 quindi prevalentemente a esami di emocitometria e coagulazione (il sospetto può essere generato da un valore incongruo di piastrine, associato ad allarmi strumentali e citogrammi caratteristici).
Campione emolizzato	Presenza di concentrazioni di emoglobina libera nel siero o nel plasma >0,3 g/L (18,8 mmol/L) e visibile nel campione dopo centrifugazione.
Campione insufficiente	Questa tipologia di errore può essere classificata in ulteriori categorie: "Quantità di campione inferiore alle specifiche richieste". In questo caso l'errore di raccolta è indipendente dalla possibilità di eseguire l'esame. Il problema va comunque evidenziato e risolto (azione preventiva). "Quantità di campione non idoneo all'esecuzione dell'esame richiesto". In questo caso l'errore di raccolta impedisce l'esecuzione dell'esame con una ricaduta sul paziente (azione correttiva). Gli indicatori di qualità proposti dal WG-LEPS dell'IFCC raccolgono i dati seguendo la prima categoria. Per una più facile analisi delle cause di errore, è stato tuttavia introdotto anche l'indicatore "Campione con inappropriato rapporto del volume sangue-anticoagulante".
Campione contaminato	Presenza di sostanze e/o materiali non previsti quali il liquido di infusione (ad esempio: soluzione fisiologica o glucosata), droghe e/o farmaci, anticoagulanti (EDTA, citrato, eparina), liquidi da nutrizione parenterale.
Campione con errata conservazione	Condizioni di trasporto e conservazione del campione non conformi ai criteri definiti.

Tabella 3

Motivi di possibile non accettabilità dei campioni, in relazione agli esami richiesti.

Errori di identificazione

- Campioni pervenuti senza modulo di accompagnamento debitamente compilato quando necessario (per esempio con l'indicazione del sospetto diagnostico in caso di esame chimico-fisico del liquor)
- Campioni pervenuti con richieste incomplete o senza richieste
- Campioni non etichettati, con etichetta illeggibile, etichettati in modo errato

Errori di richiesta dell'esame

- Mancanza del quesito clinico
- Esami non congruenti con il quesito clinico

Errori di trascrizione

- Richiesta di esami errati (errore di compilazione)
- Richiesta con esami mancanti
- Richieste con esami ridondanti o non necessari

Richieste non comprensibili o incomplete

- Richieste non comprensibili

Campione raccolto in contenitore errato

- Matrice non corretta (ad esempio siero/plasma)
- Provetta o contenitore errato rispetto all'esame richiesto

Errato riempimento

- Volume insufficiente di campione
- Errato rapporto campione/anticoagulante

Problemi di trasporto e conservazione

- Campioni non ricevuti
- Campioni non appropriatamente conservati prima dell'analisi
- Campioni danneggiati durante il trasporto
- Campioni trasportati a temperature non idonee
- Campioni con un tempo di trasporto eccessivo

Contaminazione

- Campioni contaminati

Campioni emolizzati

- Campioni con una concentrazione di emoglobina libera $>0,3$ g/L (18,8 mmol/L)

Campioni coagulati

- Campioni di sangue con anticoagulante con evidenza di macro o microcoaguli

Campioni lipemici

- Campioni con torbidità evidente

Campioni itterici

- Campioni con bilirubina $>2,5$ mg/dL (42,7 μ mol/L)

Campione non idoneo per tempo di raccolta inappropriato e/o per errata preparazione del paziente

- Errato momento del prelievo per esami influenzati dal ritmo circadiano
- Preparazione non idonea del paziente prima del prelievo (ad esempio non a digiuno, assunzione di farmaci)

Tabella 3
Continua

Campioni a rischio biologico per gli operatori

- Contenitore/provetta/vetrino rotti
- Contenitore/provetta visibilmente contaminata esternamente da sangue o fluidi biologici
- Documenti di accompagnamento contaminati da materiale biologico
- Siringhe di campionamento (ad esempio per emogasanalisi) con ago ancora inserito

RACCOMANDAZIONI

Poste queste premesse, le seguenti raccomandazioni elaborate dal GdS-VEA hanno lo scopo di definire, promuovere, standardizzare e armonizzare la rilevazione e la gestione delle NC relative ai campioni non idonei nei laboratori clinici.

Educazione, formazione e responsabilizzazione del personale per ridurre gli errori nella fase preanalitica

L'educazione, la formazione e la responsabilizzazione di tutte le figure professionali coinvolte nel prelievo, trasporto e conservazione di campioni biologici è essenziale, poiché la consapevolezza che lo svolgimento di procedure non idonee possa generare gravi conseguenze cliniche, organizzative ed economiche rende meno vulnerabile il processo. Questo iter di educazione, formazione e responsabilizzazione del personale dovrebbe iniziare dagli studi universitari di tutte le professioni sanitarie, e svilupparsi in seguito durante la specializzazione, utilizzando anche lo strumento della formazione continua per il personale impiegato (44,45).

Al fine di una riduzione degli errori nella fase preanalitica i processi di certificazione ISO 9001 e di accreditamento ISO 15189, nonché i vari accreditamenti istituzionali regionali e le raccomandazioni e linee-guida disponibili sulle modalità per un corretto prelievo venoso (6-8,46) indicano come il coinvolgimento e la formazione del personale si realizzino mediante la diffusione di raccomandazioni, linee guida e documenti di consenso (2-4,9) (raccomandazione di grado A), riunioni interdipartimentali (raccomandazione di grado A) o seminari specifici (raccomandazione di grado A) 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 ai servizi di Medicina di Laboratorio (raccomandazione di grado A). Il Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) e l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) 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 delle strutture di pertinenza (47-49); questi possono anche essere mutuati da altre esperienze (50).

I documenti del CLSI non solo definiscono le modalità idonee di raccolta e gestione del campione, ma producono anche chiari riferimenti alla organizzazione e all'automazione della fase preanalitica (51-57).

Adozione di sistemi oggettivi e standardizzati per la rilevazione delle non conformità relative a campioni non idonei

Poiché, secondo il modello di Reason, la vulnerabilità di un sistema di difesa dagli errori dipende dal numero delle barriere difensive e dalla loro diversificazione (58), è auspicabile attuare misure idonee a limitare i rischi nel processo, evitando, se e quando possibile, l'evenienza e il ripetersi di incidenti. L'identificazione e il monitoraggio dei campioni non idonei è agevolato dalla moderna strumentazione di laboratorio che si avvale di moduli di strumentazione preanalitica e di analizzatori in grado di quantificare automaticamente gli indici del campione indicativi di interferenza da emolisi, lipemia, iperbilirubinemia, così come campioni coagulati e insufficienti (59-71). Sfortunatamente la disponibilità di questi strumenti non è omogenea né uniformemente diffusa in tutti i settori diagnostici (per esempio nell'ambito emocoagulativo) del laboratorio; ciononostante, ove disponibile, 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 (69) e consentendo un confronto più standardizzato tra diverse realtà (raccomandazione di grado A).

Procedura sistematica di rilevazione e monitoraggio delle non conformità relative ai campioni non idonei

La refertazione di risultati ottenuti su campioni non idonei può generare gravi conseguenze cliniche, economiche e organizzative. E' inoltre descritta una discreta eterogeneità nella prevalenza delle diverse NC nei campioni biologici, imputabile alla differente interpretazione del concetto medesimo, alle metodologie d'indagine e alla organizzazione delle diverse strutture sanitarie. E' auspicabile l'adozione di una procedura

standardizzata di sistematica identificazione e registrazione delle NC relative ai campioni non idonei in laboratorio, sia per esami processati in urgenza, sia in regime ordinario.

Ogni laboratorio deve definire Indicatori di Qualità (QIs), in relazione a tutte le fasi critiche dell'intero processo d'esame (fase pre, intra e postanalitica), per monitorare e valutare le proprie prestazioni. L'uso di QIs, consensualmente validati, permette l'efficace identificazione e riduzione del rischio di errore (39-41,69). La raccolta dei dati deve rispondere a criteri di standardizzazione (stessi criteri e modalità di raccolta, indipendentemente dall'operatore) e sistematicità (garantire la conformità ai criteri e alle modalità operative, nel tempo).

La creazione di un database per la raccolta dei dati è altamente auspicabile; esso deve consentire di:

- identificare l'epidemiologia dell'errore (frequenza e natura);
- stabilire la causa degli errori intercettati (errore di sistema o errore umano) e le conseguenze (rischio clinico);
- adottare strategie per la prevenzione dell'errore;
- pianificare corsi di formazione, istruzioni operative, educazione sul campo;
- identificare i gradi di responsabilità.

Il database dovrebbe pertanto contenere tutti i seguenti dati (raccomandazione di grado A) (Tabella 4):

- la registrazione dell'operatore che identifica la NC;
- la registrazione della data e ora di accertamento della NC;
- la registrazione dell'identificativo del campione non idoneo (codice campione) e della provenienza (reparto interno od ambulatorio);
- la registrazione della tipologia della NC sulla base di codici prestabiliti a priori (auspicabilmente in linea con gli QIs dell'IFCC WG-LEPS);
- la registrazione della procedura attuata per correggere la NC, auspicabilmente mediante codici prestabiliti a priori;
- se si sia proceduto a informare il reparto o l'utente in caso di paziente ambulatoriale;
- la registrazione dell'identificativo della persona cui è stata notificata la NC;
- l'inserimento di commenti codificati, secondo uno schema prestabilito, consente una omogenea raccolta di informazioni da parte di tutto il personale coinvolto, una più semplice archiviazione delle NC, un confronto longitudinale (nello stesso laboratorio) e trasversale (tra diversi laboratori).

Per la valutazione del rischio si suggerisce, ove possibile, l'implementazione di una analisi "Failure Mode, Effects and Criticality Analysis" (FMECA) per i processi più significativi dove si riscontrano maggiori NC (70).

Inoltre si consiglia di identificare i tipi di NC e ricondurle ad una classificazione rigida di errori di sistema (system errors) o errori riconducibili a un fattore umano (cognitive errors) (71).

La parte più complessa nell'affrontare il problema delle NC relative ai campioni non idonei è la loro gestione. L'analisi della realtà sul territorio nazionale evidenzia che i diversi servizi di Medicina di Laboratorio adottano politiche eterogenee, anche nell'ambito di aree geografiche omogenee (72).

Tutto ciò si riflette in un'armonizzazione inaccettabile in quest'ambito, che può generare considerevoli perplessità soprattutto negli utenti. Si rende quindi necessario adottare una politica comune, volta a uniformare i comportamenti. Premesso che la refertazione di risultati ottenuti su campioni non idonei può associarsi a conseguenze legali e gravi ricadute cliniche ed economiche per tutto il servizio sanitario nazionale, è assolutamente da evitare la trasmissione da parte del laboratorio di risultati viziati da NC documentata, senza accompagnarla o farvi seguire alcun intervento (raccomandazione di grado A). Si rammenta inoltre che, in accordo alla legislazione vigente sul territorio nazionale, lo studio della colpa medica in ambito diagnostico viene affrontato 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 risultati inattendibili (finanche di errore diagnostico) è essenziale, non solo per presupposti analitici ed etici, ma anche per le potenziali ricadute di natura medico-legale, in particolare alla luce del disposto della Legge Gelli-Bianco (Legge 8 marzo 2017, n. 24).

Procedura di gestione dei campioni non idonei per presenza di interferenti

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 (73) (raccomandazione di grado B).

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" (RCV) (74) (raccomandazione di grado A).

Documentazione delle interferenze. Il laboratorio dovrebbe specificare dettagliatamente, nell'ambito delle procedure operative

- la natura delle NC dei campioni e le procedure

Tabella 4

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

ID Operatore (1)	Data e ora (2)	ID campione (3)	Tipologia della NC (4)	Procedura di correzione NC (5)	ID del ricevente della comunicazione (6)
xx	26/11/12 10,40	8093140601 MED GEN	Pre-Clot	RIC-CAMP	xx
xx	26/11/12 12,23	1210869203 AMB PREL	Pre-Cont	AV-REP	xx

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

2) Inserire data e ora della rilevazione della NC

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

4) Inserire la tipologia della NC, secondo uno schema prestabilito, per quanto possibile coerente con il progetto degli indicatori di qualità WG-LEPS di IFCC (www.ifcc-mqi.com)

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-COMM

6) inserire l'identificativo della persona a cui è stata riportata la NC

utilizzate per identificarle (5, 75) (raccomandazione di grado A);

- la tipologia di analisi influenzate dalla presenza di una specifica interferenza (75-79) (raccomandazione di grado A);
- i limiti di entità dell'interferenza oltre i quali l'analisi non è più attendibile, utilizzando i criteri esposti in precedenza (raccomandazione di grado A);
- la specifica procedura operativa adottata per gestire ogni singola NC (raccomandazione di grado A).

Ciò si rende necessario per standardizzare e omogeneizzare la procedura di gestione delle NC da parte degli operatori, sia nell'ambito del medesimo servizio di Medicina di Laboratorio, sia in tutto il territorio nazionale.

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 da soluzioni infusive del campione durante il prelievo) (80), si rende necessario comunicare tempestivamente la natura della NC al personale sanitario che ha in gestione il paziente (64, 76, 81, 82) (raccomandazione di grado A), affinché metta in atto tempestivamente le misure appropriate.

Gestione dei campioni in presenza di interferenti. Sulla base dei criteri e delle modalità operative definite dal laboratorio, il personale valuta la natura dell'interferenza e il suo impatto sui risultati delle 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 dovrebbero essere eseguiti né tanto meno comunicati i risultati (75) (raccomandazione di grado B), richiedendo un secondo campione e sostituendo quindi al risultato dell'analita un commento codifi-

cato nel referto (ad esempio "Analisi non eseguibile per campione emolizzato" o "Analisi non eseguibile per campione contaminato") (75,83), (raccomandazione di grado A).

Questa soluzione sembra più idonea anche sulla base di considerazioni legali, poiché è più semplice difendersi dall'accusa di non aver prodotto un risultato ritenuto clinicamente inattendibile piuttosto che aver prodotto un risultato clinicamente inattendibile perché eseguito su un campione non idoneo (84, 85).

La procedura che prevede l'analisi del campione e la refertazione di tutti i risultati, correggendo quelli influenzati dall'interferente mediante specifiche formule matematiche (76), con (raccomandazione di grado D) o senza aggiunta di un commento specifico in accompagnamento al risultato è sconsigliata (raccomandazione di grado E). La correzione dei risultati di campioni non idonei, soprattutto in presenza di emolisi, è stata suggerita da alcuni autori (76-79). Ciò si ottiene applicando formule matematiche, basate sulla moltiplicazione della concentrazione dell'interferente (ad esempio emoglobina libera) nel campione di siero o plasma per il valore della pendenza ottenuto da una regressione lineare tra il bias riscontrabile per ciascun analita e la relativa concentrazione di interferente (86, 87).

Questa soluzione presenta tuttavia molti limiti, imputabili principalmente alla

- eterogenea sensibilità delle differenti tecniche nei confronti della natura e concentrazione della sostanza interferente [emoglobina libera (88-91), lipidi (92,93), ittero (94-96)],
- contaminazione da infusione, per inattendibilità biologica del risultato (una procedura inadeguata per la raccolta del campione può aver influenzato direttamente la concentrazione di molti parametri ematociti-

- mici, come ad esempio nel caso di campioni emolizzati o coagulati per prelievi male eseguiti) (89, 97)
- eterogenea variazione dei parametri ematochimici nei diversi campioni biologici in risposta alla natura e alla concentrazione dell'interferente (54, 76).

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 (5) (raccomandazione di grado A). Il volume minimo richiesto per le determinazioni varia sostanzialmente in relazione al numero di analisi richieste su quella provetta e alle relative tecniche analitiche. Esistono 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 (SMPs) e analizzatore (SM-An), volume richiesto per l'eventuale procedura di esecuzione di test riflessi (N) ed ematocrito (Ht). Integrando questi parametri e stimando un Ht medio di 0,50, è possibile ottenere una formula di calcolo attendibile (5,98) (raccomandazione di grado B):

$$VolMin = 2 \times [N \times (VolAnal + SM-An) + SM-Ps] + SM-Pp$$

In presenza di campioni insufficienti, il laboratorio dovrebbe provvedere a richiedere un secondo campione con volume idoneo (raccomandazione di grado A); se ciò non è possibile, si raccomanda di sostituire il valore dell'analita con un commento codificato nel referto (ad esempio "Analisi non eseguibile per campione insufficiente") (5) (raccomandazione di grado A).

Questa raccomandazione assume grande importanza per esami in cui sia essenziale un corretto rapporto tra concentrazione di anticoagulante e sangue, come gli esami emocoagulativi. In questa circostanza, poiché il riempimento inadeguato della provetta altera l'attendibilità dei risultati (97-102), 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 errato rapporto sangue/anticoagulante"). Il recente documento SIBioC sulla variabilità preanalitica in coagulazione indica però che per per alcuni esami come la determinazione del tempo di protrombina, tempo di tromboplastina parziale attivata, tempo di trombina, fibrinogeno ed antitrombina, è tollerabile un riempimento del 80% rispetto al valore nominale (103). Ciò vale per gli esami emocoagulativi (raccomandazione di grado A) (47, 48, 98-101, 103-105), mentre appare meno stringente per gli esami emocromocitometrici (102, 106) (raccomandazione di grado C), soprattutto se in presenza di anticoagulanti liofilizzati. In aggiunta alla procedura di definizione del volume minimo per analisi, si ritiene opportuno che il laboratorio adotti misure atte a ridurre il

volume necessario. Tra queste, 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 (5) (raccomandazione di grado B).

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 e incorporazione di elementi corpuscolati del sangue nei coaguli (47, 103-105, 108), oltre a rappresentare un tangibile rischio di aspirazione parziale del campione necessario all'analisi e di danneggiamento degli strumenti a seguito dell'aspirazione dei coaguli nella fluidica.

A parte qualche eccezione, la maggior parte dei risultati di analisi di tipo non ematologico eseguite su campioni di siero o plasma inopportunamente coagulati non risultano invece clinicamente modificate (97).

La rilevazione dei coaguli può essere possibile sia mediante ispezione visiva del campione (raccomandazione di grado A), sia utilizzando combinazioni di tecniche automatiche di rilevamento dei coaguli (ad esempio, sensori di presenza di campione su contaglobuli) (raccomandazione di grado A), allarmi strumentali 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 A). In presenza di campioni coagulati destinati ad analisi emocoagulative ed emocromocitometriche, gli esami non devono essere eseguiti e il laboratorio deve richiedere un secondo campione (raccomandazione di grado A). 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 coagulato") (raccomandazione di grado A).

Procedura di gestione dei campioni non idonei per problemi di identificazione del campione

Il College of American Pathologist (CAP), i Patient Safety Goals della Joint Commission (JC), il CLSI nel documento GP33, come la pure raccomandazione congiunta EFLM-COLABIOCLI sul prelievo venoso raccomandano espressamente che tutti i campioni destinati a esami ematochimici debbano ricevere identificazione positiva al momento del prelievo (raccomandazione di grado A), preferibilmente con l'utilizzo di due identificatori diversi (6, 109-111).

Qualora persistano dubbi 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 su cui eseguire l'analisi (raccomandazione di grado A). Sulla base delle indicazioni di CAP e JC in virtù delle possibili implicazioni cliniche (109,110,112) e legali (84, 85), procedure di rietichettatura dei campioni a opera di personale del laboratorio, di personale dell'unità operativa di origine del campione o di terzi sono consigliate (raccomandazione di grado A).

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") (5) (raccomandazione di grado A).

Procedura di gestione per campioni irripetibili

Anche se le presenti raccomandazioni si applicano principalmente alla gestione dei campioni ematici non idonei, si ritiene opportuno fornire indicazioni in merito ad alcuni materiali (per esempio il liquido cefalorachidiano, il liquido amniotico o materiali bioptici) la cui natura rende improbabile una seconda raccolta. Si suggerisce in tal caso di esaminare comunque il campione, registrando opportunamente la NC e inserendo in nota al risultato un commento che descriva la natura del problema riscontrato (raccomandazione di grado A).

Ulteriori considerazioni

Le indicazioni riguardo le corrette modalità di preparazione del paziente in relazione all'esame richiesto, e quindi di raccolta del campione, devono essere facilmente disponibili per l'utente/paziente e il medico prescrittore mediante appositi documenti informativi o applicazioni informatiche (raccomandazione di grado A). La definizione dello stato alimentare è un buon indicatore di qualità, oltre a essere un requisito importante dal punto di vista medico-legale. Qualora non sia possibile eliminare tale interferenza (pazienti con sondino nasogastrico, enterogastrotomia percutanea), in coincidenza con una 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 tutto il personale (sia sanitario e sia addetto ai trasporti) deve conoscere (10). L'obiettivo di questo documento trascende l'emanazione di indicazioni o raccomandazioni riguardo alla gestione di questo complesso problema, già trattato dalle raccomandazioni FISMeLab (10). 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. Si segnala inoltre l'importanza della collaborazione fra laboratorio e personale di reparto o ambulatorio prelievi, sia per quanto riguarda la condivisione delle procedure di raccolta e trasporto del materiale biologico, sia per quanto riguarda l'attività di audit relativo alle NC, al fine di garantire un miglioramento continuo del processo di gestione dei campioni (raccomandazione di grado A).

RINGRAZIAMENTI

Si ringraziano i Colleghi che hanno contribuito a formulare le raccomandazioni: Adriano Anesi, Anna Rosa Corno, Massimo Daves, Maria Luisa De Angelis, Giovanni Lombardi, Claudia Lo Cascio, Palma Manduzio, Barbara Marcon, Valentino Miconi, Bruno Milanese, Martina Montagnana, Rocco Negri, Andrea Padoan, Paola Pauri, Brunetta Porcelli, Laura Roli.

CONFLITTO DI INTERESSE

Nessuno.

TABELLA SINOTTICA

Sintesi delle raccomandazioni contenute nel documento.

Raccomandazione	Forza	Media	DS	
[1] Educazione e formazione del personale per ridurre gli errori della fase preanalitica				
a. mediante diffusione di raccomandazioni, linee guida e documenti di consenso	A	1,08	0,28	
b. mediante riunioni interdipartimentali	A	1,33	0,56	
c. mediante seminari specifici	A	1,21	0,51	
d. 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 ai servizi di Medicina di Laboratorio	A	1,04	0,20	
[2] Adozione di sistemi oggettivi e standardizzati per la rilevazione delle NC relative ai campioni non idonei				
In ogni diagnostica è raccomandabile l'impiego di strumenti o moduli di preanalitica in grado di quantificare automaticamente gli indici di emolisi, lipemia, iperbilirubinemia, e il volume campione, quando disponibili	A	*	1,29	0,86
[3] Procedura sistematica di rilevazione e monitoraggio delle NC relative a campioni non idonei				
Utilizzo di un database con le seguenti opzioni:				
a. registrazione dell'operatore che identifica la NC	A	1,21	0,51	
b. registrazione di data e ora di accertamento della NC	A	1,17	0,38	
c. registrazione dell'identificativo del campione non idoneo (codice campione) e del reparto di provenienza	A	1,04	0,20	
d. registrazione della tipologia della NC sulla base di codici prestabiliti a priori, in linea con quelli suggeriti dall'IFCC WG-LEPS	A	1,08	0,28	
e. registrazione della procedura attuata per correggere la NC, auspicabilmente mediante codici prestabiliti a priori	A	1,21	0,51	
f. se si sia proceduto a informare il reparto, registrare l'identificativo della persona cui è stata notificata la NC	A	1,25	0,53	
g. è raccomandabile l'inserimento di commenti codificati, secondo uno schema prestabilito	A	1,13	0,34	
E' assolutamente da evitare la trasmissione da parte del laboratorio di risultati viziati da NC documentata senza farvi seguire alcun intervento	A	1,04	0,20	
[4] Procedura di gestione dei campioni non idonei per presenza di interferenti				
4.1 Documentazione delle interferenze; laboratorio deve specificare dettagliatamente nell'ambito delle procedure operative:				
a. natura delle NC nei campioni e procedura utilizzata per identificarle	A	1,04	0,20	
b. tipologia delle analisi influenzate dalla presenza di una specifica interferenza	A	1,04	0,20	
c. limiti di interferenza oltre i quali l'analisi non è attendibile sulla base di:	A	1,20	0,41	
d. bias interferente	B	*	1,88	0,99
e. differenza critica o reference change value	A	1,38	0,65	
f. specifica procedura operativa adottata per la gestione di ogni singola NC	A	1,13	0,34	
4.2 Comunicazione tempestiva delle non conformità				
E' necessario comunicare sempre e tempestivamente la natura della NC al personale sanitario che ha in gestione il paziente	A	1,14	0,47	
4.3 Gestione dei campioni in presenza di interferenti				
a. 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	B	*	1,88	1,08
b. richiesta di un secondo campione e sostituzione del valore dell'analita con un commento codificato in ragione della natura dell'interferente	A	1,08	0,28	
c. esecuzione e comunicazione di tutte le analisi del campione; correzione di quelle influenzate dall'interferenza mediante specifiche formule matematiche, con aggiunta di un commento specifico in accompagnamento al risultato	D	3,67	1,17	
d. esecuzione e comunicazione di tutte le analisi del campione; correzione di quelle influenzate dall'interferenza mediante specifiche formule matematiche, senza aggiunta di un commento specifico in accompagnamento al risultato	E	4,58	0,93	

Raccomandazione	Forza	Media	DS
[5] Procedura di gestione dei campioni non idonei per volume insufficiente			
a. descrizione specifica, nell'ambito delle procedure operative, del volume minimo richiesto a completare le analisi e la prassi da gestire per gestire questo specifico problema	A	1,33	0,92
b. stimare la quantità minima di campione (VolMin) mediante: $VolMin = 2 \times [N \times (VolAnal + SM-An) + SM-Ps] + SM-Pp$ (vedi testo)	B	2,39	0,84
c. richiesta di un secondo campione con volume idoneo	A	1,17	0,48
d. se ciò non è possibile, si raccomanda di sostituire al valore dell'analita un commento specifico	A	1,18	0,39
e. in campioni destinati a esami 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	*	1,17
f. in campioni destinati a esami emocromocitometrici 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	C	3,04	1,20
g. adozione di misure atte a ridurre il volume necessario: è consigliato l'utilizzo di contenitori primari (con eliminazione di quelli secondari), l'uso di provette di ridotto diametro, l'implementazione di analizzatori che richiedano volumi analitici contenuti	B	*	1,65
[6] Procedura di gestione dei campioni non idonei per presenza di coaguli			
6.1 La rilevazione dei coaguli nei campioni per esami emocromocitometrici ed emocoagulativi può essere possibile:			
- mediante ispezione visiva del campione	A	1,13	0,34
- utilizzando combinazioni di tecniche automatiche di rilevamento dei coaguli	A	1,00	0,00
- con allarmi strumentali 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	A	1,17	0,48
6.2 In presenza di campioni coagulati destinati ad analisi emocoagulative ed emocromocitometriche, gli esami non devono essere eseguiti e il laboratorio dovrebbe richiedere un secondo campione.			
Se ciò non è possibile, si raccomanda di sostituire al valore dell'analita un commento codificato nel referto	A	1,08	0,28
[7] Gestione dei campioni non idonei per problemi di identificazione del campione			
a. tutti i campioni destinati a esami ematochimici devono ricevere identificazione positiva al momento del prelievo	A	1,00	0,00
b. richiesta di un secondo campione in caso di dubbia identificazione	A	1,04	0,20
c. le procedure di rietichettatura dei campioni sono sconsigliate	A	*	1,25
d. nell'impossibilità di ottenere ulteriori campioni, l'intero referto va annullato, sostituendo con commento codificato	A	1,04	0,20
[8] Procedura di gestione per campioni irripetibili			
8.1 Esaminare comunque il campione, registrando opportunamente la NC e inserendo in nota al risultato un commento che descriva la natura del problema riscontrato	A	1,33	0,58
[9] Ulteriori considerazioni			
a. le indicazioni sulle corrette modalità di preparazione del paziente e raccolta del campione devono essere disponibili per l'utente/paziente ed il medico prescrittore mediante appositi documenti informativi o applicazioni informatiche	A	*	1,13
b. è opportuna la massima collaborazione fra laboratorio e personale di reparto o ambulatorio prelievi sia per quanto riguarda la condivisione delle procedure di raccolta e trasporto del materiale biologico, sia per quanto riguarda l'attività di audit relativo alle NC	A	1,04	0,20

Hanno votato 23 membri del Gruppo di Studio Variabilità Extra-Analitica. I voti sono stati espressi come: 1=A; 2=B; 3=C; 4=D; 5=E. La media di consenso è stata definita secondo il seguente schema: con media <1,5 la raccomandazione è stata classificata come grado A; con media compresa tra 1,5 e <2,5 come grado B; con media compresa tra 2,5 e <3,5 come grado C; con media compresa tra 3,5 e <4,5 come grado D; con media $\geq 4,5$ come grado E.

*: coefficiente di variazione del consenso >50%.

NC, non-conformità

BIBLIOGRAFIA

1. Lippi G, Banfi G, Buttarello M, et al. Raccomandazioni per la rilevazione e la gestione dei campioni non idonei nei laboratori clinici. *Biochim Clin* 2007;31:216-24.
2. Fink A, Kosecoff J, Chassin M, et al. Consensus methods: characteristics and guidelines for use. *Am J Public Health* 1984;74:979-83.
3. Candiani G, Colombo C, Daghini R, et al. Manuale metodologico: come organizzare una Conferenza di consenso. Istituto Superiore di Sanità, Sistema Nazionale Linee Guida SNLG, Roma Novembre 2009, aggiornamento 2013. <http://www.psy.it/wp-content/uploads/2018/02/Manuale-Methodologico-Consensus.pdf> (ultimo accesso: novembre 2019).
4. Programma nazionale per le linee guida. Manuale metodologico come produrre, diffondere e aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica. http://old.iss.it/binary/lgmr2/cont/Manuale_PNLG.1234439852.pdf (ultimo accesso: novembre 2019).
5. Guder WG, Ehret W, Da Fonseca-Wollheim F, et al. Die Qualität diagnostischer Proben. *J Lab Med* 2002;26:267-83.
6. Simundic AM, Bölenius K, Cadamuro J, et al. on behalf of the Working Group for Preanalytical Phase (WG-PRE), of the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) and Latin American Working Group for Preanalytical Phase (WG-PRE-LATAM) of the Latin America Confederation of Clinical Biochemistry (COLABIOCLI), Joint EFLM-COLABIOCLI. Recommendation for venous blood sampling, *Clin Chem Lab Med* 2018;56:2015-38.
7. Giavarina D. L'importanza della standardizzazione del prelievo venoso: la raccomandazione EFLM-COLABIOCLI 2018. *Biochim Clin* 2019;43:200-3.
8. Raccomandazione congiunta EFLM-COLABIOCLI per il prelievo di sangue venoso. *Biochim Clin* 2019;43:204-27.
9. Programma nazionale per le linee guida. Come produrre, diffondere e aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica. Istituto Superiore di sanità, Maggio 2002. http://old.iss.it/binary/lgmr2/cont/Manuale_PNLG.1234439852.pdf (ultimo accesso: novembre 2019).
10. Zaninotto M, Brando B, Cenci A.M., et al. Raccomandazioni FISMeLab per il trasporto del materiale biologico. *Biochim Clin* 2019;43:187-99.
11. Plebani M. Charting the course of medical laboratories in a changing environment. *Clin Chim Acta* 2002;319:87-100.
12. Laposata ME, Laposata M, Van Cott EM, et al. Physician survey of a laboratory medicine interpretive service and evaluation of the influence of interpretation on laboratory test ordering. *Arch Pathol Lab Med* 2004;128:1424-7.
13. Westgard JO, Darcy T. the truth about quality: medical usefulness and analytical reliability of laboratory tests. *Clin Chim Acta* 2004;346:3-11.
14. Plebani M. The future of clinical laboratories: more testing or knowledge services? *Clin Chem Lab Med* 2005;43:893-6.
15. Guidi GC, Lippi G, Solero GP, et al. Managing transferability of laboratory data. *Clin Chim Acta* 2006;374:57-62.
16. Regan M, Forsman R. The impact of the laboratory on disease management. *Dis Manag* 2006;9:122-30.
17. ISO/TS 22367:2008 . Medical laboratories – Reduction of error through risk management and continual improvement. Ginevra, 2008.
18. Narayanan S, Guder WG. Preanalytical variables and their influence on the quality of laboratory results. *eJIFCC* 2001;13:9-12.
19. Kalra J. Medical errors: impact on clinical laboratories and other critical areas. *Clin Biochem* 2004;37:1052-62.
20. 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.
21. Foubister V. Bench press: the technologist/technicians shortfall is putting the squeeze on laboratories nationwide. *CAP Today*. http://www.captodayonline.com/Archives/feature_stories/feat2900.html (ultimo accesso: novembre 2019)
22. Nutting PA, Main DS, Fischer PM, et al. Problems in laboratory testing in primary care. *JAMA* 1996;275:638.
23. 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). <http://www.medscape.com/viewarticle/546192>. (ultimo accesso: novembre 2019)
24. Lippi G, von Meyer A, Cadamuro J, et al. Blood sample quality. *Diagnosis (Berl)*. 2019;6:25-31.
25. Plebani M, Carraro P. Mistakes in a stat laboratory: types and frequency. *Clin Chem* 1997;43:1348-51.
26. 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.
27. Bonini P, Plebani M, Ceriotti F, et al. Errors in laboratory medicine. *Clin Chem* 2002;48:691-8.
28. Valenstein PN, Sirota RL. Identification errors in pathology and laboratory medicine. *Clin Lab Med* 2004;24:979-96.
29. Dale JC, Novis DA. Outpatient phlebotomy success and reasons for specimen rejection. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126:416-9.
30. Hollensead SC, Lockwood WB, Elin RJ. Errors in pathology and laboratory medicine: consequences and prevention. *J Surg Oncol* 2004;88:161-81.
31. Howanitz PJ. Errors in laboratory medicine: practical lessons to improve patient safety. *Arch Pathol Lab Med* 2005;129:1252-61.
32. Lippi G, Guidi GC, Mattiuzzi C, et al. Preanalytical variability: the dark side of the moon in laboratory testing. *Clin Chem Lab Med* 2006;44:358-65.
33. Plebani M. Errors in clinical laboratories or errors in laboratory medicine? *Clin Chem Lab Med* 2006;44:750-9.
34. Siddiqui S. Laboratory errors as judged by test request slips and test reports. *J Coll Physicians Surg Pak* 2006;16:136-8.
35. Wagar EA, Tamashiro L, Yasin B, et al. Patient safety in the clinical laboratory. A longitudinal analysis of specimen identification errors. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130:1662-8.
36. Gómez-Salgado J, Romero A, et al. Preanalytical errors: a preliminary approach to the point of view of primary health care givers. *Clin Chem Lab Med*. 2015;53:225-9.
37. Romero A, Munoz M, Ramos JR, et al. Identification of preanalytical mistakes in the stat section of the clinical laboratory. *Clin Chem Lab Med* 2005;43:974-5.
38. 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.
39. Sciacovelli L, Panteghini M, Lippi G, et al. Defining a roadmap for harmonizing quality indicators in Laboratory Medicine: a consensus statement on behalf of the IFCC Working Group "Laboratory Error and Patient Safety" and EFLM Task and Finish Group "Performance specifications for the extra-analytical phases". *Clin Chem Lab Med* 2017;55:1478-88.
40. Plebani M, Sciacovelli L, Aita A. Quality Indicators for the

- Total Testing Process. *Clin Lab Med* 2017;37:187–205.
41. ISO15189:2012 Medical laboratories: Particular requirements for quality and competence. International organization for Standardisation: Ginevra, 2012.
 42. Hyltoft-Petersen P, Fraser CG, Kallner A, et al. Strategies to set global analytical quality specifications in laboratory medicine. *Scand J Clin Lab Invest* 1999;59:475-585.
 43. 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.
 44. Guidi GC, Lippi G. Formazione in medicina di laboratorio. *Biochim Clin* 2007;31:127-30.
 45. Ying Li H, Yang YC, Huang WF, et al. Reduction of preanalytical errors in laboratory by establishment and application of training system. *J Evid Based Med*. 2014;7:258-62.
 46. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Collection of diagnostic venous blood specimens. 7th ed. CLSI document GP41. CLSI: Wayne, PA: 2017.
 47. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Collection, transport, and processing of blood specimens for testing plasma-based coagulation assays and molecular hemostasis assays, 5th ed.. CLSI document H21-A5 . CLSI: Wayne, PA, 2008.
 48. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Evacuated tubes and additives for blood specimen collection; approved standard, 5th ed. CLSI document H1-A5. CLSI: Wayne, PA, 2003.
 49. World Health Organization. Diagnostic Imaging and Laboratory Technology. (2002). Use of anticoagulants in diagnostic laboratory investigations. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/65957> (ultimo accesso novembre 2019).
 50. ISO 6710:2017 Single-use containers for human venous blood specimen collection. : International Organization for Standardization: Ginevra, 2017.
 51. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Laboratory automation: specimen container/specimen carrier; approved standard. CLSI document AUTO01-A. Wayne, PA, 2000.
 52. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Laboratory automation: bar codes for specimen container identification; approved standard, 2nd ed. CLSI document AUTO02-A2. Wayne, PA, 2005.
 53. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Laboratory automation: communications with automated clinical laboratory systems, instruments, devices, and information systems; approved standard, 2nd ed. CLSI document AUTO03-A2. Wayne, PA, 2009.
 54. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Laboratory automation: systems operational requirements, characteristics, and information elements; approved standard. CLSI document AUTO04-A. CLSI: Wayne, PA, 2001.
 55. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Laboratory automation: electromechanical interfaces; approved standard. CLSI document AUTO05-A. CLSI: Wayne, PA, 2001.
 56. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Laboratory automation: data content for specimen identification; approved standard. CLSI document AUTO07-A. Wayne, PA, 2004.
 57. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Specimen labels: Content and location, fonts, and label orientation; approved standard. CLSI document AUTO12-A. Wayne, PA, 2011.
 58. Reason J. Human error: models and management. *Br Med J* 2000;320:768-70.
 59. Fuentes-Arderiu X, Fraser CG. Analytical goals for interference. *Ann Clin Biochem* 1991;28:393-5.
 60. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Interference testing in clinical chemistry. Approved guideline 3rd ed. CLSI document EP07. Wayne, PA, 2018.
 61. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Supplemental tables for interference testing in Clinical Chemistry 1st ed. CLSI document EP37. Wayne, PA, 2018.
 62. Grafmeyer D, Bondon M, Manchon M, et al. 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.
 63. Kroll H. Evaluating Interference Caused by Lipemia. *Clin Chem*. 2004;50:1968-9.
 64. Lippi G, Montagnana M, Salvagno GL, et al. Interference of blood cell lysis on routine coagulation testing. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130:181-4.
 65. Steen G, Vermeer HJ, Naus AJ, et al. Multicenter evaluation of the interference of hemoglobin, bilirubin and lipids on Synchron LX-20 assays. *Clin Chem Lab Med* 2006;44:413-9.
 66. 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.
 67. Agarwal S, Vargas G, Nordstrom C, et al. Effect of interference from hemolysis, icterus and lipemia on routine pediatric clinical chemistry assays. *Clin Chim Acta* 2015;438:241-5.
 68. Nikolac N. Lipemia: causes, interference mechanisms, detection and management. *Biochem Med* 2014;15:57-67.
 69. Plebani M. Performance specifications for the extra-analytical phases of laboratory testing: Why and how. *Clin Biochem* 2017;50:550-4.
 70. Aita A, Tosato F, Balboni F, et al. Sicurezza del paziente e rischio clinico nel processo ematologico di laboratorio. *Biochim Clin* 2018; 42:300-12.
 71. Lippi G, Bonelli P, Rossi R, et al. Development of a preanalytical errors recording software. *Biochem Med* 2010;20:90-5.
 72. 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.
 73. EFLM Biological Variation Database. <https://biologicalvariation.eu>. (ultimo accesso: novembre 2019).
 74. Fraser GC. Biological variation: from principles to practice. Washington DC: AACC Press 2001.
 75. Guder WG, Fonseca-Wollheim FD, Heil W, et al. The haemolytic, icteric and lipemic sample. Recommendation regarding their recognition and prevention of clinically relevant interferences. *Lab Med* 2000;24:357-64.
 76. Dimeski G, Clague AE, Hickman PE. Correction and reporting of potassium results in haemolysed samples. *Ann Clin Biochem* 2005;42:119-23.
 77. Cantero M, Conejo JR, Jimenez A, Interference from lipemia in cell count by hematology analyzers. *Clin Chem* 1996;42:987-8.
 78. Lippi G, Plebani M, Favaloro EJ. Interference in coagulation testing: focus on spurious hemolysis, icterus, and lipemia. *Semin Thromb Hemost*. 2013;39:258-66.
 79. Novelli C, Vidali M, Brando B, et al. A collaborative study by the Working Group on Hemostasis and Thrombosis of the Italian Society of Clinical Biochemistry and Clinical

- Molecular Biology (SIBioC) on the interference of haemolysis on five routine blood coagulation tests by evaluation of 269 paired haemolysed/non-haemolysed samples. *Biochem Med.* 2018;28:030711 doi: 10.11613/BM.2018.030711.
80. 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.
 81. Ismail A, Shingler W, Seneviratne J, et al. In vitro and in vivo hemolysis and potassium measurement. *Br Med J* 2005;330:949.
 82. Lippi G, Salvagno GL, Montagnana M, et al. Influence of hemolysis on routine clinical chemistry testing. *Clin Chem Lab Med* 2006;44:311-6.
 83. Baer DM, Ernst DJ, Willeford SI. Investigating elevated potassium values. *MLO Med Lab Obs* 2006;24:30-1.
 84. Harty-Golder B. When irreplaceable specimens are inadequate. *MLO Med Lab Obs* 2004;36:36.
 85. Harty-Golder B. Legal dangers of testing unacceptable specimens. *MLO Med Lab Obs* 2004;36:43.
 86. Jay D, Provasek D. Characterization and mathematical correction of hemolysis interference in selected Hitachi 717 assays. *Clin Chem* 1993;39:1804-10.
 87. Owens H, Siparsky G, Bajaj L, et al. Correction of factitious hyperkalemia in hemolyzed specimens. *Am J Emerg Med* 2005;23:872-5.
 88. 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.
 89. Sonntag O. Haemolysis as an interference factor in clinical chemistry. *J Clin Chem Clin Biochem* 1986;24:127-39.
 90. Glick MR, Ryder KW, Glick SJ. *Interferographs. Evaluation.* 2nd ed. Indianapolis: Sciences Inc. 1991.
 91. Taylor LJ. Laboratory management of the bleeding patient. *Clin Lab Sci* 2003;16:111-4.
 92. Artiss JD, Zak B. Problems with measurements caused by high concentrations of serum lipids. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1987;25:19-41.
 93. 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.
 94. 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.
 95. Roß RS, Paar D. Analytisch und klinisch relevante Interferenzen in der Gerinnungsanalytik am Beispiel des MDA 180. *J Lab Med* 1998;22:90-4.
 96. 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.
 97. Zweig MH, Glickman J, Csako G. Analytical interference caused by incompletely clotted serum specimens. *Clin Chem* 1994;40:2325-6.
 98. Acute care testing org. Guder WG. The quality of diagnostic samples. <https://acute-care-testing.org/-/media/acute-care-testing/files/pdf/the-quality-of-diagnostic-samples.pdf> (ultimo accesso: novembre 2019)
 99. Reneke J, Ezzell J, Leslie S, et al. 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.
 100. 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.
 101. 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.
 102. Narayanan S. Preanalytical issues in hematology. *J Lab Med* 2003;27:243-8.
 103. Morelli B, Montaruli B, Cabodi D, et al. La variabilità preanalitica in coagulazione. *Biochim Clin* 2019;43:313-32.
 104. Walker ID. Blood collection and sample preparation: Preanalytic 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.
 105. 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.
 106. Sarig G, Albersheim B, Stam T, et al. Quality management in hematology laboratory improved preanalytics variables. *Accredit Qual Assur* 2003;8:267-71.
 107. Bates SM, Weitz JI. Coagulation assays. *Circulation* 2005;112:53-60.
 108. Favalaro EJ, Adcock Funk DM, Lippi G. Pre-analytical variables in coagulation testing associated with diagnostic errors in hemostasis. *Lab Med* 2012;43:1-10.
 109. College of American Pathologists. Laboratory Accreditation Program. Laboratory General Checklist. http://webapps.cap.org/apps/docs/laboratory_accreditation/checklists/laboratory_general_sep07.pdf (ultimo accesso: novembre 2019).
 110. The Joint Commission. National Patient Safety Goals Effective January 2020 - Laboratory Accreditation Program. https://www.jointcommission.org/assets/1/6/NPSG_Chapter_LAB_Jan2020.pdf (ultimo accesso: novembre 2019).
 111. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Accuracy in patient and specimen identification. Approved standard 2nd ed. CLSI document GP33. Wayne, PA, 2019.
 112. 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.