

## Laboratorijske pogreške: kako poboljšati prije- i poslijeanalitičke faze? Laboratory errors: How to improve pre- and post-analytical phases?

Mario Plebani

Zavod za laboratorijsku medicinu, Sveučilišna bolnica Padova i Centar za biomedicinska istraživanja, Castelfranco Veneto, Italija  
Department of Laboratory Medicine, University Hospital of Padova and Center for Biomedical Research, Castelfranco Veneto, Italy

Pitanje sigurnosti bolesnika sve je aktualnije u sustavima zdravstvene skrbi svih razvijenih zemalja. Međutim, sustavi za otkrivanje nepovoljnih događaja te inicijative za smanjenje postotka pogrešaka u medicini tek su u zametku. Laboratorijske usluge imaju ključnu ulogu kako u individualnoj, tako i populacijski utemeljenoj zdravstvenoj skrbi. Klinički se laboratoriji koriste mnogim različitim metodama da bi smanjili pogreške, pružili sigurnost bolesniku te poboljšali kvalitetu, uključujući pritom postupke za kontrolu kvalitete, programe osiguranja kvalitete, akreditaciju laboratorija i certifikaciju programa izobrazbe. Značajan napredak analitičkih tehnika, laboratorijskih uređaja, informacijskih tehnologija, automatizacije i organizacije omogućio je postizanje visokoga stupnja analitičke kvalitete tijekom proteklih 50 godina. Sve je to, pak, rezultiralo značajnim smanjenjem postotka pogreški, posebice analitičkih pogrešaka. Danas postoje čvrsti dokazi da većina laboratorijskih pogrešaka nije povezana s analitičkom fazom te da su prijeanalitički i poslijeanalitički procesi podložniji pogreškama nego analitički (1-3). Takva bi očekivana raspodjela pogrešaka trebala potaknuti laboratorije da usmjere pozornost na prije- i poslijeanalitičke procese kako bi poboljšali sigurnost bolesnika (4) jer čini se da te faze sadrže najveći potencijal za poboljšanje kvalitete jednom kad se identificiraju i adekvatno primijene pouzdane strategije.

Potrebno je, međutim, provesti još neka razmatranja. Prvo, analitička kvaliteta još uvijek predstavlja veliki problem. Nedavno objavljeni podatci o analitičkoj kvaliteti u kliničkoj kemiji, vrednovani na ljestvici  $\sigma$  ukazali su na vrijednosti koje su općenito manje od 4, a u nekim slučajevima i manje od 3  $\sigma$ , što je vrijednost koja predstavlja polazni kriterij za najmanju prihvatljivu kvalitetu (5). Slični

Patient safety agenda is gaining momentum in the health care systems of all developed countries. However, adverse event detection systems and initiatives to reduce error rates in medicine are in their infancy. Laboratory services play a crucial role in both individual and population-based healthcare, and clinical laboratories use many different methods to reduce errors, ensure patient safety, and improve quality including quality control procedures, quality assurance programs, accreditation of laboratories and certification of education programs. Considerable advances in analytical techniques, laboratory instrumentation, information technologies, automation and organization have granted an exceptional degree of analytical quality over the past 50 years. This, in turn, has resulted in a significant decrease in error rates, analytical error rates in particular. There is consolidated evidence that nowadays, most laboratory errors fall outside the analytical phase, and that pre- and post-analytical processes are more vulnerable to error than analytical processes (1-3). This expected distribution of errors should prompt clinical laboratories to focus their attention on pre-analytical and post-analytical processes in order to improve patient safety (4), as these phases seem to present the greatest potential for quality improvement once reliable strategies have been identified and properly applied.

However, some further considerations must be made. First, analytical quality is still a major issue. Recently reported data on analytical quality in clinical chemistry, evaluated on the  $\sigma$  scale, have demonstrated that values are generally less than 4, and in some cases, less than 3  $\sigma$ , a benchmark for minimal acceptable quality (5). Similar, or even worse, data are available in other fields of laboratory medicine, in particular immunoassays, coagulation and

*Pristiglo: 24. siječnja 2007.*

*Prihvaćeno: 23. veljače 2007.*

*Received: January 24, 2007*

*Accepted: February 23, 2007*

ili čak lošiji podaci dostupni su i u drugim područjima laboratorijske medicine, posebice imunoanalizi, koagulaciji i molekularnoj biologiji. Drugo, iako se laboratorijski rad tradicijski klasificira kao prijeanalitički, unutaranalitički i poslijeanalitički, istraživanja početka i završetka sveukupnog procesa ispitivanja (engl. *total testing process*, TTP) otkrivaju i postojanje pred-prijeanalitičkih i post-poslijeanalitičkih faza (6). Prva faza započinje zahtjevom za pretragu, identificiranjem bolesnika i uzorka, uzimanjem krvi te prikupljanjem i rukovanjem uzorcima, a završava dostavom bioloških uzoraka u laboratorij. U post-poslijeanalitičkoj fazi, koja se odvija izvan kontrole laboratorija, kliničar prima, čita i tumači rezultate te donosi odluku na temelju informacija iz laboratorija i drugih izvora. Temeljno je, stoga, pitanje "moraju li klinički laboratoriji preuzeti odgovornost za čitav proces testiranja, uključujući i primjerenost zahtjeva za pretragom i tumačenjem?". U Tehničkom izvješću ISO br. 22367, laboratorijska se pogreška definira kao "nedostatak koji se zbiva u bilo kojem dijelu laboratorijskog ciklusa, od traženja pretraga do izvještavanja o rezultatima te njihovom primjerenom tumačenju i reakciji na njih" (7). Takva široka definicija ima nekoliko prednosti te posebice potiče vrednovanje pogrešaka u laboratorijskoj medicini koje je usredotočeno na bolesnika. S obzirom na takvu koncepciju, treba provesti određena praktična razmatranja kako bi se smanjile pogreške u laboratorijskoj medicini i poboljšala sigurnost bolesnika.

- Premda je glede laboratorijskih, osobito analitičkih pogrešaka postignuto značajno smanjenje tijekom posljednjih desetljeća, laboratorijske usluge nisu sigurne koliko bi trebale biti tako da ne bismo trebali biti zadovoljni. Tehnološka rješenja mogu laboratorijske usluge učiniti sigurnijima, no ne može ih se smatrati panacejom. Nova definicija "laboratorijskih pogrešaka" posebice potiče laboratorije da preuzmu odgovornost za čitav ciklus procesa testiranja, uključujući i primjerenost zahtjeva za pretragama te tumačenje. Međutim, takvu je odgovornost moguće ispuniti isključivo kroz usku suradnju s kliničarima i ostalim zdravstvenim stručnjacima. Međuklinička suradnja, koja je osmišljena da poboljša kvalitetu zahtjeva za pretragama, identifikacije bolesnika, prikupljanja i rukovanja uzorcima te distribucije podataka, jest ključna za postizanje najvećega mogućeg kvantitativnog smanjenja laboratorijskih pogrešaka (8).
- Učinkovitija integracija automatizacije i upravljanja informacijama vrlo je važna da bi se osigurala što finija kontrola laboratorijskih procesa. Automatizacija obuhvaća procjenu uzorka na početku procesa, optimirano usmjeravanje i raspoređivanje, točna i pouzdana mjerenja te smanjenje pogrešaka kojima su uzrok aktivni ljudski činitelji zbog, primjerice, opevovanih i manualnih postupaka. Rizik za pogreške u prijeanalitičkim procesima izvan laboratorija sma-

molecular biology. Second, while laboratory activities have been traditionally classified as pre-, intra- and post-analytical, investigation of the beginning and the end of the total testing process (TTP) has revealed pre-pre-analytical and post-post-analytical phases (6). The first phase starts with test requesting, patient and specimen identification, blood drawing, sample collection and handling, and ends with the transportation of biological specimens to the laboratory. In the post-post-analytical phase, which is performed outside laboratory control, a clinician receives, reads and interprets results, and makes a decision on the basis of information from laboratory and other sources. The crucial question, therefore, is "have clinical laboratories to assume responsibility for the whole testing process, including appropriateness of test request and interpretation"? In ISO Technical Report 22367, a laboratory error is defined as "a defect occurring at any part of the laboratory cycle, from ordering tests to reporting results and appropriately interpreting and reacting in these" (7). This broad definition has several advantages and, in particular, it encourages a patient-centered evaluation of errors in laboratory medicine. According to these concepts, some practical considerations should be made in order to reduce errors in laboratory medicine and improve patient safety.

- While a significant decrease in laboratory errors, particularly analytical errors, has been achieved in last decades, laboratory services are not as safe as they should be and we should not become complacent. Technological solutions can make laboratory services safer, but they cannot be regarded as panacea. In particular, the new definition of "laboratory errors" encourages clinical laboratories to assume responsibility for the whole cycle of the testing process, including appropriateness in test requesting and interpretation. This responsibility, however, can be honored only through a closer liaison with clinicians and other health care professionals. Interdepartmental cooperation designed to improve the quality of test request, patient identification, specimen collection and handling, and data dissemination is the key to achieving the greatest possible quantitative reduction in laboratory errors (8).
- A more effective integration between automation and information management is the key to assuring a more sophisticated control of laboratory processes. Automation is responsible for sample assessment at the beginning of the process, optimized routing and scheduling, accurate and reliable measurements and reduction of errors that are due to active human factors and, e.g., repetitive and manual operations. For instance, the risk of errors in pre-analytical processes outside the laboratory has been reduced by the introduction of systems designed to manage the distribution of tubes, to attach a proper identification label, to

njen je, primjerice, uvođenjem sustava osmišljenih za upravljanje distribucijom epruveta, lijepljenje adekvatnih identifikacijskih naljepnica, izradu pomoćnih oznaka za prikupljanje uzoraka, te prijenos i prikupljanje epruveta u odgovarajući "bolesnički komplet". Isto tako, uvođenje prijeanalitičkih radnih stanica je dramatično smanjilo broj pogrešaka u prijeanalitičkim postupcima koji se provode u laboratoriju. Upravljanje informacijama uključuje pristup procesima, praćenju uzorka, dnevniku podataka i izvješćima, dokumentaciji o kontroli kvalitete i validaciji laboratorijskih nalaza. Sve se veće zanimanje pokazuje osobito za razvijanje i vrednovanje sustava samostalne validacije. Izraz "autovalidacija" se koristi za definiranje "poslijeanalitičkog, kompjutorski utemeljenog inteligentnog sustava kreiranoga radi pojednostavljenog tumačenja pretraga" (9). Takvi sustavi mogu omogućiti laboratorijskom specijalisti brze procjenu i izvještavanje o analitičkim podacima koji su unutar referentnog intervala, brzu procjenu patoloških podataka radi izdvajanja dijagnostičkih smjernica te time i identificiranja mogućih patoloških tendencija među podacima, kao i otkrivanja "skrivenih" medicinskih stanja na temelju automatiziranog tumačenja složenih podataka. To bi sve, pak, trebalo rezultirati točnijim i pouzdanijim laboratorijskim informacijama. Stoga se od učinkovite kontrole procesa ostvarene kroz integraciju automatizacije i upravljanja informacijama očekuje da značajno poboljša sigurnost u ukupnom procesu laboratorijskog testiranja.

- Čini se da se najveći mogući potencijal za poboljšanje kvalitete nalazi u pred-prijeanalitičkim koracima. Primjerena identifikacija bolesnika i uzorka ostaje središnje pitanje. Raširena uporaba manšeta s crtičnim kodom je obvezatna, no ne uklanja potrebu za točnom provjerom identiteta bolesnika, za učinkovitije strategije za prikupljanje uzoraka te za adekvatno osposobljenim osobljem. Nedostatak osposobljenog osoblja te preopterećene prostorije za vađenje povećale su mogućnost pogrešaka koje je lako spriječiti. Nedavna anketa o prijeanalitičkoj varijabilnosti u reprezentativnoj kohorti talijanskih laboratorija istaknula je široku heterogenost u nekoliko procesa (10). Čini se da je glavni problem nedostatak sukladnosti između laboratorija u specifičnim protokolima i referentnim smjernicama za upravljanje određenim brojem važnih procesa. Pridržavanje Međunarodne norme za akreditaciju medicinskih laboratorija ISO 15189:2003 iziskuje detaljnu kontrolu prikupljanja i rukovanja uzorcima (11). Premda su određene poteškoće moguće kad se uzorci ne prikupljaju i kontroliraju u laboratoriju, potrebno je provoditi i distribuirati specifične protokole i radne

produce auxiliary labels for sample collection, to convey and collect tubes into appropriate "patient kit". Likewise, the introduction of pre-analytical workstations has dramatically reduced the number of errors in pre-analytical procedures performed in laboratory. Information management involves access processes, specimen tracking, data logging and reporting, documentation of quality control and validation of laboratory results. In particular, increasing interest has been shown in developing and evaluating autovalidation systems. The term "autovalidation" is used to define a "post-analytical computer-based intelligent system designed to simplify test interpretation" (9). These systems may allow laboratory specialists to perform rapid assessment and reporting of analytical data within the reference range and rapid assessment of abnormal data to generate diagnostic guidelines, thus identifying data trends that could become abnormal and detecting "hidden" medical conditions based on automatic interpretation of complex data. This, in turn, should translate into more accurate and reliable laboratory information. Therefore, an effective process control through integration between automation and information management is expected to significantly improve safety in the total testing process.

- Pre-pre-analytical steps seem to have the greatest possible potential for quality improvement. Proper patient and specimen identification remains a central issue. The widespread use of bar-coded wristbands is mandatory, but it does not eliminate the need for accurate verification of patient identity, more effective policies for specimen collection and well-trained staff. Shortage of skilled staff and overloaded phlebotomy facilities have amplified the potential for easily preventable errors. A recent survey on pre-analytical variability in a representative cohort of Italian laboratories has highlighted broad heterogeneity in several processes (10). The major issue appears to be the lack of agreement on specific protocols and reference guidelines between laboratories for the management of several critical processes. Compliance with the International Standard for accreditation of medical laboratories, ISO 15189: 2003, requires a close control of specimen collection and handling (11). While some difficulties may arise when specimens are not collected and controlled by the laboratory, specific protocols and operating procedures (SOP) must be implemented and diffused, and their use and compliance must be continuously monitored.
- Post-post-analytical processes are another source of "gross" errors. A body of evidence demonstrates that laboratory information is only partially utilized. Several studies conducted in the last 30 years have demon-

postupke (engl. *specific protocols and operating procedures, SOP*), a njihovu primjenu je potrebno neprekidno nadzirati.

- Post-poslijeanalitički procesi su još jedan izvor krupnih pogrešaka. Skup dokaza ukazuje da se laboratorijske informacije samo djelomično iskoriste. Nekoliko studija, provedenih tijekom posljednjih 30 godina, pokazalo je da kliničari ili ignoriraju ili previđaju 25 do 60% patoloških rezultata rutinskih pretraga (12). U jednom je novijem prikazu izviješteno da 45% rezultata hitnih laboratorijskih pretraga, koje je zatražila Hitna ambulanta, nije uopće pregledano (13). Rezultati koje laboratorij izdaje ne moraju sadržavati sve informacije koje kliničar treba, ili laboratorijski nalaz može sadržavati informacije koje kliničar smatra suvišnim ili irelevantnim. Dostupni dokazi ukazuju na sve veću svijest o važnosti priopćenja laboratorijskih informacija, osiguranja kvalitete u laboratorijskim nalazima, kao i pružanja interpretativnih komentara te usluge laboratorijske interpretacije (14).
- Dok su pokazatelji kvalitete za unutaranalitičku fazu laboratorijskih aktivnosti dobro definirani uz međunarodno priznatu specifikaciju, u vezi s vrstama i granicama prihvatljivosti za specifikacije izvananalitičke kvalitete ne postoji konsenzus. Usporedbom podataka o tim pokazateljima koje bi prikupili različiti laboratoriji mogla bi se ustanoviti polazna aktivnost i definirati realistični ciljevi vezani za kvalitetu u izvananalitičkim fazama (15,16). Ako je "nulti nedostatak" konačni cilj inicijativa za postizanje kvalitete, identifikacija valjanih pokazatelja za izvananalitičke faze je temeljni korak u procjenjivanju i poboljšanju laboratorijskih usluga (17).

Laboratorijska medicina je visokodinamični sektor zdravstvene skrbi. Učestalost i vrste pogrešaka u laboratorijskoj medicini promijenile su se na bolje, što se očekuje i ubuduće zahvaljujući stalnom razvoju sve složenijih pretraga, velikim pomacima u tehnologiji uređaja, te težnji za potpuno integriranim laboratorijskim informacijskim sustavima. Iako je analitička kvaliteta još uvijek najveći problem, najveći utjecaj na cjelovito poboljšanje postigao bi se usredotočenjem na prije- i poslijeanalitičke procese u kojima se zbiva najviše "grubih" pogrešaka, odnosno pogrešaka iz kojih nastaju nepovoljni događaji ili rizik nepovoljnih događaja za bolesnike. Čitav ciklus testiranja predstavlja jedinstveni okvir kojega treba iskoristiti za identificiranje i smanjivanje pogrešaka u laboratorijskoj medicini, s time da se nikada ne smije zaboraviti da laboratorijski stručnjaci moraju prednjačiti u osiguranju sigurnosti bolesnika kako unutar, tako i izvan zidova kliničkih laboratorija.

strated that clinicians either ignore or overlook 25 to 60% of abnormal routine test results (12). A more recent report showed that 45% of the results for urgent laboratory tests requested by the Emergency Department were never accessed (13). Results released by the laboratory may not contain all the information needed by a clinician, or laboratory report may contain information considered superfluous or irrelevant by a clinician. Available evidence points to an increasing awareness of the importance of communicating laboratory information, ensuring quality in laboratory reports, and providing interpretative comments and interpretive laboratory service (14).

- While quality indicators for the intra-analytical phase of laboratory activity have been well defined and their specifications internationally recognized, there is no consensus concerning types and acceptability limits for extra-analytical quality specifications. By comparing data on these indicators collected by different laboratories, a benchmark activity may be identified and realistic targets defined for quality in extra-analytical phases (15,16). If "zero defect" is the final goal for quality initiatives, the identification of valuable indicators for extra-analytical phases is a fundamental step in assessing and improving laboratory services (17).

Laboratory medicine is a highly dynamic sector of health care. The frequency and types of errors in laboratory medicine have changed for the better and are expected to change again in the future thanks to the constant development of more complex tests, great advances in instrument technology and ambitions for fully integrated laboratory information systems. While analytical quality is still a major issue, the greatest impact for overall improvement would be achieved by focusing on pre- and post-analytical processes in which most "gross" errors occur, the errors that can translate into adverse events or the risk of adverse events for patients. The total testing cycle is the unique framework to use for identifying and reducing errors in laboratory medicine, and we should never forget that laboratory professionals must be leaders in ensuring patient safety both inside and outside the walls of clinical laboratories.

**Adresa za dopisivanje:**

Mario Plebani  
 Department of Laboratory Medicine,  
 University-Hospital of Padova  
 Via Giustiniani, 2  
 35128 Padova, Italy  
 e-pošta: mario.plebani@unipd.it  
 tel. i faks: +39 049 663240

**Corresponding author:**

Mario Plebani  
 Department of Laboratory Medicine,  
 University-Hospital of Padova  
 Via Giustiniani, 2  
 35128 Padova, Italy  
 e-mail: mario.plebani@unipd.it  
 phone and fax: +39 049 663240

**Literatura/References**

1. Plebani M, Carraro P. Mistakes in a stat laboratory: types and frequency. *Clin Chem* 1997;43:1348-51.
2. Bonini P, Plebani M, Ceriotti F, Rubboli F. Errors in laboratory medicine. *Clin Chem* 2002;48:691-8.
3. Astion ML, Shojana KG, Hamil TR, Kim S, Ng VL. Classifying laboratory incident reports to identify problems that jeopardize patient safety. *Am J Clin Pathol* 2003;120:18-26.
4. Howanitz PJ. Errors in laboratory medicine: practical lessons to improve patient safety. *Arch Pathol Lab Med* 2005;129:1252-61.
5. Westgard JO, Westgard SA. The quality of laboratory testing today. *Am J Clin Pathol* 2006;125:343-54.
6. Plebani M. Errors in clinical laboratories or errors in laboratory medicine? *Clin Chem Lab Med* 2006;44:750-9.
7. ISO/PDTS 22367. Medical laboratories - Reducing of error through risk management and continual improvement - Complementary element.
8. Plebani M, Bonini P. Interdepartmental cooperation may help avoid errors in medical laboratories. *BMJ* 2002;324:423-4.
9. Auxter-Parham S. Taking autoverification to the next level: new tools make it easier to increase efficiency. *Clin Lab News* 2003;29:6-7.
10. 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.
11. ISO 15189: 2003. Medical laboratories - Particular requirements for quality and competence.
12. Hubbel FA, Frye EB, Akin BV, Rucker L. Routine admission laboratory testing for general medical patients. *Med Care* 1988;26:619-30.
13. Kilpatrick ES, Holding S. Use of computer terminals on wards to access emergency test results: a retrospective study. *Br Med J* 2001;322:1101-3.
14. Plebani M. The future of clinical laboratories: more testing or knowledge services? *Clin Chem Lab Med* 2005;43:893-6.
15. Ricòs C, Garcia-Victoria M, de la Fuente B. Quality indicators and specifications for the extra-analytical phases in clinical laboratory management. *Clin Chem Lab Med* 2004;42:576-80.
16. Plebani M. Towards quality specifications in extra-analytical phases of laboratory activity. *Clin Chem Lab Med* 2004;42:576-7.
17. Plebani M, Ceriotti F, Messeri G, Ottomano C, Pansini N, Bonini P. Laboratory network of excellence: enhancing patient safety and services effectiveness. *Clin Chem Lab Med* 2006;44:150-60.