



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI MILANO



**CORSO DI FORMAZIONE MANAGERIALE  
PER DIRIGENTI DI STRUTTURA COMPLESSA**

Codice corso: UNIMI DSC 1901/BE

Soggetto erogatore: Università degli Studi di Milano

**La Total Laboratory Automation nel Laboratorio di  
Analisi: un futuro possibile?**

Autore  
Prof. Alessandra Barassi

Docente di Progetto  
Prof. Federico Lega

Responsabile didattico  
scientifico

Prof. Federico Lega

2019-2021

## INDICE

Introduzione.....	1
Obiettivi strategici e specifici del progetto .....	4
Destinatari e beneficiari del progetto.....	4
Automazione nella diagnostica del laboratorio di analisi.....	10
Proposta di progetto organizzativo per il laboratorio analisi dell'Azienda Socio-Sanitaria Territoriale Santi Paolo e Carlono.....	15
Discussione.....	17
Bibliografia.....	18

## INTRODUZIONE

La Medicina di Laboratorio, con la sua pluridisciplinarietà, è diventata negli ultimi anni una componente fondamentale dei processi diagnostico-terapeutici, supportando l'erogazione dei servizi essenziali per i pazienti e partecipando alle quattro fasi fondamentali della medicina: *screening, diagnosi, terapia e riabilitazione*, intesa come ristabilimento dello stato di salute.

La Medicina di Laboratorio è articolata in diversi settori, di seguito elencati, ciascuno dei quali lavora con metodologie ed automazioni differenti:

- Chimica Clinica;
- Immunochimica;
- Ematologia;
- Citofluorimetria;
- Biologia molecolare;
- Microbiologia/Parassitologia;
- Emostasi;
- Elettroforesi – Immunofissazione;
- Allergologia ed Autoimmunità;
- Medicina trasfusionale.

Per ogni settore si individuano diverse linee analitiche, caratterizzate da una vasta gamma di esami che, con una sempre maggiore sensibilità e specificità, supporta l'erogazione dei servizi essenziali per la diagnosi e la cura. Ad esempio, il settore della Chimica Clinica si articola in Chimica Clinica (dosaggio di substrati, enzimi, elettroliti su plasma o siero) e Chimica delle Urine; il settore dell'Immunochimica comprende, invece, svariate linee analitiche quali Farmaci e Droghe, Ormoni e Markers, Infettivologia. Questi due settori, insieme all'Ematologia, rappresentano il grosso dell'attività di routine e si avvalgono di strumentazione automatizzata. Nel settore di Microbiologia/Parassitologia sono comprese tutte le indagini volte ad accertare la presenza nel campione di microrganismi o di marcatori biologici che ne indicano il contatto, attuale o pregresso, con l'organismo; in particolare, le analisi batteriologiche ricercano i batteri presenti nel campione tramite esami a fresco, con colorazioni atte al rilievo dei microrganismi, colture, analisi delle azioni biochimiche ed enzimatiche dei batteri, risposta agli antibiotici (antibiogramma).

In un laboratorio di analisi, le attività che si susseguono sono, generalmente, ripartite in tre sottoprocessi:

- **fase pre-analitica:** consiste nella preparazione del campione da analizzare, dalla prescrizione delle prestazioni al reperimento del materiale biologico, fino al trasporto, al pretrattamento e all'accettazione in laboratorio;
- **fase analitica:** fa riferimento all'esecuzione delle determinazioni analitiche;
- **fase post-analitica:** consiste nella raccolta dei risultati in un unico referto validato, fino alla consegna dello stesso al committente, e comprende anche la gestione dello stoccaggio dei campioni; il referto, documento tangibile di sintesi di tutto il processo di produzione in laboratorio, si identifica esaustivamente come il prodotto finale delle attività svolte.

Le apparecchiature presenti in un laboratorio di analisi possono, pertanto, essere raggruppate per fasi di lavorazione del campione in: **strumentazione pre-analitica**, in cui il campione biologico, raccolto presso il punto di prelievo, può essere aliquotato, trattato o trasferito in contenitori adatti alle fasi successive di lavorazione (ad es. un vetrino per le analisi al microscopio, una provetta di tipo specifico, un terreno di

coltura); **strumentazione analitica**, dedicata alla misura; **strumentazione post-analitica**, per la produzione del referto e lo stoccaggio dei campioni.

In un laboratorio, la maggior parte delle analisi si esegue su sangue intero, siero, urine o altri campioni biologici (es. feci, liquor, tessuti, campioni genetici, colture cellulari, MOGM – microrganismi geneticamente modificati), prelevati sia da persone sane (donatori, programmi di screening), che da pazienti.

Analizzare i campioni biologici significa eseguire delle valutazioni quali-quantitative, in particolare:

- misurare la concentrazione delle sostanze (analiti) disciolte nei liquidi fisiologici, al fine di stabilire se si è in un range fisiologico oppure patologico;
- eseguire il conteggio, per unità di volume, di particelle o di cellule;
- valutare la presenza di microrganismi;
- determinare i parametri chimico-fisici (ad esempio, nel caso delle analisi delle urine, generalmente associate ad analisi del sedimento urinario);
- cercare alterazioni morfologiche nelle cellule dei tessuti, in quanto ad alterazioni della morfologia corrispondono alterazioni della funzionalità che, di conseguenza, riportano a situazioni patologiche.

Dalla fine del secolo scorso, quando la rivoluzione organizzativa era già in corso e si affacciava sulla sponda europea dell'Atlantico, molti articoli hanno affrontato il tema del futuro della Medicina di Laboratorio, sotto il profilo della strutturazione dei Laboratori, delle politiche sanitarie a essa collegate, della tipologia e modalità di fornitura del servizio, delle conseguenze sulla disciplina e sui suoi professionisti [1, 2, 3–7] e hanno valutato lo stato di avanzamento delle riorganizzazioni negli Stati Uniti [8], nel Regno Unito [9], nelle aree europee [10] e in Italia [11]. L'insieme delle sensibilità rappresentate negli articoli consente di sintetizzare alcune visioni comuni:

- l'ineluttabilità (e il fascino) del cambiamento insieme con il timore che megalaboratori e diminuzione/invecchiamento degli addetti conducano alla fine della disciplina e alla definitiva trasformazione in "merce" dell'esame di laboratorio;
- consapevolezza di necessarie trasformazioni strutturali e organizzative, spinte dalla tecnologia, che vanno possibilmente governate (il tema della qualità e della sua certificazione), ma che possono/devono condurre al superamento dei confini disciplinari e professionali tradizionali;
- ricerca delle possibilità di dimostrare il valore aggiunto della Diagnostica di Laboratorio, con la riscoperta del "referto", l'impegno al lavoro di comunicazione all'interfaccia clinica-laboratorio e gli studi di outcome, alla luce di una sempre più accettata EBLM (evidence-based laboratory medicine).

Tuttavia, il clima diffuso è ben spiegato nella presentazione di un articolo dal significativo titolo "The future for laboratory medicine" pubblicato su The Bulletin of The Royal College of Pathologists nel 2010: "Some of us might be forgiven for wondering whether lab medicine has a future at all. However, some of us are confusing whether laboratory medicine in general has a future, with whether my laboratory or my specialty has a future" [12] Nel 2006, O'Leary [13] ha effettuato un'analisi SWOT (strengths, weaknesses, opportunities, threats) molto interessante del moderno Laboratorio Clinico in area anglosassone. Secondo l'autore i principali punti di forza del Laboratorio sono:

- la presenza di uno staff dirigenziale giovane e motivato;
- ottimi standard di pratica con specifica tensione all'eccellenza, al confronto e all'accreditamento;

- capacità attrattive della Medicina di Laboratorio con opportunità educative e di crescita professionale;
- possibilità di ricevere fondi per la ricerca;
- prospettive di sviluppo tecnologico, specialmente per le biotecnologie.

I punti di debolezza sono:

- la crescita anno dopo anno delle richieste di impegno lavorativo con bassi investimenti strategici;
- sempre minor tempo per pensare allo sviluppo strategico, soffocati dall'incrementale routine;
- la battaglia contro inapproprietezze nella richiesta e nell'utilizzo delle risposte dei test;
- la decimazione dello staff;
- un'inadeguata politica di finanziamento, specie per le infrastrutture;
- la consapevolezza della "lontananza" dalla realtà clinica e della percezione della Medicina di Laboratorio come "invisibile" e "incompresa", anche a causa degli stessi operatori del Laboratorio.

Le opportunità sono considerate enormi in relazione sia ai progressi della diagnostica e alla sua pervasività nella medicina contemporanea, sia alla scoperta dei punti specifici ove si crea il valore aggiunto del "prodotto" del Laboratorio, in rapporto alle prospettive della medicina personalizzata, dei network di ricerca e dei ruoli nella gestione della ristrutturazione dell'organizzazione della Medicina di Laboratorio. I rischi sono quelli della marginalizzazione nelle decisioni, dell'invisibilità, della frammentazione da un lato e dell'erosione dall'altro dei contenuti disciplinari e professionali, nella mancanza di un'adeguata analisi e ricostruzione di ruoli e poteri della disciplina e dei suoi addetti.

## OBIETTIVI STRATEGICI E SPECIFICI DEL PROGETTO

Oggi, l'automazione nel laboratorio di analisi ha raggiunto livelli d'eccellenza in alcuni ambiti, tra cui la Chimica Clinica, l'Immunochimica, l'Ematologia e la Biologia Molecolare.

L'obiettivo dello studio è l'introduzione nel Laboratorio di Analisi Chimico-Cliniche dell'ASST-Santi Paolo e Carlo (Milano, Italy) di questa evoluzione tecnologica per garantire il mantenimento degli standard di qualità previsti dai processi di accreditamento e certificazione e l'adeguato dimensionamento dei laboratori clinici.

Il punto di svolta nell'attenzione agli errori medici è posizionabile nel 1999, con la pubblicazione da parte dell'Institute of Medicine's (IOM) del report sugli errori medici, dal titolo "*To err is human; built a safer health system*" [14]. Questo lavoro riassume dati pubblicati sulla frequenza degli errori medici negli Stati Uniti, definisce la causa degli errori e propone una serie di soluzioni al problema. La frase "*To err is human*", contenuta nel titolo dell'ormai celebre rapporto, sintetizza la natura umana dell'errore e può apparire lapalissiano sostenere ed argomentare come la riduzione delle componenti umane nei processi clinici e diagnostici porti alla riduzione del numero degli errori commessi. Può comunque risultare di qualche utilità all'inquadramento del problema un'analisi un po' più dettagliata dei diversi tipi di errore che interessano specificamente gli aspetti diagnostici del percorso clinico e la valutazione delle possibilità di miglioramento offerte dall'automazione. Il connubio automazione-sicurezza è infatti decisamente attuale, sia per l'attenzione crescente che viene posta oggi alla sicurezza del paziente, sia per la grande rivoluzione organizzativa dei laboratori clinici nel corso in questi anni, che vede i processi di automazione fortemente coinvolti. Occorre infine fare anche il punto sui limiti dell'automazione, su alcuni problemi legati agli errori provocati dall'automazione stessa e ai possibili meccanismi di protezione verso questo particolare tipo di errori.

## DESTINATARI E BENEFICIARI DEL PROGETTO

### Il pericolo in laboratorio

Il laboratorio di analisi è identificato come un ambiente di lavoro ad alto rischio, in quanto sono presenti una serie di pericoli, identificati come situazioni, sostanze o oggetti che possono causare un danno ai lavoratori. Pertanto, l'operatore che accede al laboratorio deve rispettare una serie di regole di corretto atteggiamento, al fine non solo di proteggere sé stesso dai pericoli presenti, ma anche di proteggere il laboratorio dall'ambiente esterno, riducendo la probabilità di contaminazione dei campioni biologici in esso presenti. Le molteplici attività svolte nei laboratori comportano l'esposizione a pericoli di diverso genere: dalla fiamma di un bunsen al freddo estremo dell'azoto o dell'elio liquido, dall'aggressività di acidi e basi agli aerosol di agenti patogeni o di sostanze cancerogene o mutagene, dalle radiazioni ottiche a quelle ionizzanti. In sintesi, i principali rischi che si possono trovare all'interno di un laboratorio sono correlati a:

- agenti biologici;
- agenti chimici;
- agenti fisici;
- fattori biomeccanici;
- fattori meccanici;
- fattori ambientali;
- fattori di relazione.

In questo contesto di rischio elevato, le misure di protezione collettiva da sole non possono prevenire il rischio di contaminazione e proteggere i lavoratori contro i numerosi pericoli fisici, chimici e biologici presenti. Il rischio residuo deve essere contrastato con l'adozione di Dispositivi di Protezione Individuale (DPI) adeguati al contesto in cui si opera.

### **Rischio chimico**

Le sostanze chimiche presenti in un laboratorio di analisi sono numerosissime; nonostante ciò, il rischio chimico risulta piuttosto limitato per varie ragioni. Al giorno d'oggi, nei laboratori di analisi l'utilizzo di prodotti chimici puri si va riducendo sempre più con l'introduzione degli analizzatori automatici che lavorano con kit e reattivi già pronti all'uso: pertanto, la probabilità di dover maneggiare boccioni contenenti sostanze chimiche si riduce notevolmente. Inoltre, l'identificazione degli agenti chimici è oggi resa molto più rapida ed esaustiva dall'obbligo imposto ai produttori e ai fornitori di apporre sui contenitori etichette descrittive dei pericoli connessi alla sostanza ed allegare schede di sicurezza che riportino tutte le informazioni indispensabili ad un uso del prodotto in condizioni di massima sicurezza, specificando i pericoli e le azioni da intraprendere in caso di contatto accidentale con la sostanza.

### **Rischio fisico**

Gli agenti fisici, correlati all'uso e al funzionamento delle attrezzature e degli impianti presenti in un laboratorio di analisi ed in grado di provocare un danno alla salute delle persone, possono essere classificati in sei categorie:

- calore;
- energia elettrica;
- radiazioni non ionizzanti (luce visibile, raggi ultravioletti, raggi infrarossi, radiofrequenze, microonde);
- radiazioni ionizzanti;
- liquidi e gas criogeni;
- rumore e vibrazioni meccaniche.

Analogamente a quanto detto per il rischio chimico, anche il rischio fisico risulta limitato dalle normative vigenti e dalle scelte operate a livello di progettazione; pertanto, nel momento in cui si accede ad un laboratorio di analisi è opportuno, in ogni caso, osservare l'ambiente circostante, al fine di averne un'adeguata percezione, e seguire regole di corretto atteggiamento. Ad esempio, la luce visibile, anche se apparentemente innocua, quando è emessa da sorgenti molto potenti (es. spettrofotometri, fotocopiatrici) può produrre abbagliamento: pertanto, questi strumenti abbaglianti devono essere chiaramente individuati. I raggi ultravioletti ed infrarossi sono emanati dalle sorgenti luminose utilizzate dagli analizzatori, sia automatici che manuali (spettrofotometri), che vanno quindi individuati come pericoli. Il rumore è un agente fisico pressoché ubiquitario. È quindi presente nei laboratori, soprattutto negli ambienti dove si trovano analizzatori automatici e centrifughe, ma può nascere anche da dispositivi di protezione o prevenzione, come gli aspiratori necessari al funzionamento delle cappe.

### **Rischio biologico**

Il rischio biologico è definito come la possibilità di contrarre una malattia infettiva nel corso delle attività lavorative e si trova a tutti i livelli in ambito ospedaliero ed ambulatoriale. Il D. Lgs. 81/2008 "Testo unico

sulla salute e sicurezza sul lavoro” classifica gli agenti biologici (virus, batteri, funghi) in quattro gruppi, in base alle seguenti quattro caratteristiche:

- infettività: capacità di un microrganismo di penetrare e moltiplicarsi nell’ospite;
- patogenicità: capacità di produrre una malattia a seguito di un’infezione;
- trasmissibilità: capacità di un microrganismo di essere trasmesso da un soggetto infetto ad un soggetto suscettibile;
- neutralizzabilità: disponibilità di efficaci misure profilattiche, per prevenire la malattia, o terapeutiche, per la sua cura.

Gli agenti patogeni possono determinare:

- un’azione infettiva, che consiste nella generazione di una malattia a seguito della colonizzazione dell’ospite da parte dei microrganismi: le attività lavorative in ambito sanitario possono esporre a rischio infettivo, in particolare veicolato dal sangue, sia i pazienti (infezioni ospedaliere) che il personale (infezioni occupazionali);
- un’azione allergizzante, connessa alle reazioni allergiche innescate dai metaboliti prodotti dagli agenti patogeni;
- un’azione tossica, in quanto i metaboliti prodotti possono essere in grado di indurre risposte infiammatorie ed immunologiche o necrosi tissutale.

Le modalità di trasmissione degli agenti patogeni sono le seguenti:

- contatto diretto con l’agente patogeno (trasmissione muco-cutanea) o indiretto, toccando oggetti contaminato che fanno da intermediari (es. aghi imbrattati, camici e guanti sporchi);
- via aerea, respirando piccole goccioline o aerosol che trasportano microrganismi;
- via parenterale, che consiste nell’inoculazione o nel contatto delle mucose o della cute lesa con sangue, emoderivati o altro materiale biologico;

In conclusione, il rischio di infezione da patogeni è un fenomeno comunque ben conosciuto e riconducibile essenzialmente a tre modalità:

- nosocomiale propriamente detta (dall’ambiente ai pazienti oppure crociata tra pazienti);
- occupazionale (da pazienti infetti ad operatore);
- da operatore infetto a paziente.

Nonostante ciò, una prima semplice forma di prevenzione consiste nell’adottare un atteggiamento non superficiale, bensì più consapevole, che si traduce nell’applicazione del principio della diffidenza, ossia immaginare come contaminato tutto ciò che ci circonda.

### **Quadro normativo di riferimento**

Per quanto riguarda il panorama normativo di riferimento, il primo manuale in termini di biosicurezza dedicato al laboratorio è stato prodotto dall’Organizzazione Mondiale della Sanità nel 1983 (a fronte dell’alto numero di operatori sanitari che, in quel periodo, hanno contratto il virus dell’HIV). Ad oggi, il “Laboratory Biosafety Manual” è giunto alla sua terza edizione (del 2004) e continua a rappresentare il gold standard a livello internazionale per la valutazione e la classificazione del potenziale rischio biologico connesso alle varie attività biomediche e microbiologiche svolte in laboratorio.



L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha operato affinché i vari Stati adottassero queste linee guida: in particolare, esse sono state recepite nell'ordinamento normativo italiano precedentemente al Titolo VIII del D. Lgs. 626/94 e, successivamente, al Titolo X del D. Lgs. 81/2008. In questo contesto normativo, un importante passo avanti è stato fatto introducendo il concetto della prevenzione: difatti, al di là di quanto stabilito dalle leggi, se non si è in grado di adottare un atteggiamento consapevole, non si potrà raggiungere il risultato desiderato.

Con riferimento alla gestione del rischio, il D. Lgs. 81/2008 sposta in capo al datore di lavoro delle precise responsabilità: egli ha il compito di effettuare un accertamento dei rischi collegati all'ambiente in cui opera, di scegliere le misure protettive e preventive adatte per la tutela dei propri operatori, di informarli e formarli adeguatamente.

### Gli aspetti normativi

In questa sezione verranno trattati gli aspetti normativi che coinvolgono le tecnologie in uso all'interno di un laboratorio di analisi, con particolare riferimento al contesto della diagnosi in vitro. L'analisi del quadro normativo fa da substrato ad una serie di attività (es. la codifica e l'inventariazione delle tecnologie, i collaudi, la gestione delle fasi di approvvigionamento, la gestione della vigilanza, la certificazione dei prodotti, la pianificazione e l'HTA, la gestione dei SI, etc.).

Nell'ambito del laboratorio di analisi, ci si riferisce a tecnologie di alta, media o bassa complessità che, nella routine diagnostica, possono afferire alla fase pre-analitica di allestimento e preparazione del campione, in cui si creano tutte le condizioni necessarie affinché lo stesso venga poi gestito analiticamente (cioè il momento in cui una provetta, o un vetrino, assume un valore, un significato clinico), fino ad arrivare alla fase finale di produzione del referto ed eventuale stoccaggio del campione analizzato, ossia la fase post-analitica (Figura 1).



**Figura 1** – Flusso operativo del laboratorio di analisi: fase pre-analitica, analitica e post-analitica

Oggi, l'evoluzione tecnologica, che trova la sua massima espressione nelle **catene di grande automazione**, consente di limare la demarcazione esistente tra le tre suddette fasi, permettendo un'integrazione fra di esse.

In generale, il mondo delle tecnologie presenti all'interno di una struttura ospedaliera è ben regolamentato da Direttive specifiche per ogni tipologia di prodotto, che definiscono i requisiti essenziali che devono

essere rispettati per garantire la sicurezza e la salute degli utilizzatori, secondo la filosofia del nuovo approccio europeo. In particolare, per quanto riguarda le tecnologie di laboratorio, è possibile riferirsi a Direttive (Tabella 1) che, per la complementarità dei requisiti specifici richiesti, devono essere applicate contemporaneamente (es. Direttiva 2004/108/CE sulla compatibilità elettromagnetica, Direttiva 2006/95/CE sulla bassa tensione). Accanto a queste, esistono altre Direttive, come quelle sui dispositivi medici (Tabella 2), che rendono esaustiva la richiesta dei requisiti essenziali: è il caso della Direttiva 98/79/CE, applicabile ai dispositivi medico-diagnostici in vitro, recepita in Italia con il D. Lgs. n. 332 dell'8 settembre 2000.

<b>Direttiva 2001/95/CE relativa alla sicurezza generale dei prodotti</b>	<b>2006/42/CE</b>	<i>Macchine</i>
	<b>2004/108/CE</b>	<i>Compatibilità elettromagnetica</i>
	<b>89/686/CEE</b>	<i>Dispositivi di protezione individuale</i>
	<b>2006/95/CEE</b>	<i>Bassa tensione</i>
	<b>97/23/CEE</b>	<i>Attrezzature a pressione</i>
		<i>Dispositivi medici</i>
		<i>Sicurezza giocattoli, esplosivi, imbarcazioni, ascensori, rifiuti, ...</i>

**Tabella 1.** Principali Direttive sulla sicurezza dei prodotti.

D. Lgs. 25 gennaio 2010, n. 37 (2007/47/CE)	<b>93/42/CEE</b>	<i>D. Lgs. n. 46 - 24 febbraio 1997</i> relativo ai <b>dispositivi medici</b>
	<b>98/79/CE</b>	<i>D. Lgs. n. 332 - 08 settembre 2000</i> relativo ai <b>dispositivi medico-diagnostici in vitro</b>
	<b>90/385/CEE</b>	<i>D. Lgs. n. 507 - 14 dicembre 1992</i> relativo ai <b>dispositivi medici impiantabili attivi</b>

**Tabella 2** – Direttive sui dispositivi medici.

Il D. Lgs. 332/2000 definisce già all'art. 1 cosa debba essere inteso come dispositivo medico-diagnostico in vitro (IVD), ossia un dispositivo destinato ad essere impiegato in vitro per l'esame dei campioni provenienti dal corpo umano, allo scopo di fornire informazioni:

- su uno stato fisiologico o patologico, o
- su una anomalia congenita, o
- che consentono la determinazione della sicurezza e della compatibilità con potenziali soggetti riceventi, o
- che consentono il controllo delle misure terapeutiche.

Da questa definizione si intuisce la sostanziale differenza rispetto ai dispositivi medici propriamente detti, per i quali, invece, è previsto l'utilizzo in vivo sull'uomo.

Inoltre, il D. Lgs. 332/2000 stabilisce che i contenitori dei campioni (es. le provette, i contenitori per le urine o per le feci), i test autodiagnostici (es. gli apparecchi ad uso domiciliare per la determinazione della glicemia) e gli accessori (che estendono o coadiuvano la funzionalità di un dispositivo medico-diagnostico in vitro) debbano essere considerati IVD e, pertanto, rientrano nel campo di applicazione del D. Lgs. stesso. Sono invece esclusi i dispositivi o gli accessori destinati a prelevare i campioni (ad esempio, con riferimento all'apparecchio per la determinazione della glicemia, la lancetta pungidito non può essere considerata dispositivo medico-diagnostico in vitro e, nella fattispecie, rientra nell'ambito di applicazione della Direttiva 93/42/CEE relativa ai dispositivi medici).

## AUTOMAZIONE NELLA DIAGNOSTICA DEL LABORATORIO DI ANALISI

A livello mondiale, il numero di test diagnostici di laboratorio processati annualmente è superiore a 9 bilioni. Di questi, più di 800 milioni riguardano l'area siero, ossia la parte di Chimica Clinica e di Immunochimica. La strumentazione ad oggi disponibile sul mercato consente al laboratorio di analisi di fornire dei risultati che hanno un impatto sulla decisionalità clinica e terapeutica superiore al 60%.

Per **Total Lab Automation** (Figura 2) si intende una catena in grado di trasportare fisicamente i campioni biologici agli analizzatori e ai moduli pre- e post-analitici: in tal modo si rende possibile il collegamento al sistema di automazione di tutta la strumentazione disponibile, senza condizionamenti o compromessi.



**Figura 2.** Esempio di Total La Automation.

Le motivazioni per cui si avverte l'esigenza di realizzare soluzioni di automazione nel laboratorio di analisi sono molteplici.

Un primo aspetto riguarda il sistema di **riorganizzazione territoriale** che negli ultimi anni sta coinvolgendo il laboratorio di analisi: infatti, è sempre più diffusa la consuetudine di avere un grosso laboratorio (Hub) in una determinata area geografica e altri piccoli laboratori dislocati nel territorio (Spokes) che gestiscono test specifici o di urgenza. L'Hub, a cui affinisce un numero elevato di provette, deve essere auspicabilmente organizzato con sistemi di automazione elevata. Inoltre, l'automazione permette un'**ottimizzazione delle risorse sia economiche che umane**, dà la garanzia di crescita attraverso la gestione degli aumenti, anche improvvisi, dei carichi di lavoro senza dover necessariamente cambiare l'organizzazione del laboratorio, consente di rispondere al meglio, e nei tempi adeguati, alle esigenze dei clinici e dei pazienti e, infine, permette di standardizzare tutti i processi al fine di **aumentare la qualità e la sicurezza del laboratorio**, incrementandone, al contempo, il prestigio.

La scelta delle più appropriate soluzioni di automazione da implementare è un processo molto lungo e complesso, in quanto impatta fortemente sul futuro del laboratorio, e deve soddisfarne al meglio le reali necessità: esistono laboratori molto diversi l'uno dall'altro e, quindi, diventa di fondamentale importanza riuscire a fornire soluzioni diverse l'una dall'altra, adattabili ai singoli contesti e ai vari flussi di lavoro.

Nel corso degli anni le esigenze sono cambiate: se in un primo momento si tendeva a proporre automazioni predefinite, caratterizzate da un ben preciso numero di strumenti e dotate di una sola tipologia di moduli pre- e post-analitici collegati, oggi l'attenzione è rivolta alla ricerca di **automazioni personalizzate**; d'altro canto, si è passati da un focus su singola disciplina (concentrandosi sull'automazione di singole aree, principalmente la Chimica Clinica e l'Immunochimica) ad un focus multidisciplinare (estendendo l'automazione dall'area siero alle aree sangue intero e plasma); inoltre, l'attività dell'operatore risulta focalizzarsi non più sulla gestione del singolo campione, bensì sulla gestione dell'intero processo. In generale, e nello specifico per il laboratorio, quando si decide di automatizzare un processo, è importante considerare un principio fondamentale: solo se il processo è efficiente, l'automazione permette di aumentarne l'efficienza. Una soluzione di automazione, in generale, prevede i seguenti componenti principali:

- data management;
- analizzatori;
- sistema di trasporto (track, catena su cui viaggiano i campioni);
- moduli pre- e post-analitici.

Negli ultimi anni sono state proposte sul mercato nuove soluzioni di automazione dell'intero processo analitico, con l'intento di offrire soluzioni personalizzate che meglio si adattino alle diverse necessità riorganizzative dei vari laboratori: in questo caso l'automazione permette, su un'unica piattaforma, di consolidare le tre fasi di lavorazione del campione (pre-analitica, analitica, post-analitica). Grazie a differenti moduli di carico del campione e a sistemi di stoccaggio particolarmente capienti, si è riusciti a raggiungere la **completa tracciabilità dell'intero processo**, senza la necessità di moduli pre- e post-analitici aggiuntivi. Si tratta di soluzioni altamente personalizzabili, con track di forme differenti (es. a "L", a "T", a "U"), in ogni caso adattabili agli spazi che il laboratorio ha a disposizione e ai diversi modelli organizzativi. Inoltre, un middleware unico permette la gestione del campione dalla richiesta alla refertazione, in un unico step operativo, garantendo tracciabilità, multidisciplinarietà e proattività del processo.

Nel variegato mondo delle proposte offerte dai vari competitors, in cui sono previste delle conoscenze sempre più spinte, è possibile fare alcune riflessioni, al fine di orientarsi nella scelta delle soluzioni più adatte alle singole esigenze.

La diagnostica di laboratorio assume importanza ai fini di un trattamento terapeutico che sia precoce, tempestivo ed adeguato. Clinici e pazienti necessitano di risposte in ogni fase della vita e l'evoluzione come essere umani non può prescindere da indagini diagnostiche per la valutazione dello stato di salute, l'individuazione precoce o la diagnosi di una malattia. I test diagnostici in vivo e in vitro rappresentano "the heart of clinical decision-making": il 60-70% delle decisioni da prendere per diagnosi, trattamento terapeutico, ammissione o dimissione di un paziente si basano sui risultati di test diagnostici. Le domande che vengono poste dal mercato alle aziende come fornitori di soluzioni e ai laboratori come erogatori di servizi sono:

- come aumentare la qualità e la produttività di un laboratorio, massimizzando al contempo le prestazioni delle risorse coinvolte?

- come soddisfare i criteri di razionalizzazione, consolidamento dei processi e contenimento delle spese?

Il criterio del singolo non è chiaramente applicabile ad un contesto così variegato. Tuttavia, attraverso esperienza e buon senso e tramite strumentazione ad alto contenuto tecnologico è possibile individuare dei metodi di organizzazione condivisibili per la standardizzazione dei processi e l'ottimizzazione del workflow.

Nell'ottica della standardizzazione, della razionalizzazione e dei ruoli imposti alle strutture sanitarie e, quindi, ai laboratori di analisi, è necessario definire un parametro di riferimento che sia significativo della qualità e dell'efficienza dei servizi offerti: si parlerà, pertanto, di **Turn Around Time (TAT)**. Si tratta di un parametro abitualmente utilizzato nei laboratori di analisi per il monitoraggio delle attività e sul quale vengono ideate le opportune strategie correttive. Il TAT è universalmente riconosciuto come l'indicatore dell'efficienza dei processi in essere nel laboratorio e della qualità dei servizi offerti.

Uno sguardo alla letteratura mette in evidenza una varietà di diversi approcci volti alla definizione del TAT, due in particolare: il Therapeutic TAT e l'Intra Laboratory TAT.

Il **Therapeutic TAT** è inteso come l'intervallo di tempo che intercorre tra la richiesta del test e l'inizio del trattamento terapeutico intrapreso sulla base dei risultati ottenuti. Innumerevoli sono le variabili che possono influenzare il Therapeutic TAT, tra cui i tempi e le modalità di prelievo e il trasporto dei campioni al laboratorio. Pertanto, la maggior parte dei clinici è orientata all'utilizzo dell'**Intra Laboratory TAT**, che rappresenta il tempo totale che intercorre dall'arrivo del campione in laboratorio alla disponibilità del risultato validato e refertabile: quindi, tale parametro include tutte le attività, dal check-in mediante scansione del barcode (che sancisce la ricezione del campione da parte del laboratorio) alla consegna del referto finale.

In letteratura sono disponibili diversi esempi che mostrano come il TAT possa essere ridotto mediante un'adeguata formazione del personale sanitario e l'adozione di strumentazione ad alto contenuto tecnologico. Il modello di automazione di laboratorio che meglio sembra soddisfare le caratteristiche in termini di TAT è rappresentato dal concetto di **Open Automation**, che consiste nella possibilità di collegare al sistema di automazione tutta la strumentazione che il cliente reputa idonea per soddisfare al meglio le esigenze del proprio laboratorio. In particolare, nell'ottica della personalizzazione (Custom Made Automation), la Open Automation si configura come una nuova tendenza, che può fare la differenza nell'aggiudicazione di un appalto di fornitura di un laboratorio di analisi.

Oggi, parlando di **Unified Solution**, ci si riferisce a due importanti concetti:

- consolidamento di differenti aree analitiche: concentrazione di differenti aree analitiche sulla stessa piattaforma strumentale ed utilizzo della provetta unica in sostituzione delle provette dedicate (ossia spostamento su unico contenitore di parametri determinabili sullo stesso materiale o per sorting del contenitore stesso);
- integrazione tra le varie fasi analitiche: ottimizzazione su un unico sistema di tutte le fasi del processo analitico, incluse quelle pre- e post-analitiche.

In questo contesto, due parametri di riferimento per valutare l'efficacia di una soluzione di automazione, sono:

- capacità, intesa come numero di campioni che il sistema o modulo in esame può ospitare simultaneamente, al fine di garantire un adeguato walk away;

- produttività oraria (throughput), intesa come il numero massimo di campioni/ora che il sistema o modulo può processare.

In un sistema di trasporto automatizzato dei campioni, il passaggio di consegna delle provette avviene secondo l'applicazione dell'One Touch Concept, che consiste nella riduzione del numero di contatti con il materiale biologico ed equivale ad un aumento della produttività e ad una riduzione del rischio biologico.

I moduli di cui un sistema di Total Laboratory Automation si compone sono:

- moduli di pre-analitica;
- moduli di trasporto con nastro trasportatore;
- interface;
- moduli di post-analitica.

A seguire, una breve descrizione dei vari moduli pre-analitici.

Il primo modulo in esame è il modulo di carico campioni (Bulk Input Module), le cui caratteristiche possono essere così sintetizzate: non richiede l'impiego di portacampioni, ha un'elevata capacità (700 campioni), l'utilizzo è intuitivo, permette la gestione simultanea di provette di tipo e dimensioni diverse, tappate o non centrifugate, con riconoscimento della provetta ed identificazione del colore del tappo (mediante sistema di visione), la produttività raggiunge valori fino a 1000 provette/ora.

Il secondo modulo è il modulo per carico campioni ordinato (Rack Input Module), che opera mediante rack porta campioni universale multisize; presenta un elevato throughput (fino a 800 provette/ora), che si traduce in elevata produttività per il laboratorio, ed è dotato di sistema di riconoscimento della provetta ed identificazione del colore del tappo (con sistema di visione).

Segue il modulo input/output (Input/Output Module), il più complesso della serie, rappresenta l'unico punto di contatto per operazioni di carico/scarico/sorting, consente la gestione contemporanea di campioni di siero, ematologia, coagulazione, etc., utilizza un rack portacampioni universale multisize, è in grado di gestire simultaneamente provette di dimensioni e tipo diverso tappate, stappate, sigillate, centrifugate e non, raggiungendo una produttività fino a 750 provette/ora.

Ciascun modulo di input può essere equipaggiato con una telecamera e un software di elaborazione delle immagini, che costituiscono il sistema di visione, al fine di garantire l'identificazione univoca del tipo di provetta, l'individuazione della presenza o dell'assenza del tappo, il riconoscimento del colore dello stesso e, infine, la lettura del codice a barre. Tali informazioni vengono elaborate dal software per la gestione delle non conformità, in caso di mismatch programmazione/colore del tappo o mismatch peso/colore del tappo

Il banco di lavoro è costituito da venti corsie personalizzabili tra carico e scarico e garantisce fino a 65 regole di parcheggio/sorting, configurabili per 780 posizioni disponibili; i vari parametri possono essere configurati da interfaccia grafica. Il modulo refrigerato, con bilanciamento automatico del batch da centrifugare, consente di discriminare eventuali campioni con prelievo insufficiente, mediante pesatura delle provette; i parametri che possono essere configurati sono: temperatura, tempo di centrifugazione, accelerazione/decelerazione, dimensione del batch e time-out di carico. Tale modulo consente un ingresso random ed un'uscita prioritaria per le STAT (Short Turn Around Time). La produttività è pari a 300 provette/ora, con un processo di centrifugazione di 10 minuti. Nel caso in cui il layout del laboratorio preveda più centrifughe, il software si occupa del bilanciamento del carico di lavoro e dell'inoltro delle urgenze alla centrifuga con minor tempo di centrifugazione residuo. Il modulo stappatore consente la

rimozione di tappi a vite e a pressione e la gestione contemporanea di provette differenti per diametro ed altezza. È dotato, inoltre, di cesto di raccolta tappi con capacità configurabile e la produttività è di 800 provette/ora.

L'interface è l'hardware di collegamento tra l'automazione e il singolo analizzatore e all'aumentare della complessità dell'interface, diminuisce l'efficienza del trasporto. Quando si parla di interfacciamento tra strumenti ed automazione va fatta una distinzione tra analizzatori "pick and plays", che prelevano la provetta dal track e la restituiscono a campionamento avvenuto, ed analizzatori "point in space", che sono in grado di campionare la provetta direttamente dal carrier sul track dove è posizionata. Quando si opera con strumentazioni complesse, come sistemi di automazione totale per il laboratorio, bisogna mettere in conto il fermo macchina, ovvero una condizione bloccante per un modulo o per l'automazione nel suo complesso, che richieda l'intervento dell'operatore. A seconda dell'entità dei moduli coinvolti e del numero delle occorrenze, il TAT può risultare compromesso. Al fine di condurre un'analisi predittiva e ridurre il tempo di fermo macchina e di intervento dell'operatore, è possibile seguire dei percorsi di formazione certificata on site e on line con tutoring on the job, piuttosto che utilizzare un'interfaccia grafica (GUI - Graphic User Interface) semplificata basata su recoveries guidate step by step, ma anche ricorrere ad un customer support dedicato o a notifiche via mail che avvertono gli operatori dello stato di salute dell'automazione, al fine di fornire al cliente dei report periodici e programmare interventi di manutenzione preventiva necessari al buon funzionamento della strumentazione. Con riferimento al customer support, le possibili situazioni in grado di attivare il servizio di supporto possono tradursi in notifiche automatiche, che garantiscono un'analisi precoce e predittiva degli eventi di malfunzionamento (in tal modo, l'operatore ha la possibilità di raggiungere l'automazione e di scendere fino al dettaglio della problematica, attraverso un'analisi dei file di log, che rappresentano un tracciato dell'attività del sistema di automazione), e contatti telefonici da parte del cliente attraverso la hot line. In particolare, essendo l'automazione provvista di un PC dedicato per il troubleshooting dei moduli e degli analizzatori connessi, il customer support può accedere, da remoto, al portale del parco macchine installato e all'interfaccia grafica dell'automazione, al fine di inoltrare comandi di diagnostica, valutare i parametri operativi e le variazioni di configurazione, intervenire selettivamente in funzione del modulo affetto dal malfunzionamento.



## PROPOSTA DI PROGETTO ORGANIZZATIVO PER IL LABORATORIO ANALISI DELL'AZIENDA SOCIO SANITARIA TERRITORIALE SANTI PAOLO E CARLO

Dal mese di Ottobre 2020 i Laboratori Analisi situati nei due presidi (Ospedale San Paolo ed Ospedale San Carlo) avranno il seguente assetto per quanto concerne il personale Dirigenziale:

- Ospedale San Paolo: 9 Dirigenti (7 Biologi e 2 Medici). Tutti i Dirigenti svolgono attività a pieno in regime di routine, urgenza e di reperibilità, tranne un Libero Professionista.
- Ospedale San Carlo: 5 Dirigenti (4 Biologi e 1 Medico) oltre a 3 Dirigenti "in uscita" causa pensionamento o dimissioni. Di questi, 4 Dirigenti svolgono attività a tempo pieno in regime di routine e urgenza e un Dirigente è in regime di part-time, ma 3 di loro attualmente non svolgono turni in reperibilità (1 Dirigete Biochimico e 2 Dirigenti Microbiologi). La reperibilità nel settore Microbiologia non è ad oggi attiva.

Tale condizione non permetterà dal mese di ottobre ai 2 Dirigenti dell'Ospedale San Carlo di poter sostenere turni in reperibilità indispensabili per un funzionamento della struttura del Laboratorio che garantisca il lavoro in regime h24.

Per ovviare a tale situazione, tenendo conto dell'organico Dirigenziale presente ad ottobre nei due presidi, si propone la seguente riorganizzazione.

### Ospedale San Paolo

I Dirigenti presenti in tale presidio dovranno coprire tutto il lavoro di routine già presente comprese le nuove e future acquisizioni (che verranno indicate nel testo in corsivo e sottolineato): biochimica clinica, tossicologia, sierologia, autoimmunità e microbiologia provenienti dall'Ospedale San Carlo, nonché biochimica dei donatori e settore allergologia provenienti dalla Struttura Complessa SIMT dell'Ospedale San Paolo. Nel momento in cui la microbiologia sarà trasferita tutta nel presidio San Paolo, un Dirigente di tale settore si sposterà dal presidio San Carlo al presidio San Paolo, lasciando in questo modo un Dirigente al presidio San Carlo per occuparsi dei campioni urgenti e dell'organizzazione dei campioni da inviare al Presidio San Paolo. La routine di biochimica proveniente dal presidio San Carlo potrebbe essere trasferita al presidio San Paolo, fatte le debite verifiche strumentali, anche prima di una eventuale gara Corelab che porterà alla trasformazione del laboratorio del Presidio San Paolo e quindi ad **avere una piattaforma completamente automatizzata Unified Solution in grado di gestire tutti i campioni di routine provenienti da entrambi i presidi e, contemporaneamente, i campioni in regime di urgenza provenienti dal presidio San Paolo.**

In regime di urgenza i Dirigenti dovranno coprire le seguenti attività:

- apertura della microbiologia il sabato e la domenica a partire da settembre 2020 e attuale gestione della biochimica (biochimica urgente, emocromi urgenti (primo livello, non compresa la lettura dei vetrini ematologici), emogas e coagulazione urgente, esami dei donatori. Dovranno inoltre in futuro eseguire gli esami provenienti dalla sala prelievi (apertura al sabato della medesima ed eventuali prelievi eseguiti sul territorio). A tal fine due Dirigenti (un Biochimico ed un Microbiologo) saranno presenti il sabato e la domenica in guardi attiva.
- copertura dei turni di reperibilità feriale e festiva, diurna e notturna, riguardante i settori biochimica e microbiologia (esame del liquido cefalo-rachidiano, diagnosi di malaria e

tamponi Covid-19) in entrambi i presidi. Questi turni di reperibilità prevedono solo un Dirigente per turno e permetterebbero l'apertura di un servizio, ad oggi non presente, rappresentato dalla reperibilità microbiologica del presidio San Carlo.

### **Ospedale San Carlo**

I Dirigenti presenti in tale presidio, come al presidio San Paolo, dovranno coprire tutto il lavoro di urgenza già presente comprese le future acquisizioni (ematologia proveniente dalla Struttura Complessa SIMT del presidio San Paolo, analisi delle emoglobine glicate, della VES e delle elettroforesi provenienti dal Laboratorio Analisi del San Paolo). Per ovviare alla carenza di personale si propone il seguente progetto:

- l'ematologia in routine dei due Presidi verrà gestita dai Dirigenti presenti nel presidio San Carlo (già competenti in questo campo) coadiuvati da remoto da due Dirigenti presenti nella Struttura Complessa SIMT del presidio San Paolo. Questa soluzione garantirebbe all'Azienda Socio-Sanitaria Territoriale Santi Paolo e Carlo una competenza ematologica già acquisita ai fini della migliore cura possibile per il paziente.
- spostamento della routine di biochimica proveniente dal presidio San Carlo (previa verifica) al presidio San Paolo anche prima di una eventuale gara Corelab).

In regime di urgenza i Dirigenti dovranno coprire le seguenti attività:

- copertura dei turni di reperibilità feriale e festiva, diurna e notturna, riguardante i settori biochimica (biochimica urgente, emocromi urgenti, emogas e coagulazione urgente). La reperibilità del settore ematologico sarà a carico dei quattro Dirigenti (due del presidio San Carlo e due del SIMT) a coprire entrambi i presidi. Questi turni di reperibilità prevedono solo un Dirigente per turno e permetterebbero l'apertura di un servizio, ad oggi non presente, che è la reperibilità ematologica nel presidio San Paolo.

Nel laboratorio del presidio San Carlo la gara porterà ad **avere una piattaforma completamente automatizzata Unified Solution in grado di gestire tutti i campioni di routine ematologica e, contemporaneamente, i campioni di Biochimica Clinica in regime di urgenza.**

In conclusione, tale progetto ha due finalità:

- La prima consiste nel permettere dal primo di ottobre all'Azienda Socio-Sanitaria Territoriale Santi Paolo e Carlo un servizio di Medicina di Laboratorio che possa sostenere le esigenze cliniche dei due Presidi considerando il personale di Laboratorio attivo in tale data con 3 Dirigenti "in uscita" causa pensionamento o dimissioni e 1 Dirigente "in entrata" attraverso assunzione.
- La seconda di avviare un processo di unificazione dei Laboratori che porterà ad avere un unico Laboratorio di routine presso il Presidio San Paolo in grado di gestire i campioni provenienti dai due Presidi con risparmio di risorse e di personale. Nei due Presidi rimarrà la gestione dell'urgenza (h24), ma in tal modo nel Presidio San Carlo verrà gestita solo la biochimica urgente con rotazione di tutti i Dirigenti su entrambe le strutture o, in alternativa, la gestione da remoto dell'urgenza.

## DISCUSSIONE

Secondo Friedberg e Weiss [15], i trend della Medicina di Laboratorio dipendono dalle dinamiche chiave legate alla tecnologia (molecular diagnostic, molecular imaging, nanotechnology), all'IT (data mining, aggregate information, innovative thinking), agli aspetti medici della 4Ps medicine e in particolare della "preemptive medicine" e della cura di pazienti cronici nelle loro sedi e attività naturali (monitoraggio e biomarcatori) e a quelli del mercato. Da quest'ultimo punto di vista, gli Autori americani sottolineano almeno tre aspetti: la necessità di comprimere i costi legata al loro aumento per la complessità dei test e alle forme di rimborso, lo shift da pazienti prevalentemente ospedalizzati a pazienti prevalentemente ambulatoriali e l'impatto delle dinamiche industriali (merging e sinergie di aziende; aziende impegnate sia nella diagnostica sia nell'area terapeutica, tra loro collegate). In ogni caso le conclusioni sono che la spinta ai consolidamenti, al taglio dei costi e all'innovazione tecnologica e organizzativa continuerà, in direzione di grandi Laboratori di riferimento con economie di scala, reingegnerizzazione dei processi, riduzione di personale e preminenza della tecnologia, in particolare quella strumentale ed informatica. L'unica forza contraria è l'importanza di fornire la cura a livello del paziente, ma la tecnologia potrà consentirlo senza il mantenimento dell'attuale organizzazione dei Laboratori. Le mie conclusioni sono, peraltro, ottimistiche. Il futuro è pieno di opportunità mascherate da sfide e difficoltà: mutano le forme, ma la necessità della Diagnostica di Laboratorio andrà continuamente aumentando e i professionisti di laboratorio dovranno essere pronti a tali cambiamenti.

## BIBLIOGRAFIA

- [1] Cappelletti P (2004). Un patto per la modernizzazione della Medicina di Laboratorio in Italia. Riv Med Lab;2004;5 Suppl 3:17-32.
- [2] Burke MD (2000) Laboratory medicine in the 21st Century. Am J Clin Pathol;2000;114:841-846.
- [3] Goldberg DM, Diamandis EP. Clinical Chemistry: Death or Transfiguration. Eur J Lab Med;1994;2:157-159
- [4] Panteghini M. The future of Laboratory Medicine: understanding the new pressure. Clin Biochem Rev;2004;25:207-215.
- [5] Plebani M. The future of clinical laboratories: more testing or knowledge services? Clin Chem Lab Med;2005;43:893-896.
- [6] Bossuyt X, Verweire K, Blanckaert N. Laboratory Medicine: Challenges and Opportunities. Clin Chem;2007;53:1730-1733
- [7] Price CP. Roots, development and future directions of laboratory medicine. Clin Chem Lab Med;2010;48:903-909.
- [8] Michel RL. Hot Interview on Laboratory Management. 2003; <http://www.darkreport.org> [Accesso 30 luglio 2012].
- [9] Beastall GH. The Modernisation of Pathology and Laboratory Medicine in the UK: Networking into the Future. Clin Biochem;2008;Rev 29:3-9.
- [10] Langlois MR, Wellemacq P. The future of hospital laboratories. Position statement from the Royal Belgian Society of Clinical Chemistry (RBSCC). Clin Chem Lab Med;2009;47:1195-1201.
- [11] Cappelletti P Come cambia la Medicina di Laboratorio. RIMeL/IJLaM;2008;4(Suppl):26–30
- [12] Barth J. The future for laboratory medicine. The Bulletin of the Royal College of Pathologists;2010; 151:182-183. <http://www.rcpath.org> [Accesso 30 luglio 2012]
- [13] O'Leary JJ. Pathology 2026: The future of laboratory medicine and academic pathology. In O'Leary JJ. Understanding disease. New York: John Wiley & Sons 2006.
- [14] Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS, eds. To err is human: building a safer health system. Washington, DC: National Academy Press; 1999.
- [15] Friedberg RC, Weiss RL. Future Trends. Clin Lab Med;2008;27:931–936