

La Rivista Italiana della Medicina di Laboratorio Italian Journal of Laboratory Medicine

RACCOMANDAZIONI DEL GRUPPO DI STUDIO SUI MARCATORI MIOCARDICI (GdS MM) DI SIPMEL PER L'IMPLEMENTAZIONE DI POINT-OF-CARE TESTING (POCT) PER LA DETERMINAZIONE DELLA TROPONINA (cTn)

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	RIME-D-15-00030R1
Full Title:	RACCOMANDAZIONI DEL GRUPPO DI STUDIO SUI MARCATORI MIOCARDICI (GdS MM) DI SIPMEL PER L'IMPLEMENTAZIONE DI POINT-OF-CARE TESTING (POCT) PER LA DETERMINAZIONE DELLA TROPONINA (cTn)
Short Title:	Raccomandazioni GdS MM SIPMeL per POCT cTn
Article Type:	Original Article (Articolo originale)
Keywords:	troponina; cTn; POCT; TAT troponin; TAT
Corresponding Author:	PIERO CAPPELLETTI, MD ITALY
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	PIERO CAPPELLETTI, MD
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	PIERO CAPPELLETTI, MD Margherita Morandini, MT, PhD Marco Moretti, MD Lucia Malloggi, PhD Elisabetta Stenner, PhD Daniela Rubin, MD Debora Mazzei, MT Matteo Cassin, MD Gianni Antonio Galli, MD
Order of Authors Secondary Information:	
Funding Information:	
Abstract:	GdS MM SIPMeL Recommendations for implementation of cTn POCT Summary The POC Testing for cTn is spreading in Italy because of the need of timeliness in busy Emergency Departments and the needs of the patient-centered cardiologic networks, in spite of the limits of devices and the paucity of evidences. The international guidelines (NACB LMPG) were defined several years ago and there are not useful Italian recommendations for implementation and characteristics of cTn POCT. Therefore the Working Group on Myocardial Markers of Italian Society of Clinical Pathology and Laboratory Medicine (GdS MM SIPMeL) presents 15 Recommendations, 5 regarding clinical governance (decision and implementation of

POCT device, governance, operator training and education, monitoring outcomes and audit) and 10 regarding specific aspects, as device and specimen characteristics, methods, quality assurance and connectivity, for implementation of cTn POCT in Italian hospitals.

The 15 Recommendations were defined by a simplified Delphi method (expert consensus) and are influenced by specific Italian situation of Emergency Department. Nevertheless, they can be useful and adequate guide for safe, connected, effective and user-friendly cTn POCT for diagnosing cardiac injury in ED and cardiologic networks.

Riassunto

L'utilizzo di sistemi POCT per cTn si sta prepotentemente diffondendo in Italia per la necessità di diagnostica nelle sedi decentrate delle reti assistenziali cardiologiche e per la tempestività richiesta per disintossicare gli affollati Dipartimenti di Emergenza (DE), nonostante i limiti strumentali e le deboli prove di efficacia relative agli esiti .

Linee guida specifiche d'impianto e gestione di POCT cardiaci il sono le raccomandazioni pratiche della National Academy of Clinical Biochemistry (NACB LMPG), edite nel 2006 e riviste nel 2009, che non tengono conto degli sviluppi tecnologici e normativi intervenuti negli ultimi anni. Non esistono, inoltre, indicazioni, raccomandazioni o linee guida italiane utilizzabili. Il GdS MM SIPMeL ha, quindi, inteso stendere appropriate raccomandazioni per l'implementazione di POCT cTn nelle strutture ospedaliere italiane. Si presentano qui 15 Raccomandazioni, 5 volte al governo clinico dei POCT cTn (decisione e metodologia di implementazione, strutture di governo, formazione del personale, monitoraggio degli esiti e audit) e 10 a problemi specifici (strumentazione, campione, metodo, sicurezza e connettività).

Le presenti Raccomandazioni del GdS MM sono per lo più fondate sull'opinione dei componenti del gruppo, sostenuti dalle fonti bibliografiche e dalla loro diretta esperienza, o dagli statement di standard internazionali; si riferiscono ai POCT ospedalieri in particolare dei DE; risentono in modo specifico della realtà italiana, per la quale sono state pensate. Tuttavia, esse indicano un percorso razionale per POCT cTn sicuri sotto il profilo metodologico, strumentale ed operativo; efficienti nella facilità d'uso abbinata ad una procedura corretta dalla presa in carico di paziente e campione all'archiviazione ragionata dei risultati; clinicamente efficaci nei percorsi diagnostici e terapeutici di Sindrome Coronarica Acuta ed inseriti in un sistema di clinical governance aziendale.

Opposed Reviewers:

Articolo originale

Raccomandazioni del Gruppo di Studio sui marcatori miocardici (GdS MM) di SIPMeL per l'implementazione di *Point-of-care testing* (POCT) per la determinazione della troponina (cTn)*GdS MM SIPMeL Recommendations for implementation of cTn POCT*

Piero Cappelletti¹ • Margherita Morandini² • Marco Moretti³ • Lucia Malloggi⁴ • Elisabetta Stenner⁵ • Daniela Rubin⁶ • Debora Mazzei⁷ • Matteo Cassin⁸ • Gianni Antonio Galli⁹

¹SIPMeL, Castelfranco Veneto (TV), Italia

²Patologia Clinica, AAS5 PN, Italia

³Laboratorio Analisi AOR Marche Nord, PU, Italia

⁴Laboratorio Analisi Chimico-Cliniche, AOU PI, Italia

⁵Patologia Clinica, AAS1 TS, Italia

⁶Laboratorio Analisi, Ulss7 Conegliano Veneto (TV)

⁷Laboratorio Analisi Chimico-Cliniche, AOU PI, Italia

⁸Cardiologia, AOSMA PN, Italia

⁹Estote Misericordes, FI, Italia

P. Cappelletti 

Via Vespucci 4, 33170 Pordenone (PN), Italia

E-mail: pie.cappelletti@gmail.com

1 **Riassunto** L'utilizzo di sistemi POCT per cTn si sta prepotentemente diffondendo in Italia per la necessità
2 di diagnostica nelle sedi decentrate delle reti assistenziali cardiologiche e per la tempestività richiesta per
3 disintasarne gli affollati Dipartimenti di Emergenza (DE), nonostante i limiti strumentali e le deboli prove di
4 efficacia relative agli esiti. Linee guida specifiche d'impianto e gestione di POCT cardiaci sono le
5 raccomandazioni pratiche della *National Academy of Clinical Biochemistry* (NACB LMPG), edite nel 2006 e
6 riviste nel 2009, che non tengono conto degli sviluppi tecnologici e normativi intervenuti negli ultimi anni.
7 Non esistono, inoltre, indicazioni, raccomandazioni o linee guida italiane utilizzabili. Il GdS MM SIPMeL ha,
8 quindi, inteso stendere appropriate raccomandazioni per l'implementazione di POCT cTn nelle strutture
9 ospedaliere italiane. Si presentano qui 15 Raccomandazioni, 5 volte al governo clinico dei POCT cTn
10 (decisione e metodologia di implementazione, strutture di governo, formazione del personale,
11 monitoraggio degli esiti e audit) e 10 a problemi specifici (strumentazione, campione, metodo, sicurezza e
12 connettività). Le presenti Raccomandazioni del GdS MM sono per lo più fondate sull'opinione dei
13 componenti del gruppo, sostenuti dalle fonti bibliografiche e dalla loro diretta esperienza, o dagli
14 *statement* di standard internazionali; si riferiscono ai POCT ospedalieri in particolare dei DE; risentono in
15 modo specifico della realtà italiana, per la quale sono state pensate. Tuttavia, esse indicano un percorso
16 razionale per POCT cTn sicuri sotto il profilo metodologico, strumentale e operativo; efficienti nella facilità
17 d'uso abbinata a una procedura corretta dalla presa in carico di paziente e campione all'archiviazione
18 ragionata dei risultati; clinicamente efficaci nei percorsi diagnostici e terapeutici di sindrome coronarica
19 acuta e inseriti in un sistema di *clinical governance* aziendale.

20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36 **Parole chiave** Troponina • cTn • POCT • TAT
37
38
39
40

41 **Summary** The POC Testing for cTn is spreading in Italy because of the need of timeliness in busy
42 Emergency Departments and the needs of the patient-centered cardiologic networks, in spite of the limits
43 of devices and the paucity of evidences. The international guidelines (NACB LMPG) were defined several
44 years ago and there are not useful Italian recommendations for implementation and characteristics of cTn
45 POCT. Therefore the Working Group on Myocardial Markers of Italian Society of Clinical Pathology and
46 Laboratory Medicine (GdS MM SIPMeL) presents 15 Recommendations, 5 regarding clinical governance
47 (decision and implementation of POCT device, governance, operator training and education, monitoring
48 outcomes and audit) and 10 regarding specific aspects, as device and specimen characteristics, methods,
49 quality assurance and connectivity, for implementation of cTn POCT in Italian hospitals. The 15
50 Recommendations were defined by a simplified Delphi method (expert consensus) and are influenced by
51 specific Italian situation of Emergency Department. Nevertheless, they can be useful and adequate guide
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

for safe, connected, effective and user-friendly cTn POCT for diagnosing cardiac injury in ED and cardiologic networks.

Key words Troponin • cTn • POCT • TAT

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

T1 Introduzione

1
2 La terza inchiesta sui marcatori cardiaci in Italia [1], eseguita nel 2012-2013 dal Gruppo di Studio sui
3 Marcatori Miocardici (GdS MM SIMeL), rileva una diffusione di *Point-of-care testing* (POCT) per troponina
4 (cTn) nel 38% delle strutture indagate, più che raddoppiando dall'indagine 2005 in Italia (16%) [2] e una
5 volta e mezzo maggiore della diffusione europea (Inchiesta CARMAGUE 2012: 25%) [3].
6 Comprensibilmente, i POCT penetrano molto di più, con una percentuale del 45%, nelle strutture
7 ospedaliere poco complesse rappresentate dal Gruppo A senza Unità Coronarica (UC) che nelle strutture
8 complesse di riferimento rappresentate dal Gruppo B con UC (32%). Il metodo è comparabile con quello
9 del Laboratorio Centrale solo nel 30% dei casi: nel 50% nelle strutture con UC, ma solo nel 10% delle
10 strutture senza UC, dove sarebbe più importante perché presumibilmente costituiscono un punto di
11 accesso di reti assistenziali cardiologiche. Il metodo è calibrato dal Laboratorio Centrale nel 70% dei casi,
12 con percentuali sostanzialmente stabili rispetto all'Italia [2] e all'Europa [3] (Italia 2005 67%; Europa 2012
13 67%) ed è supervisionato nel 90% dei casi (almeno così si dichiara), di più nelle strutture complesse (con
14 UC 92%; senza UC 85%), stabile rispetto a Italia 2005 [2] (88%) e molto meglio che in Europa [3] (59%). I
15 POCT sono sotto Controllo di Qualità Interno (CQI) nel 97% dei casi, decisamente meglio che in Europa [3]
16 (59%), ma solo il 25% dei POCT delle strutture ospedaliere a maggiore complessità opera anche una sorta
17 di Valutazione Esterna di Qualità (VEQ) via Laboratorio.
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33

T1 La diagnostica delle sindromi coronariche acute (SCA)

34
35 A cavallo del millennio, l'introduzione del concetto di sindrome coronarica acuta [4] (*acute coronaric*
36 *syndrome*, SCA) quale "termine operativo" comprensivo di qualunque costellazione di sintomi clinici
37 riferibili a un'ischemia miocardica acuta e che identifica un "continuum" di situazioni cliniche a rischio
38 ingravescente dall'angina instabile all'infarto del miocardio (IMA) e la prima ri-definizione [5] del concetto
39 di IMA da parte di Società cliniche europee e americane che individua la troponina come biomarcatore di
40 riferimento per identificare la necrosi miocardica, determinano un "cambio di paradigma", dall'era
41 dell'IMA diagnosticato prevalentemente dalla clinica e dall'ECG a quella dell'IMA diagnosticato
42 prevalentemente dalla cTn.
43
44
45
46
47
48
49
50
51

52 Da allora, l'utilizzo della troponina si è esteso a dismisura, coinvolgendo aree diagnostiche diverse
53 dall'individuazione della necrosi miocardica causata da ischemia e offrendo possibilità di valutazione
54 prognostica nelle SCA e in patologie diverse da quelle coronariche acute [6]. Tuttavia la diagnosi di SCA è
55 ancora la principale patologia, sia in termini quantitativi sia per importanza clinica, affrontata dai DE con
56 cTn, unico marcatore secondo le linee guida della Terza Definizione del 2012 [7]. Il problema
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

fondamentale rimane quello di velocizzare il flusso dei pazienti presenti nei Pronto Soccorso/Dipartimenti di Emergenza (DE/PS) avviandoli verso la Cardiologia/UC (*rule in*) o dimettendoli (*rule out*) [8].

Il progressivo miglioramento della sensibilità analitica e della precisione dei metodi di dosaggio della troponina, attraverso le diverse generazioni analitiche [9], consente di abbreviare il *timing* delle determinazioni successive necessarie per la dimostrazione della curva (*rise and fall*) di rilascio del marcatore, dalle 9-12 ore (h) delle prime generazioni alle 6-9 h delle successive, alle 3 h anche per le troponine “contemporanee” [10]. Recentemente le speranze di utilizzare una sola determinazione dopo la base, in un percorso accelerato di 90 [11] o 60 [12-14] minuti, paiono trovare sufficienti prove di efficacia (“evidenze”) con le troponine ad alta sensibilità (hs-cTn) [15].

In questo quadro clinico-organizzativo s’inserisce l’utilizzo di sistemi POCT per cTn, che si diffondono per la necessità di diagnostica nelle sedi decentrate delle reti assistenziali cardiologiche e per la tempestività richiesta come mezzo per disintasarne gli affollati DE, nonostante i limiti strumentali e le deboli prove di efficacia relative agli esiti (*outcome*).

T1 POCT per cTn

T2 Limiti strumentali

Le caratteristiche della strumentazione disponibile per POCT cTn sono state recentemente riassunte da Amundson e Apple [16] che descrivono 10 strumenti, 9 dei quali misurano la cTnI e 1 la cTnT. I metodi utilizzano anticorpi monoclonali (9 su 10) per il riconoscimento di cTn e per la rivelazione tramite enzimi coniugati, prevalentemente fosfatasi alcalina (5 dispositivi), o composti fluorescenti (4 dispositivi) e in 1 caso oro colloidale. Si tratta di metodi “contemporanei” [9]: nessun POCT utilizza un metodo ad alta sensibilità. Le informazioni sono tratte dai *kit package* e questo potrebbe indurre qualche limite di conoscenza. Tuttavia, è evidente che i POCT non sono creati uguali.

Le differenze di disegno dei kit, l’utilizzo di diversi rivelatori, alcuni accorgimenti tecnici, come la separazione magnetica, fanno già presupporre in via teorica una diversa sensibilità analitica dei metodi, dimostrata poi dalla pratica. Gli strumenti utilizzano metodi quantitativi (si è scelto di valutare solo questi); tutti forniscono risultati entro i 30 minuti (tempo analitico massimo 20 minuti), ma 2 dei 3 che mostrano questo tempo prevedono anche manipolazioni (diluizione, centrifugazione); 7 hanno un CV20% al 99° percentile e solo 4 un CV10% (3 non centrano neanche il livello clinicamente accettabile o non forniscono informazioni); 4 non hanno differenze tra limite di rilevazione (*limit of detection, LoD*) e limite di quantificazione (*limit of quantification, LoQ*) o non riportano informazioni; 2 non forniscono

1 informazioni sugli effetti delle interferenze; 1 utilizza (anche) siero; 2 utilizzano quantità di plasma
2 consistenti (2 ml non sono un micrometodo); 2 hanno manualità critiche; solo 2 hanno metodi
3 comparabili o omogenei nel Laboratorio Centrale di riferimento. Da un punto di vista tecnico, dunque,
4 ben pochi tra i POCT per cTn esistenti si avvicinano ai POCT “ideali”.
5
6
7
8
9

10 T2 Evidenze

11 Il tema delle prove di efficacia dei POCT in generale e di quelli per cTn è particolarmente complesso, sia
12 riguardo alle prestazioni valutate (accuratezza diagnostica, esiti operativi, esiti medici; analisi di
13 minimizzazione dei costi, di costo-efficacia, di costo-conseguenze, di costo-utilità e di costo-beneficio) [17]
14 sia riguardo alla qualità dei lavori scientifici [18] relativi.
15
16
17
18
19
20

21 Per quanto attiene gli esiti (*outcome*) dei POCT, da tempo la letteratura [19] ne ha individuato due
22 tipologie preminenti: gli esiti operativi (*service outcome*) indicati in diminuito *turnaround time* (TAT),
23 risparmio di sangue prelevato, soddisfazione del paziente e dello staff, diminuzione degli errori pre- e
24 post-analitici, diminuzione della richiesta di esami, e gli esiti medici (*medical outcome*) indicati in
25 diminuzione della degenza in DE (*length of stay, LOS*), minori ammissioni (aumento del *rule out*),
26 diminuita mortalità, diminuita morbidità, diminuite ri-ammissioni, migliore qualità della vita. Per la
27 difficoltà di collegare gli esiti maggiori all’uso della strumentazione ci si è dedicati particolarmente a un
28 “*outcome surrogato*” come l’accuratezza diagnostica. Sotto il profilo economico sono presenti diversi
29 studi di minimizzazione dei costi e rari di costo-efficacia, di costo-utilità e di costo-beneficio. Tuttavia,
30 negli ultimi dieci anni numerosi lavori (Singer et al 2005 [20], Apple et al 2006 [21]) anche in forma di RCT
31 (Collinson et al 2004 [22], Ryan et al 2009 [23], Goodacre et al 2011 [24]) hanno cercato di dimostrare le
32 “evidenze” dei benefici del POCT nei percorsi di diagnosi di SCA. E si sono succedute importanti revisioni
33 sistematiche dedicate (Storrow et al 2006 [25], Bingisser et al 2012 [26], Bruins Slot et al 2013 [27],
34 Goodacre et al 2013 [28]). La qualità degli studi, in generale, non è elevata, particolarmente in rapporto
35 all’uso di metodi realmente in doppio cieco, all’identificazione di esiti veramente rilevanti per il paziente e
36 all’assenza di elementi confondenti nel disegno e la condotta della valutazione [18]. Nella revisione
37 sistematica di Pecoraro et al [18], peraltro, i lavori di valutazione di POCT per cTn sono venticinque sugli
38 ottantaquattro selezionati e di essi sette valutano TAT, otto valutano LOS e quattro valutano gli effetti
39 sulla mortalità, apparendo come l’area di analisi decentrate meglio studiata.
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57

58 T3 Accuratezza diagnostica

Una recente revisione sistematica di Bruins Slot et al [27] ha rivisto i lavori di letteratura dal 1990 al 2012 per confrontare la performance diagnostica a 6 ore dall'ammissione dei POCT con quella dei sistemi del Laboratorio Centrale. La revisione conferma la scarsa qualità metodologica degli studi e mette in evidenza che i POCT per troponina, nei 29 studi selezionati, hanno Valori Predittivi Positivi (PPV) variabili tra 71% e 100% e Valori Predittivi Negativi (NPV) tra 31% e 90%. Un NPV del 100% non è mai raggiunto dai POCT per cTn per una diagnosi di IMA entro le 6 h. Secondo il lavoro i risultati sono leggermente migliori con un approccio *multimarker*, ma un NPV di 100% si raggiunge all'interno di una ancor più grande variabilità di performance in dipendenza degli strumenti utilizzati e delle situazioni assistenziali in questione. Tuttavia nella revisione sistematica di Goodacre et al [28] pubblicata nel 2013 sul giornale di *Health Technology Assessment* inglese, si dimostra che l'aumento di sensibilità (quando ottenuta) con l'aggiunta di un secondo marcatore abbatte, talora terribilmente, la specificità. Inoltre Collinson et al [29], sempre sui dati RATPAC [28], mostrano che hs-cTn è il migliore marcatore singolo, che aggiungere CK-MB o mioglobina non è clinicamente efficace o costo-efficace, che la determinazione di copeptina non è raccomandata, che l'uso di *Heart-Type Fatty Acid Binding Protein* (H-FABP) non ha prove sufficienti e che il *timing* per cTn non è ancora perfettamente definito. Infine l'uso della cTn, da sola, è da tempo raccomandato anche dai clinici ed è stato recentemente indicato come linea guida nella diagnostica di NSTEMI [10, 30] ed è una delle azioni di *choosing wisely* raccomandata dall'*American Society of Clinical Pathology* [31].

T3 Benefici ed eventi avversi

La più recente revisione sistematica di Bingisser et al [26] rivede in forma narrativa la letteratura fino al 2012 e trae le seguenti conclusioni relative a benefici ed eventi avversi. Si conferma la diminuzione di LOS ma in dipendenza dell'effetto del TAT sulla procedura globale e dell'organizzazione del DE, peraltro senza un impatto sull'utilizzo globale delle risorse o della lunghezza del ricovero [22] e senza dimostrati migliori esiti medici [23]. L'effetto del POCT sulla LOS è variabile e differente in situazioni cliniche e operative differenti [24]. Per impiantare e valutare un POCT per cTn, quindi, si deve tenere conto dell'organizzazione globale del DE e dell'ospedale: il POCT non è una scorciatoia per risolvere difficoltà organizzative generali. Circa l'affidabilità dei POCT per cTn si conferma che molto spesso la tecnologia e i metodi presenti sono meno sensibili di quelle dei Laboratori centrali e ciò limita un affidabile *ruling out*: infatti, i POCT identificano meno pazienti con esiti sfavorevoli (nel follow-up di 35 mesi il 50-54% con POCT vs 81-88% con cTn da Laboratorio Centrale secondo lo studio di Venge et al [32]), anche se i POCT non hanno sostanziali pericoli nel senso di aumento di eventi avversi [26]. Gli Autori della revisione sistematica [26] suggeriscono che per i pazienti NSTEMI, che peraltro rappresentano la maggior parte dei pazienti con sospetta SCA che affollano il pronto soccorso, un POCT cTn allo stesso momento dell'ECG

1 potrebbe avere un impatto positivo sul tempo e quindi sull'esito, ma che le evidenze non sono ancora
2 state prodotte.

3
4 Esistono pochi studi RCT che dimostrano l'assenza di eventi avversi da uso di POCT cardiaci come nello
5 studio RATPAC [24], ma il tema dell'errore e del conseguente danno con POCT è stato ampiamente
6 dibattuto in generale. Il lavoro fondamentale di Meyer e Jones [33] cataloga tre fonti di errori e tre
7 amplificatori e riporta i dati dell'indagine dell'agenzia federale *Centers for Medicare and Medicaid Services*
8 (CMS) del 2001-2002. Le fonti di errore sono incompetenza dell'operatore 19-32%; non aderenza alle
9 procedure 25%; uso di reagenti/strumenti non controllati 20-32%. Gli amplificatori sono regolazione
10 incoerente soprattutto riguardo ai QC; disponibilità immediata dei dati; implicazioni terapeutiche
11 immediate. Gli Autori propongono anche una revisione della tassonomia degli errori in POCT proposta
12 circa dieci anni prima da GJ Kost [34]. Nella fase preanalitica sono di suprema importanza le variabili del
13 paziente e del campione (mis-identificazione o non-identificazione degli stessi; qualità del campione);
14 nella fase analitica il punto più critico è l'opacità dell'analisi automatizzata nel "black box" rappresentato
15 dallo strumento POCT. Nella fase post-analitica la maggiore fonte latente di errori potenziali sta – per
16 paradosso al primo sguardo – nell'immediatezza delle possibilità diagnostiche e terapeutiche con
17 conseguente mis-comunicazione/*mis-recording* o non-comunicazione/*non-recording* dei risultati del
18 POCT. Per quanto riguarda la quantità di errori in POCT il dato più recente è quello di O'Kane et al [35] che
19 nel 2010 hanno annotato nello 0,17% la percentuale di errori nell'arco di un anno nei POCT cardiologici
20 del loro ospedale dell'Irlanda del Nord. Questi errori avrebbero, secondo gli Autori, nessuno (52%) o
21 minimo (48%) impatto avverso reale sull'esito del paziente. Un punto interessante è che, diversamente
22 dagli studi sugli errori in Laboratorio [36] e sugli errori in Laboratorio d'urgenza [37], gli errori in POCT si
23 concentrano per i 2/3 nella fase analitica, mentre nella fase post analitica, legata all'immediatezza
24 diagnostica e terapeutica, sarebbero minimi. Nella fase preanalitica vi sarebbe comunque circa 1/3 degli
25 errori, contraddicendo quanto affermato dai primi sostenitori dei POCT sulla possibilità di diminuire gli
26 errori preanalitici e sostenendo viceversa la tesi contraria, che poggia principalmente sull'assunto che il
27 POCT non migliora, ma anzi può peggiorare, le attitudini all'inappropriatezza prescrittiva, l'abitudine
28 all'identificazione del paziente e del campione (punto critico fondamentale dell'uso dei POCT) e le
29 conoscenze e abilità necessarie alla raccolta/prelievo del campione e alla garanzia di sua integrità e
30 qualità [38].

31 **T3 Costo-efficacia e/o costo-beneficio**

32 Le evidenze di costo-efficacia e/o costo-beneficio sono particolarmente limitate in letteratura: di fatto
33 l'unico studio molto robusto è il *trial* RATPAC dell'Università di Sheffield pubblicato dal NHS2 [28]. In

questo studio il costo-efficacia è stato valutato come costo incrementale per QALY (*Quality-Adjusted Life Year*). Il risultato è che è molto improbabile che l'uso di POCT per la diagnostica cardiologica sia costo-efficace rispetto alle procedure standard: vi è la probabilità dello 0,888 che la diagnostica standard sia meno cara e più efficace. Ed è il costo, infatti, il determinante della valutazione: mentre la differenza in QALY delle due procedure è non significativa ($p = 0,250$), la differenza di costo lo è ($p = 0,056$). Delle £ 211 di maggior costo, i fattori principali sono: un maggior costo di definizione clinica in DE per paziente (£ 53), il costo macchina (£ 38) e i maggiori costi di interventi diagnostici e cure intensive successive. Soprattutto questi ultimi annullano la diminuzione di costo legata alla degenza (solo £ 31). L'aggiunta di altri marcatori in combinazione con cTn peggiora anche drammaticamente la valutazione negativa in termini di costo-efficacia. È interessante notare che anche per l'analisi costo-efficacia come per quelli sugli *outcome* (LOS) e *outcome* surrogati (accuratezza diagnostica) vi è una grande variabilità tra situazioni cliniche e organizzative diverse. Mentre a Edimburgo vi è il più alto costo incrementale con peggioramento di QALY (legato alla lunga degenza dei pazienti in UC), a Leeds c'è la possibilità che la strategia con POCT abbia una ragionevole probabilità di divenire costo-efficace. Ciò ribadisce il concetto che il POCT non è una scorciatoia per risolvere problemi organizzativi, ma funziona quando inserito in un flusso già razionalmente organizzato e con chiara visione degli esiti prefissati.

Nel quadro delineato dalla breve descrizione delle problematiche del POCT cTn e dall'indagine del Gruppo sulla situazione in Italia, è parso necessario al GdS MM individuare linee scientifiche e comportamentali per l'implementazione di POCT cTn nella realtà ospedaliera italiana.

T1 Materiali e metodi

La ricerca bibliografica si è volta all'individuazione delle linee guida e raccomandazioni internazionali e nazionali disponibili, adeguate, appropriate e utili all'implementazione di POCT cTn.

Innanzitutto, tra le numerose definizioni di POCT rinvenibili in letteratura, s'intende fare riferimento a quelle dello standard internazionale ISO 22870:2006, *Point-of-care testing (POCT) - Requirements for quality and competence* [39], che lega la diagnostica decentrata a un miglior esito per il paziente ("*testing that is performed near or at the site of a patient with the result leading to possible change in the care of the patient*") e del Documento del GdS POCT SIMeL [40] del 2009, il quale sottolinea che i POCT devono essere intesi come una declinazione della Medicina di Laboratorio da integrarsi con quelle più tradizionali svolte dai Laboratori centrali e da quelli satellite [*un servizio di Medicina di Laboratorio, dotato di un proprio Sistema Qualità, che utilizza sistemi diagnostici (strumentazione + reagenti) posizionati accanto al paziente invece che nei tradizionali locali dedicati che costituiscono il Laboratorio Clinico centralizzato*"].

1 Per i POCT in generale, lo standard di riferimento è ISO 22870:2006 [39], il quale fornisce specifici requisiti
2 applicabili ai POCT in connessione con lo standard ISO 15189:2012 *Medical laboratories – particular*
3 *requirements for quality and competence* [41]. I requisiti ISO 22870:2006 [39] si applicano ai POCT in
4 ospedale, clinica o ambulatorio di un'organizzazione sanitaria e quindi non si occupano del *self-testing*,
5 comunque esso si declini (farmacie, ambulatorio del medico, *home testing* ecc.). Un recente lavoro
6 italiano [42] illustra i rapporti tra i due standard, tenendo conto delle diverse revisioni degli stessi, ed è
7 guida utilissima per l'accREDITAMENTO dei POCT.
8
9

10
11
12 Un grande sforzo è stato prodotto da CLSI per fornire standard e riferimenti pratici [43], ma non in
13 particolare per i POCT cardiaci. Tuttavia di interesse per la nostra trattazione sono i documenti *POCT-01*
14 *A2 Point-of-Care Connectivity* [44], *POCT-04 A2 Point-of-Care In Vitro Diagnostic (IVD) Testing* [45], *POCT-*
15 *09 A Selection Criteria for Point-of-Care Testing Devices* [46] e *POCT-07 A Quality Management:*
16 *Approaches to Reducing Errors at the Point of Care* [47].
17
18
19

20 Riferimento obbligato è, infine, il testo dell'accREDITAMENTO degli ospedali e per l'accREDITAMENTO dei
21 Laboratori CAMLAB (*Comprehensive Accreditation Accreditation Manual for Laboratories Laboratories*
22 *and Point-of-Care Testing*) di *Joint Commission* [48].
23
24
25

26 In Italia il GdS POCT SIMeL, per primo, ha redatto una proposta approvata ufficialmente dalla Società [40]
27 e recentemente revisionata [49], con raccomandazioni sull'implementazione di POCT.
28
29
30

31 Linee guida specifiche d'impianto e gestione di POCT cardiaci sono le raccomandazioni pratiche
32 (*Laboratory Medicine Practice Guidelines, LMPG*) [50] della *National Academy of Clinical Biochemistry*
33 (NACB) edite da JH Nichols per AACCPress nel 2006 e riviste poi nel 2009 da Christenson e Azzazy [51], che
34 non tengono conto degli sviluppi tecnologici e normativi intervenuti negli ultimi anni. Infine non esistono
35 indicazioni, raccomandazioni o linee guida italiane utilizzabili. Il GdS MM ha quindi inteso stendere
36 appropriate raccomandazioni per l'implementazione di POCT cTn nelle strutture ospedaliere italiane.
37
38
39

40 Il processo sistematico di sviluppo di una linea guida dovrebbe assicurare la produzione di uno strumento
41 strutturato di sintesi, che rifletta non solo tutte le migliori prove di efficacia disponibili e comprenda
42 l'esperienza clinica e le preferenze del paziente, ma nel quale siano anche resi espliciti e trasparenti i
43 valori ai quali si fa riferimento. Attualmente, tra le numerose proposte di letteratura, ha assunto
44 particolare considerazione il metodo GRADE (*The Grades of Recommendation Assessment, Development*
45 *and Evaluation Working Group*) [52] che ha sviluppato un quadro di riferimento per la formulazione di
46 raccomandazioni di trattamento basato su questi principi. Tuttavia è molto complesso e, anche se vi è una
47 parte dedicata alla diagnostica [53], è pensato per l'attività clinica e non si attaglia esattamente a
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

raccomandazioni pratiche [54], come quelle che si intendono proporre riguardo all'implementazione di POCT per cTn.

Le linee guida LMPG NACB [50] sull'argomento hanno adottato le indicazioni dell'AHRQ [55] e nella revisione di Christenson e Azzazy [51] si utilizza una griglia modificata dell'*American Heart Association/American College of Cardiology* [10].

Per consentire un confronto con le Raccomandazioni di riferimento e contestualmente per tenere conto della scarsa disponibilità di evidenze forti sugli aspetti operativi dell'implementazione, si è scelto di utilizzare come base il sistema di Christenson e Azzazy [51] per cui per ciascuna Raccomandazione se ne indica la classe/consenso della stessa (I, II o III) e il livello/ qualità delle evidenze (A, B, C). In relazione al livello delle "evidenze", si è deciso di assegnare un livello B alle posizioni definite da standard internazionali quali ISO e CLSI, in quanto, pur provenendo prevalentemente da consenso di esperti e non da studi primari (livello A), hanno un valore superiore dal semplice consenso di un singolo *expert panel*, come in questo caso il GdS SIPMeL (livello C).

Le Raccomandazioni sono state definite dall'intero pannello di esperti (i componenti del GdS MM SIPMeL) che le redige, utilizzando un metodo Delphi [56] semplificato che prevede un confronto via e-mail in due *round* con un consenso esplicito su apposito Questionario e, successivamente, un *round* di condivisione con esperti della Commissione Qualità e dei GdS EBLM (*Evidence-based Laboratory Medicine*) e POCT. Il *Position Paper* con Questionario è stato, inoltre, offerto alle osservazioni su testo libero o sul Questionario da parte dei soci SIPMeL tramite il sito web della Società, Area riservata Gruppi di Studio, GdS MM (<http://www.sipmel.it/it/gruppi/notizia.php/107159>) durante il mese di ottobre 2015.

T1 Risultati

Le presenti Raccomandazioni del GdS MM SIPMeL (Tabella I) hanno l'obiettivo di fornire un quadro di riferimento per la decisione, scelta e implementazione di POCT per cTn nella realtà ospedaliera italiana, tenuto conto delle indicazioni generali della letteratura riguardo al ruolo della troponina nella diagnostica cardiologica e il dibattito sull'uso dei POCT e le specificità della situazione italiana caratterizzata da un profondo travaglio riorganizzativo che dura ormai da almeno un decennio.

- 1. L'implementazione di un POCT cTn deve essere presa in considerazione quando il Laboratorio Centrale non sia adeguatamente tempestivo nella consegna della risposta di troponina o non sia in grado di fornire il risultato della concentrazione del marcatore, dopo una revisione dell'organizzazione complessiva del ciclo richiesta-risposta. CLASSE: I; LIVELLO DI EVIDENZA: B**

1 Un concetto particolarmente sviluppato in ambito SIMeL, riprendendo posizioni originarie [34] prima
2 della diffusione internazionale [55] e in parallelo con NACB [56], è che il sistema POCT deve essere inteso
3 come una delle modalità di declinazione della Medicina di Laboratorio [40, 49], integrata con quelle più
4 tradizionali e con quelle futuribili, all'interno di percorsi e reti cliniche; nel caso del POCT cTn quelle
5 cardiologiche. Se l'organizzazione del Laboratorio Centrale non è in grado di rispondere tempestivamente
6 (vedi più avanti i limiti di 1 ora e in modo ottimale di 30 minuti) oppure non è in condizione di rispondere
7 per le distanze e/o l'assenza di collegamenti fisici e/o informatici deve essere presa in considerazione
8 l'implementazione di POCT [34, 46, 50, 57, 58]. Preliminarmente deve però essere riesaminata
9 l'organizzazione del Laboratorio e anche quella clinica di DE/Cardiologia, perché i POCT non sono
10 scorciatoie per le riorganizzazioni e funzionano in modo ottimale all'interno di percorsi e protocolli ben
11 oleati [22, 34, 46, 57].

12 Il tema del TAT quale determinante della degenza di DE (LOS) è stato ampiamente dibattuto, anche con
13 studi prospettici che hanno dato esiti contraddittori [23]. Da un lato vi sono lavori che testimoniano che
14 non è il Laboratorio il determinante principale del tempo di attesa, ma piuttosto la diagnostica per
15 immagini e le consulenze [59] e vi sono segnalazioni sulla centralità della "physician capture" (#brain2 nel
16 lavoro di Storrow et al) [50] nel determinare l'attesa, anche con risposte laboratoristiche disponibili.
17 Inoltre il "tempo diagnostico" è dimostratamente diverso dal tempo clinico (*therapeutic turnaround time*,
18 TTAT) [59], condizionato dai protocolli di conferma di SCA che prevedono ancora 3 ore con cTn
19 contemporanee. Tuttavia va tenuto conto che la cTn è oggi richiesta per motivi diversi da SCA [6] tutti
20 importanti per il *rule out* dei pazienti, che molti protocolli richiedono solo parzialmente l'intervento
21 "diagnostico" del medico [20], che l'introduzione di hs-cTn e adeguati algoritmi [15] stanno abbassando a
22 1 h il tempo per il *rule-in/rule-out* e che comunque il TAT incide sicuramente sull'ultimo punto curva
23 concorrendo all'affollamento dei DE [8], che è uno dei problemi più caldi dell'organizzazione ospedaliera
24 italiana.

25 Per quanto riguarda le reti cardiologiche, in un periodo di riorganizzazioni con concentrazioni geografiche
26 e soppressioni/trasformazioni di strutture ospedaliere, è conoscenza comune in Italia di quanto sia
27 complicato assicurare un omogeneo livello di prestazione diagnostico-terapeutica all'interno di territori
28 più o meno vasti dotati di presidi (seppure a rete) a diverso contenuto assistenziale mediante la
29 tradizionale organizzazione dei Laboratori Centrali [60].

30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54 **2. L'implementazione di un POCT cTn deve prevedere uno sforzo collaborativo degli attori e**
55 **stakeholders del processo diagnostico cardiologico (DE/PS, cardiologi, radiologi e laboratoristi;**
56 **professioni sanitarie interessate; pazienti o loro rappresentanti) per la definizione dei percorsi e**
57
58
59
60
61
62
63
64
65

protocolli e deve prevedere una specifica responsabilità del Laboratorio Centrale e della sua *leadership*. CLASSE: I; LIVELLO DI EVIDENZA: B

3. La collaborazione multidisciplinare e multiprofessionale deve essere istituzionalizzata in un Gruppo Direzionale Multidisciplinare (GDM), riconosciuto dalla Direzione Strategica che ne fa parte. Esso è il luogo della condivisione dei percorsi per la scelta strumentale, la definizione protocolli, la formazione del personale e l'audit clinico. CLASSE: I; LIVELLO DI EVIDENZA: B
4. La formazione del personale, in particolar modo quello non di laboratorio, è il punto centrale del processo d'implementazione. Essa deve essere condotta sotto la direzione del Laboratorio ma in modo condiviso con gli utilizzatori e formalmente riconosciuta dalla Direzione Strategica. CLASSE: I; LIVELLO DI EVIDENZA: B

Nel documento di ridefinizione dell'infarto del miocardio [5], che ha segnato il cambio di paradigma nella diagnostica della malattia, si fa esplicito invito a laboratoristi, emergentisti e cardiologi a una collaborazione per produrre protocolli condivisi per la diagnosi di SCA. Le linee guide di NACB [50] prevedono la collaborazione delle professioni sopra ricordate insieme con i medici di medicina generale e personale amministrativo per la definizione di percorsi, protocolli e procedure nell'utilizzo di marcatori cardiaci. Inoltre le LMPG NACB [50] sottolineano il ruolo del Laboratorio nella scelta strumentale, nella formazione del personale, nel controllo di qualità e nel monitoraggio continuo delle performance. Tuttavia non può essere dimenticata la necessità di istituzionalizzare la collaborazione (*Steering Committee*) [40, 48, 49, 57] con il sostegno tecnico e politico della Direzione Strategica [40] e la necessità di una diretta responsabilità del Laboratorio come previsto da documenti riorganizzativi ministeriali [60] e dalle indicazioni degli Organismi Accreditanti Internazionali (*Joint Commission*) [48], in particolare gli AOP (*Assessment of Care*) del *Comprehensive Accreditation Manual for Hospitals* (CAMH) [48] 5.1, 5.2 e 5.5 e WT.01.01.01 e WT.03.01.01 del capitolo dedicato al *point-of-care testing* (*Waived Testing*) del *Comprehensive Accreditation Manual for Laboratory and Point-of-Care Testing* (CAMLAB) [48].

Nell'ambito dell'evoluzione dell'assistenza sanitaria odierna non possono essere dimenticate, accanto alle diversità disciplinari, quelle professionali in una corretta e proficua visione di lavoro di *equipe*. Nell'ambito italiano è particolarmente importante che le trasformazioni organizzative siano sostenute da una chiara *leadership* del Direttore del Laboratorio e dal sostegno esplicito delle Direzioni Aziendali [40, 49].

5. La scelta della strumentazione deve ispirarsi ai principi generali suggeriti per tutti i dispositivi POCT. Le caratteristiche strumentali devono essere valutate da fonti di letteratura indipendenti o da lavori autonomi di comparazione, quando possibile. CLASSE: I; LIVELLO DI EVIDENZA: B

Quali siano le caratteristiche “ideali” di un POCT è stato definito da WHO, ancora nel 2006, anche se in riferimento a dispositivi utilizzabili per la diagnostica rapida di *Chlamydia* [61]: le cosiddette linee guida ASSURED. I POCT dovrebbero essere affidabili (sicuri), sensibili e specifici per la diagnostica in questione, facili da usare (minimi passaggi operativi), rapidi e robusti (breve TAT e reagenti stabili), senza necessità di strumenti complessi per la lettura del dato, in grado di fornire una risposta comprensibile all'utilizzatore clinico. È evidente che queste indicazioni nate per una diagnostica importante nei Paesi in via di sviluppo vanno modulate per i POCT ospedalieri dei Paesi del primo mondo, in particolare per quanto riguarda la necessità di strumentazione sofisticata, produzione di dati quantitativi, qualità di presentazione dei risultati e del supporto alla decisione, connettività in particolare con *Electronic Health Record* (EHR), piccoli volumi di campione, utilizzo del sangue intero, tempo di risposta intorno ai 10 minuti, performance analitiche di elevata qualità abbinate alla semplicità di utilizzo [62]. Queste sono comunque criteri generali da cui partire per una griglia di valutazione della strumentazione da scegliere [46, 57].

Poche strutture sono in grado di operare autonomamente comparazioni strumentali su numeri elevati di dispositivi utilizzabili per valutarne le caratteristiche operative e l'accuratezza diagnostica. Tuttavia la letteratura specifica sui POCT cTn si sta arricchendo di contributi che non descrivono esclusivamente i dispositivi disponibili con le caratteristiche tecniche dichiarate, ma esaminano criticamente gli strumenti secondo la maggior parte dei criteri sopra ricordati. Il più recente lavoro e i suoi contenuti [16] sono già stati descritti precedentemente nel capitoletto **POCT per troponina (1. limiti strumentali)**.

6. La strumentazione POCT cTn deve fornire dati quantitativi. CLASSE: IIa; LIVELLO DI EVIDENZA: B

Seppure non esistano evidenze specifiche di un'incapacità dei dispositivi qualitativi di offrire informazioni utili, le linee guida NACB [50] raccomandano di utilizzare dispositivi quantitativi (raccomandazione IIb, C), per la loro forza nella stratificazione del rischio e nella sensibilità analitica. Tuttavia, le LMPG [50] non menzionano l'importanza di poter utilizzare il primo punto della curva troponinica, prevista dalle linee guida su SCA e IMA, se non si dispone di un dato quantitativo. Nelle revisioni di letteratura più recenti, inoltre, vengono valutati per decisione preventiva solo dispositivi quantitativi [16]. Infine con la prevista comparsa di POCT con hs-cTn, oggi non ancora disponibili, sarebbe una contraddizione in termini non sfruttare appieno la nuova sensibilità analitica con un dato qualitativo (positivo/negativo).

7. Il dispositivo deve essere *user-friendly* e deve prevedere minime manipolazioni del campione. CLASSE: IIa; LIVELLO DI EVIDENZA: C

Il POCT per cTn “ideale” [61, 62] è di facile utilizzo sia nel senso di immediata comprensione delle manovre e procedure strumentali sia nel senso di non prevedere fasi preparative al fine di eliminare

1
2
3
4
5
6
7
8
9
necessità formative di personale non specifico di laboratorio, minimizzare l'errore umano e abbreviare i
tempi di esecuzione dell'esame [63]. In particolare non sono raccomandate manovre di separazione del
siero o plasma e procedure di diluizione. L'esperienza sul campo ha mostrato che questi non sono solo
passaggi di particolare potenziale pericolosità di errore ma diventano fondate ragioni di rifiuto dei
dispositivi e delle procedure da parte di personale non di laboratorio.

10
11
12
13
14
15
**8. Il campione di sangue utilizzato dovrebbe essere di sangue intero (o plasma se prevede
manipolazioni minime) e deve essere esaminato immediatamente dopo il prelievo, in particolare
all'ammissione in DE. CLASSE: I; LIVELLO DI EVIDENZA: C**

16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
Il campione utilizzato in POCT per la misura della troponina non deve essere siero perché richiede
manipolazioni e allunga i tempi di esecuzione. Il campione da preferire in assoluto è il sangue intero per
le ragioni descritte in Raccomandazione n. 13. Campioni di plasma potrebbero essere accettabili, se la
manipolazione è ridotta al minimo; eparina di litio ed EDTA sono gli anticoagulanti correntemente
accettati, ma ciascun dispositivo prevede specifiche compatibilità [50, 51]. In ogni caso il campione deve
essere esaminato immediatamente dopo il prelievo per salvaguardarne l'integrità e utilizzare appieno
l'abbreviazione del TAT con l'uso di POCT. Il campione per la determinazione di cTn deve essere prelevato
il più presto possibile dopo la presentazione in DE.

31
32
33
34
35
**9. Il metodo utilizzato dal POCT cTn deve essere comparabile con quello utilizzato nel Laboratorio
Centrale. CLASSE: IIa; LIVELLO DI EVIDENZA: C**

36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
La Raccomandazione n. 19 delle linee guida pratiche di NACB [50] sottolinea che la determinazione di
marcatori cardiaci in POCT e del Laboratorio Centrale non debba differire per caratteristiche e specifiche
della performance, a prescindere dalla piattaforma utilizzata. Alla luce delle diversità analitiche, anche
molto importanti, riscontrate nei metodi utilizzati per la determinazione della troponina [64], della
necessità di poter utilizzare appieno il valore quantitativo di cTn, ovunque determinato, per valutare la
tipica curva diagnostica di "rise and fall" e le difficoltà oggettive di allineamento strumentale tra
piattaforme diverse, il GdS MM indica nell'implementazione di sistemi con metodi strutturalmente simili
in POCT e nel Laboratorio Centrale la soluzione del problema. Nella realtà dei sistemi metodo-strumento
odierni ciò è piuttosto difficile e si deve accettare di utilizzare il principio della comparabilità, anche se
esistono difficoltà semantiche e operative. ISO 22870:2006 [39] al punto 5.6 e ISO 15189:2012 [41] al
punto 5.6. fanno riferimento preciso alla comparabilità del risultato. I documenti CLSI POCT04-A2 [45] e
POCT09-A [46] fanno esplicito riferimento ai protocolli di comparazione di risultati dei CLSI EP09-A3 [65]
ed EP15-A3 [66]. In ogni caso allineamento, controllo di qualità e supervisione da parte del Laboratorio
Centrale rimangono fattori critici per le performance analitiche del POCT per cTn.

10. Le prestazioni analitiche del POCT cTn per quanto riguarda 99° percentile, CV10% e distanza tra LoD e LoQ devono rispettare le indicazioni per i metodi di Laboratorio. CLASSE: IIa; LIVELLO DI EVIDENZA: B

I POCT per cTn dovrebbero rispettare l'indicazione di avere un 10% CV al 99° percentile [50, 51]. Questi obiettivi vanno indicati [68] nonostante che non tutti i POCT per cTn raggiungano queste performance [16] e sia stato sostenuto che un 20% CV al 99° percentile possa essere considerato ancora clinicamente accettabile, perché non produrrebbe significativi aumenti di falsi positivi nella diagnosi di IMA [65]. È importante ricordare [65] che il 99° percentile di cTnI varia per ciascun dispositivo, in conseguenza della variabilità in sensibilità analitica e della mancata standardizzazione e per cTnT la standardizzazione è differente per hs-cTnT comparata ai metodi contemporanei di quarta generazione. Il LoD, cioè la sua sensibilità analitica, è determinato dagli anticorpi utilizzati e dalla loro affinità per l'epitopo specifico. Sotto il profilo analitico, la differenza tra LoD e LoQ è critica (dovrebbe essere di almeno 3-4 volte) [68] per produrre misure quantitative corrette negli ambiti inferiori della scala dei valori di cTn e, sotto il profilo clinico, un LoD basso consente misure quantitative di cTn alla presentazione, elemento informativo importante per la stratificazione del rischio [56]. Appare di fondamentale importanza, alla luce dei miglioramenti introdotti da hs-cTn, che, anche in assenza di POCT con hs-cTn, sia suggerito che i POCT per cTn debbano adeguarsi ai criteri analitici (CV, 99° percentile, LoD, LoQ) richiesti per i metodi del Laboratorio Centrale.

11. Il TAT, inteso come il tempo intercorrente dal prelievo alla consegna della risposta, dovrebbe essere compreso in 1 ora e, in modo ottimale, in 30 minuti, e comunque deve essere concordato con gli utilizzatori clinici. CLASSE: I; LIVELLO DI EVIDENZA: B

La Raccomandazione ripropone la n. 17 delle LGMP di NACB [50] e le motivazioni riportate. L'obiettivo di 1 ora proviene dalla ricerca pratica di Novis et al [70] in realtà nordamericana agli inizi del secolo, ricerca che peraltro stabilisce, da un lato, che gli obiettivi proposti non sono basati su prove di efficacia ma sono opinioni seppur maggioritarie (75% degli oltre 7000 rispondenti) e, dall'altro, che la percezione del TAT di cui trattasi tra clinici e laboratoristi è del tutto differente. Si è chiarito che il TAT cui si fa riferimento è quello intercorrente tra il prelievo e la disponibilità del risultato [50]. È altrettanto chiaro che non esistono ricerche che dimostrino l'evidenza di tali obiettivi di TAT [50] e, come sopra ricordato, i risultati di *trials* clinici focalizzati a dimostrare il ruolo del TAT sulla LOS22 e in generale sul percorso ospedaliero del paziente non sono conclusivi. Tuttavia questi obiettivi sono stati ripresi da molte linee guida in ambito internazionale [34, 50, 51, 57] e oggi sono divenuti punti fissi delle procedure POCT. Pertanto si ritiene di ripresentarli tal quali, con la sottolineatura del necessario accordo con gli utilizzatori clinici esplicitamente previsto da ISO 15189:2012 punto 4.4 *Service agreement* [41].

12. I metodi utilizzati devono minimizzare la possibilità di errore analitico, in particolare da interferenze.

CLASSE: I; LIVELLO DI EVIDENZA: B

I metodi utilizzati dai POCT per cTn devono essere presentati in kit di semplice conservazione e utilizzo e in particolare devono contenere accorgimenti di minimizzazione delle interferenze da emolisi, lipemia, ittero e altri analiti potenzialmente presenti nel campione come farmaci, proteine sieriche, urea e altro, ma in particolare da anticorpi eterofili (HAMA) [71] che si sono dimostrati poter causare pericolosi falsi positivi. In particolare nei *kit package* deve essere specificato il metodo di minimizzazione degli HAMA e riportati i risultati ottenuti. Ciò implica il coinvolgimento dei produttori e dei venditori dei sistemi diagnostici di POCT per cTn.

13. Il POCT per cTn deve essere “connesso” ai sistemi informativi di laboratorio e aziendali per consentire una presa in carico facile del paziente e del campione, il controllo da remoto della strumentazione da parte del Laboratorio Centrale e l’archiviazione dei dati dei pazienti. Dovrebbe, inoltre, consentire l’autenticazione informatica dell’operatore e possibilmente la verifica della sua qualifica e competenza. CLASSE: I; LIVELLO DI EVIDENZA: C

La connettività è da vent’anni ormai il nodo centrale dell’armonico sviluppo della diagnostica decentrata [19, 34]. Oggi essa è imprescindibile [44, 72] sia nel senso che i dispositivi devono essere facilmente “connettibili” (e ciò riguarda i produttori e chi sceglie la strumentazione), sia nel senso che devono essere connessi al sistema informativo di laboratorio (LIS) e tramite questo al sistema informativo di ospedale (HIS) e disponibili per la raccolta di dati informatici dei pazienti (EHR). La necessità di sottolineare questo aspetto nasce anche dalla documentata diffusione di POCT per cTn non connessi [1]. Gli obiettivi principali sono la presa in carico del campione e del paziente, che è dimostrato essere il punto più critico delle procedure di POCT, il controllo da remoto della strumentazione e delle procedure (vedi anche il Punto successivo) e la registrazione e archiviazione dei risultati per il paziente. I dati provenienti da POCT devono integrare i dati del Laboratorio Centrale per un archivio che consenta il quadro completo dell’evoluzione clinica del paziente. Il sistema dovrebbe, altresì, consentire l’autenticazione informatica dell’operatore e possibilmente la verifica della sua qualifica e competenza.

14. Il POCT per cTn deve essere sottoposto a supervisione del Laboratorio Centrale e in particolare deve essere allineato con la strumentazione del Laboratorio Centrale, essere controllato con Controlli di Qualità Interni e partecipare a Controlli di Qualità Esterni (VEQ) sotto forma, almeno, di campioni di controllo da parte del Laboratorio Centrale fino a quando non siano disponibili programmi di VEQ più affidabili e facilmente gestibili, sottoposto a controllo remoto della strumentazione e delle procedure. CLASSE: I; LIVELLO DI EVIDENZA: B

La garanzia di qualità dei POCT [40, 47] per cTn, nella logica della neutralità del sito di esecuzione [43, 48, 73] di questo esame di centrale importanza nella diagnosi e prognosi di SCA, si deve avvalere dei diversi gradi di controllo: strumentale [46, 47] (anche e soprattutto da remoto), dei materiali grazie alla formazione degli operatori (CLSI POCT09A e CAMLAB WT.03.01.01) [46, 48] e l'intervento del personale tecnico sanitario di laboratorio biomedico dedicato, delle prestazioni attraverso controlli remoti, controlli di qualità interni (CAMLAB WT.04.01.01) [48] o i più recenti programmi di *Individualized Quality Control Plan* (IQCP) [74] e dei risultati clinici, tramite forme di valutazione esterna di qualità a carico del Laboratorio Centrale e revisione dei risultati, delle attese dei pazienti e degli operatori sanitari (CLSI POCT09A) [46] di cartelle e di casi clinici con il personale del DE e della Cardiologia.

15. Devono essere condotti regolari audit per verificare l'adeguatezza della strumentazione, l'efficienza dell'organizzazione, il livello della formazione e l'efficacia clinica del POCT. CLASSE: I; LIVELLO DI EVIDENZA: B

Un fattore critico di successo dei POCT per cTn è la continuità del rapporto formativo intercorrente tra Laboratorio Centrale e utilizzatori clinici. Il coinvolgimento iniziale per la scelta strumentale, la definizione delle procedure e la formazione/addestramento del personale non è sufficiente. È necessario che il GDM e il Gruppo Operativo mantengano, con il personale coinvolto, attività di *feedback* sia per gli aspetti operativi che per quelli clinici, ma anche che stabiliscano a tempi stabiliti (1 o 2 anni) audit formali rispetto alle prospettive dell'implementazione dei POCT cTn e ai risultati realmente conseguiti. In questi audit, di cui la Direzione Strategica deve essere il mandante e il destinatario, è essenziale il coinvolgimento delle equipe multiprofessionali cliniche e di laboratorio [44, 47, 75].

T1 Discussione

Esistono poche "evidenze" ben strutturate sui POCT per cTn e quasi tutte relative all'esito operativo/clinico dell'abbreviazione del TAT, della sua supposta azione sulla diminuzione della LOS e del potenziale effetto sui percorsi diagnostico-terapeutici di SCA [22, 27, 71]. A esse si sostituisce di fatto il principio del "*general agreement*" dei componenti del gruppo di consenso [50, 51].

Per quanto attiene gli aspetti d'implementazione di POCT cTn valgono, in linea generale, le indicazioni per i POCT [38, 39], ma esistono alcune specifiche che vanno sottolineate. Anche qui le fonti di letteratura sono poche e basano le loro indicazioni sostanzialmente sull'opinione degli esperti [50, 51].

Le presenti Raccomandazioni del GdS MM SIPMeL non sfuggono a queste limitazioni: sono per lo più fondate sull'opinione dei componenti del gruppo, sostenuti dalle fonti bibliografiche e dalla loro diretta

1 esperienza, o dagli *statement* si standard internazionali; si riferiscono ai POCT ospedalieri in particolare
2 dei DE/PS; risentono in modo specifico della realtà italiana, per la quale sono state pensate [1].
3

4 Tuttavia, esse indicano un percorso razionale che riguarda sia gli aspetti specifici (strumenti, metodi,
5 campioni, sicurezza di qualità, connettività) sia gli aspetti di governo clinico (decisione di implementare
6 POCT e percorso relativo, formazione del personale, monitoraggio degli esiti e audit).
7
8
9

10 Tra i punti più complessi è emerso il tema della comparabilità dei metodi utilizzati in POCT e in
11 Laboratorio Centrale. Si tratta di una necessità clinica derivante dall'utilizzo di tutti i valori di cTn
12 determinati durante la storia ospedaliera del paziente con sospetta SCA. Ma la pratica della
13 comparazione e i risultati lasciano a desiderare, anche se i metodi di comparazione sono stati
14 adeguatamente definiti e sintetizzati [76]. È necessario uno sforzo scientifico e organizzativo nella
15 prospettiva di armonizzazione di sistemi e risultati nei percorsi diagnostico-terapeutici di SCA.
16
17
18
19
20
21
22
23

24 **T1 Conclusioni**

25 L'obiettivo finale del GdS MM SIPMeL consiste nell'offerta di raccomandazioni che consentano POCT per
26 cTn sicuri sotto il profilo metodologico, strumentale e operativo; efficienti nella facilità d'uso abbinata a
27 una procedura corretta dalla presa in carico di paziente e campione all'archiviazione ragionata dei
28 risultati; clinicamente efficaci nei percorsi diagnostici e terapeutici di SCA e inseriti in un sistema di *clinical*
29 *governance* aziendale.
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39

40 **Conflitti di interessi** Nessuno
41
42
43
44

45 **Bibliografia**

- 46 1. Cappelletti P, Galli GA, Malloggi L et al (2014) Lo stato dell'arte dei marcatori cardiaci in Italia: la III
47 indagine del GdS MM SIMeL. Riv Ital Med Lab 10:212-223
- 48 2. Galli GA, Gambetta C, Caputo M et al (2005) Indagine sull'utilizzo dei marcatori miocardici in Italia.
49 RIMeL/IJLaM 1:46-55
- 50 3. Collinson PO, van Dieijen-Visser MP, Pulkki E et al (2012) Evidence-based laboratory medicine: how
51 well do laboratories follow recommendations and guidelines? The Cardiac Marker Guidelines Uptake
52 in Europe (CARMAGUE) Study. Clin Chem 58:305-306
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

4. Hamm CW, Braunwald E (2000) A classification of unstable angina revisited. *Circulation* 102:118-122
5. Alpert JS, Thygesen K, Antman E et al (2000) Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 36:959-969
6. Wu AHB, Jaffe AS, Apple FS et al (2007) National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Use of Cardiac Troponin and B-Type Natriuretic Peptide or N-Terminal proB-Type Natriuretic Peptide for Etiologies Other than Acute Coronary Syndromes and Heart Failure. *Clin Chem* 53:2086-2096
7. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe et al (2012) Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 60:1581-1598
8. Rooney KD, Schilling UM (2014) Point-of-care testing in the overcrowded emergency department – can it make a difference? *Critical Care* 18:692-699
9. Apple FS, Collinson PO (2012) Analytical Characteristics of High-Sensitivity Cardiac Troponin Assays. *Clin Chem* 58:54-61
10. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG et al (2014) 2014 AHA/ACC Guideline for the management of patients with non-ST-elevation Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 130:e344-e426
11. Kavsak PA, Worster A, You JJ et al (2013) Ninety-minute vs 3-h performance of high-sensitivity cardiac troponin assays for predicting hospitalization for acute coronary syndrome. *Clin Chem* 59:1407-1410
12. Reichlin T, Schindler C, Drexler B et al (2012) One-hour rule-out and rule-in of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin T. *Arch Intern Med* 172:1211-1218
13. Druey S, Wildi K, Twerenbold R et al (2015) Early rule-out and rule-in of myocardial infarction using sensitive cardiac Troponin I. *Int J Card* 195:163-170
14. Reichlin T, Twerenbold R, Wildi K et al (2015) Prospective validation of a 1-hour algorithm to rule-out and rule-in acute myocardial infarction using a high-sensitivity cardiac troponin T assay. *CMAJ DOI* 10.1503/cmaj.141349
15. Roffi M, Patrono C, Collet JP et al (2015) 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J DOI* 10.1093/eurheartj/ehv320
16. Amundson BE, Apple FS (2015) Cardiac troponin assays: a review of quantitative point-of-care devices and their efficacy in the diagnosis of myocardial infarction. *Clin Chem Lab Med* 53:665-676
17. St John A, Price CP (2013) Economic evidence of point-of-care testing. *Clin Biochem Rev* 34:61-74
18. Pecoraro V, Germagnoli L, Banfi G (2014) Point-of-care testing: where is the evidence? A systematic review. *Clin Chem Lab Med* 52:313-324
19. Cappelletti P (2001) La logica organizzativa del point-of-care: gli elementi per la progettazione. *Riv Med Lab – JLM* 2:24-30

- 1
2 20. Singer AJ, Ardise J, Gulla J et al (2005) Point-of-care testing reduces length of stay in emergency
3 department chest pain patients. *Ann Emerg Med* 45:587-591
- 4 21. Apple FS, Chung AY, Kogut ME et al (2006) Decreased patient charges following implementation of
5 point-of-care cardiac troponin monitoring in acute coronary syndrome patients in a community
6 hospital cardiology unit. *Clin Chim Acta* 370:191-195
- 7 22. Collinson PO, John C, Lynch S et al (2004) A prospective randomized controlled trial of point-of-care
8 testing on the coronary care unit. *Ann Clin Biochem* 41: 397-404
- 9 23. Ryan RJ, Lindsell CJ, Hollander JE et al (2009) A multicenter randomized controlled trial comprising
10 central laboratory and point-of-care cardiac marker testing strategies: the disposition impacted by
11 serial point-of-care markers in acute coronary syndromes (DISPOACS) trial. *Ann Emerg Med* 53: 321-
12 328
- 13 24. Goodacre S, Bradburn M, Fitzgerald P et al (2011) The RATPAC (Randomised Assessment of Treatment
14 using Panel Assay of Cardiac markers) trial: a randomized controlled trial of point-of-care cardiac
15 markers in the emergency department. *Health Technology Assessment* 15(23) ISSN 1366-5278
- 16 25. Storrow AB, Lindsell CJ, Collins SP et al (2006) Emergency department multimarker point-of-care
17 testing reduces time to cardiac marker results without loss of diagnostic accuracy. *Point Care* 5:132-
18 136
- 19 26. Bingisser R, Cairns C, Christ M et al (2012) Cardiac troponin: a critical review of the case for point-of-
20 care testing in the ED. *Am J Emerg Med* 30:1639-1649
- 21 27. Bruins Slot MHE, van der Heijden GJ, Stelpstra SD et al (2013) Point-of-care tests in suspected acute
22 myocardial infarction: A systematic review. *Int J Cardiol* 168:5355-5362
- 23 28. Goodacre S, Thokala P, Carroll C et al (2013) Systematic review, meta-analysis and economic modelling
24 of diagnostic strategies for suspected acute coronary syndrome. *Health Technol Assess* 17:1-188
- 25 29. Collinson PO, Gaze DC, Thokala P et al (2013) Assessment of Treatment using Panel Assay of Cardiac
26 markers – Contemporary Biomarker Evaluation (RATPAC CBE). *Health Technol Assess* 17:1-122
- 27 30. Layfield C, Rose J, Alford A et al (2015) Effectiveness of practices for improving the diagnostic accuracy
28 of Non ST Elevation Myocardial Infarction in the Emergency Department: A Laboratory Medicine Best
29 Practices™ systematic review. *Clin Biochem* 48:204-212
- 30 31. <http://www.choosingwisely.org/societies/american-society-for-clinical-pathology/> (Accesso 30 ottobre
31 2015)
- 32 32. Venge P, Ohberg C, Flodin M et al (2010) Early and late outcome prediction of death in the emergency
33 room setting by point-of-care and laboratory assays of cardiac troponin I. *Am Heart J* 160:835-841
- 34 33. Meier FA, Jones BA (2005) Point-of-Care Testing Error. Sources and Amplifiers, Taxonomy, Prevention
35 Strategies, and Detection Monitors. *Arch Pathol Lab Med* 129:1262-1267

- 1
2 34. Kost GJ (1995) Guidelines for point-of-care testing. Improving patient outcomes. Am J Clin Pathol 104(4
3 Suppl):S111-S127
- 4 35. O’Kane MJ, McManus P, McGowan N et al (2011) Quality Error Rates in Point-of-Care Testing. Clin
5 Chemistry 57:1267-1271
- 6 36. Bonini P, Plebani M, Ceriotti F et al (2002) Errors in laboratory medicine. Clin Chem 48:691-698
- 7 37. Carraro P, Plebani M (2007) Errors in stat laboratory: types and frequencies 10 years later. Clin Chem
8 53:1338-1342
- 9 38. Plebani M (2009) Does POCT reduce the risk of errors in laboratory testing? Clin Chem Acta 404:59-64
- 10 39. ISO 22870:2006 Point-of-care testing (POCT) – Requirements for quality and competence.
11 http://www.iso.org/iso/catalogue_detail.htm?csnumber=35173 (Accesso 30 ottobre 2015)
- 12 40. Posizione SIMeL su POCT e diagnostica decentrata: una proposta (2009) A cura di GdS POCT e GdS
13 EBLM SIMeL. RIMeL/IJLaM 5:68-73
- 14 41. ISO 15189:2012 Medical laboratories – particular requirements for quality and competence.
15 http://www.iso.org/iso/catalogue_detail?csnumber=56115 (Accesso 30 ottobre 2015)
- 16 42. Pradella M (2015) ISO 22870 per ISO 15189:2012: come accreditare il POCT. Riv Ital Med Lab DOI
17 10.1007/s13631-015-0097-z
- 18 43. <http://www-clsi.org> (Accesso 30 ottobre 2015)
- 19 44. POCT01-A2 Point-of-Care Connectivity . <http://www-clsi.org> (Accesso 30 ottobre 2015)
- 20 45. POCT04-A2 Point-of-Care In Vitro Diagnostic (IVD) Testing. <http://www-clsi.org> (Accesso 30 ottobre
21 2015)
- 22 46. POCT09-A Selection Criteria for Point-of-Care Testing Devices. <http://www-clsi.org> (Accesso 30 ottobre
23 2015)
- 24 47. POCT07-A Quality Management: Approaches to Reducing Errors at the Point of Care. <http://www-clsi.org> (Accesso 30 ottobre 2015)
- 25 48. <http://www.jointcommission.org> (Accesso 30 ottobre 2015)
- 26 49. Coppolecchia P, Drago C, Rossi L et al - GdS PoCT SIPMeL. Posizione SIPMeL su PoCT e diagnostica
27 decentrata. Revisione 2015. Riv Ital Med Lab *In press*
- 28 50. Storrow AB, Apple FS, Wu AHB et al (2006) Use of Cardiac Biomarkers for Acute Coronary Syndromes.
29 In Nichols, JH, ed. Laboratory medicine practice guidelines: evidence based practice for point-of-care
30 testing. Washington DC: AACC press.
31 <http://www.aacc.org/SiteCollectionDocuments/NACB/LMPG/POCT/POCT%20Entire%20LMPG.pdf>
32 (Accesso 30 ottobre 2015)
- 33 51. Christenson RH, Azzazy HME (2009) Cardiac point of care testing: A focused review of current National
34 Academy of Clinical Biochemistry guidelines and measurement platforms. Clin Biochem 42:150-157

- 1 52. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE et al (2008) GRADE: an emerging consensus on rating quality of
2 evidence and strength of recommendations. BMJ 336:924e6
3
- 4 53. Schunemann HJ, Oxman AD, Brozek J et al (2008) Grading quality of evidence and strength of
5 recommendations for diagnostic tests and strategies. BMJ 336:1106e10
6
- 7 54. Bossuyt PMM (2012) Room for improvement in National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory
8 Medicine Practice Guidelines. Clin Chem 58:1392-1394
9
- 10 55. US Department of Health & Human Services. Agency for Healthcare Research and Quality (2002)
11 Systems to rate the strength of scientific evidence. Publication 02-E016. Bethesda, MD: AHRQ.
12 <http://www.ahrq.gov> (Accesso 30 ottobre 2015)
13
- 14 56. <http://www.rand.org/topics/delphi-method.html> (Accesso 30 ottobre 2015)
15
- 16 57. Price CP, Kricka LJ (2007) Improving Healthcare Accessibility through Point-of-Care Testing. Clin Chem
17 53:1665-1675
18
- 19 58. Point-of-Care Testing (1999) Price CP, Hicks IM eds. Washington DC: AACC Press
20
- 21 59. Point-of-care testing: Needs, opportunity and innovation (2010) Price CP, St John A, Kricka LJ (Eds)
22 Washington DC: AACC Press
23
- 24 60. Kilgore ML, Steindel SJ, Smith JA (1998) Evaluating stat testing options in an academic health center:
25 therapeutic turnaround time and staff satisfaction. Clin Chem 44:1597-1603
26
- 27 61. AGENAS (2009) Linee di Indirizzo per la Riorganizzazione dei Servizi di Medicina di Laboratorio nel
28 Servizio Sanitario Nazionale.
29 http://www.agenas.it/images/agenas/ricerca/agenas_ccm_corrente_finalizzata/innovazione_hta/2009
30 [/Riorganiz-Medicina_Laboratorio.pdf](http://www.agenas.it/images/agenas/ricerca/agenas_ccm_corrente_finalizzata/innovazione_hta/2009) (Accesso 30 ottobre 2015)
31
- 32 62. Peeling RW, Holmes KK, Mabey D et al (2006) Rapid tests for sexually transmitted infections (STIs): the
33 way forward. Sex Transm Infect 82(Suppl 5):v1-v6
34
- 35 63. St John A, Price CP (2014) Existing and emerging technologies for Point-of-Care Testing. Clin Biochem
36 Rev 35:155-167
37
- 38 64. Azzazy H, Christenson RH (2002) Cardiac markers of acute coronary syndromes: is there a case for
39 point-of-care testing? Clin Biochem 35:13-27
40
- 41 65. Jaffe AS, Apple FS, Morrow DA et al (2010) Being Rational about (Im)precision: A Statement from the
42 Biochemistry Subcommittee of the Joint European Society of Cardiology/American College of
43 Cardiology Foundation/American Heart Association/World Heart Federation Task Force for the
44 Definition of Myocardial Infarction. Clin Chem 56:941-943
45
- 46 66. Apple FS, Ler R, Murakami MAM (2012) Determination of 19 cardiac troponin I and T assay 99th
47 percentile values from a common presumably healthy population. Clin Chem 58:1574-1581
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

- 1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
67. EP09-A3 Measurement procedure comparison and bias estimation using patient sample. <http://www-clsi.org> (Accesso 30 ottobre 2015)
 68. EP15-A3 User Verification of Precision and Estimation of Bias. <http://www-clsi.org> (Accesso 30 ottobre 2015)
 69. Panteghini M (2009) Assay-related issues in the measurement of cardiac troponins. Clin Chim Acta 402:88-93
 70. Novis DA, Jones BA, Dale JC et al (2004) Biochemical markers of myocardial injury test turnaround time: a College of American Pathologists Q-Probes study of 7020 troponin and 4368 creatine kinase-MB determinations in 159 institutions. Arch Pathol Lab Med 128:158-164
 71. Jarolim P (2015) High sensitivity cardiac troponin assays in the clinical laboratories. Clin Chem Lab Med 53:635-652
 72. Kost GJ (2000) Connectivity. The Millenium challenge for POCT. Arch Pathol Lab Med 124:1108-1110
 73. Ehrmeyer SS, Laessing RH (1995) Regulatory requirements (CLIA'88, JCHAO, CAP) for decentralized testing. Am J Clin Pathol 104 (4 Suppl):S40-S49
 74. Joint Commission Requirement. Revisions Related to IQCP Option for Clinical Laboratories 2015. http://www.jointcommission.org/standards_information/lab_requirements.aspx (Accesso 30 ottobre 2015)
 75. Ivers N, Jamtvedt G, Flottorp S et al (2012) Audit and feedback: effects on professional practice and healthcare outcomes. Cochrane Database Syst Rev 6:CD000259
 76. SIPMeL COMMQUA, SISMEC, CISMEL (2015) Linee Guida per il confronto di procedure di esami di laboratorio. Utilizzo delle indicazioni di CLSI EP09-A3 e EP31-A-IR. Riv Ital Med Lab **In press**

Tema e Numero	Raccomandazione	Classe	Evidenze
1 Governo clinico	L'implementazione di un POCT cTn deve essere presa in considerazione quando il Laboratorio Centrale non sia adeguatamente tempestivo nella consegna della risposta di troponina o non sia in grado di fornire il risultato della concentrazione del marcatore, dopo una revisione dell'organizzazione complessiva del ciclo richiesta-risposta	I	B
2	L'implementazione di un POCT cTn deve prevedere uno sforzo collaborativo degli attori e <i>stakeholders</i> del processo diagnostico cardiologico (DE/PS, cardiologi, radiologi e laboratoristi; professioni sanitarie interessate; pazienti o loro rappresentanti) per la definizione dei percorsi e protocolli e deve prevedere una specifica responsabilità del Laboratorio Centrale e della sua <i>leadership</i>	I	B
3	La collaborazione multidisciplinare e multiprofessionale deve essere istituzionalizzata in un Gruppo Direzionale Multidisciplinare (GDM), riconosciuto dalla Direzione Strategica che ne fa parte. Esso è il luogo della condivisione dei percorsi di scelta strumentale, definizione protocolli, formazione del personale e audit clinico	I	B
4	La formazione del personale, in particolar modo quello non di laboratorio, è il punto centrale del processo di implementazione. Essa deve essere condotta sotto la direzione del Laboratorio ma in modo condiviso con gli utilizzatori e formalmente riconosciuta dalla Direzione Strategica	I	B
5 Strumentazione	La scelta della strumentazione deve ispirarsi ai principi generali suggeriti per tutti i dispositivi POCT. Le caratteristiche strumentali devono essere valutate da fonti di letteratura indipendenti o da lavori autonomi di comparazione, quando possibile	I	B
6	La strumentazione POCT cTn deve fornire dati quantitativi	IIa	C
7	Il dispositivo deve essere <i>user-friendly</i> e deve prevedere minime manipolazioni del campione	IIa	C
8 Campione	Il campione di sangue utilizzato dovrebbe essere di sangue intero (o plasma se prevede manipolazioni minime) e deve essere esaminato immediatamente dopo il prelievo, in particolare all'ammissione in DE	I	C
Metodo	Il metodo utilizzato dal POCT cTn deve essere comparabile con quello utilizzato nel Laboratorio	IIa	C

9	Centrale		
10	Le prestazioni analitiche del POCT cTn per quanto riguarda 99° percentile, CV10% e distanza tra LoD e LoQ devono rispettare le indicazioni per i metodi di Laboratorio	IIa	B
11	Il TAT, inteso come il tempo intercorrente dal prelievo alla consegna della risposta, dovrebbe essere compreso in 1 ora e, in modo ottimale, in 30 minuti, e comunque deve essere concordato con gli utilizzatori clinici	I	B
12	I metodi utilizzati devono minimizzare la possibilità di errore analitico, in particolare da interferenze	I	B
Sicurezza 13	Il POCT per cTn deve essere “connesso” ai sistemi informativi di laboratorio ed aziendali per consentire una presa in carico facile del paziente e del campione, il controllo remoto della strumentazione da parte del Laboratorio Centrale e l’archiviazione dei dati dei pazienti. Dovrebbe, inoltre, consentire l’autenticazione informatica dell’operatore e possibilmente la verifica della sua qualifica e competenza	I	C
14	Il POCT per cTn deve essere sottoposto a supervisione del Laboratorio Centrale ed in particolare deve essere allineato con la strumentazione del Laboratorio Centrale, essere controllato con Controlli di Qualità Interni e partecipare a Controlli di Qualità Esterni (sotto forma, almeno, di campioni di controllo da parte del Laboratorio Centrale fino a quando non siano disponibili programmi di VEQ più affidabili e facilmente gestibili), sottoposto a controllo remoto della strumentazione e delle procedure	I	B
Governo clinico 15	Devono essere condotti regolari audit per verificare l’adeguatezza della strumentazione, l’efficienza dell’organizzazione, il livello della formazione e l’efficacia clinica del POCT	I	B

Tabella I. Sintesi delle Raccomandazioni del GdS MM SIPMeL per l’implementazione di POCT per cTn

This piece of the submission is being sent via mail.