

# II POCT dei marcatori cardiaci

M. Caputo

Laboratorio Analisi Chimico-Cliniche e Microbiologia, Azienda USL 22 del Veneto, Bussolengo (VR)

## Riassunto

La Diagnostica decentrata è destinata a giocare un ruolo fondamentale nella diagnostica di laboratorio, specialmente nel campo della Critical Care dove la tempestiva definizione dei casi sospetti per sindromi coronariche acute riveste un'importanza preminente. Dai primi strumenti degli inizi degli anni 90, capaci di fornire informazioni grossolane su indicatori poco specifici siamo oggi arrivati a disporre di analizzatori dedicati in grado di dosare quantitativamente marcatori altamente specifici. Le troponine cardiache sono oggi considerate la prima scelta per la diagnostica del danno ischemico. Nel caso della stratificazione del rischio è stata proposta una strategia multi-marker che comprende il dosaggio della proteina C reattiva ad alta sensibilità, il BNP e la mioglobina. Il prossimo futuro sarà in grado di indicare con maggiore affidabilità se l'abbinamento di ridotti tempi di risposta con prestazioni analitiche di qualità eccellente è la strategia vincente.

## Summary

### Point of care testing for cardiac markers

Point of care testing is going to have a major impact on patient care, so much so in critical areas such as cardiac diseases. The introduction of the first devices to help bedside diagnosis of cardiac disease dates back to early 1990s; fully quantitative dedicated analyzers, equally usable in the main lab and when a stat capability is required are more recent. Cardiac troponins are the first choice for the detection of ischemic injury; a multi-marker strategy, including high sensitivity C-reactive protein, Brain Natriuretic Peptide and myoglobin is proposed to better define risk stratification. Time will tell if this approach, coupling faster TATs with excellent analytical performances is doomed to be the best practice in this pivotal healthcare segment.

La diagnostica decentrata (POCT, Bedside Diagnostics) è stata definita "la rivoluzione silenziosa"<sup>1</sup>. Entrata ormai stabilmente nel panorama della Medicina di Laboratorio, sta conoscendo una straordinaria popolarità che, come quasi sempre avviene nei fenomeni che riscuotono grande risonanza in tempi relativamente brevi, è alimentata da molti meriti certi ma anche da qualche equivoco potenzialmente in grado di alimentare alcuni rischi. P.F. Drucker, parlando di argomenti apparentemente molto diversi dal nostro, ammonisce che "la Storia ci insegna in continuazione, spesso inascoltata, che concetti e strumenti si influenzano e si condizionano reciprocamente". Nel caso del POCT la necessità di ridurre al minimo i tempi di risposta di un esame ritenuto indispensabile per una definizione diagnostica in contesti e situazioni in cui il laboratorio tradizionale o è assente o è gravemente ostacolato nella produzione e trasmissione tempestiva di quelle informazioni si è miracolosamente incontrata con una tecnologia in grado di produrre strumentazione mi-

niaturizzata ad elevatissima affidabilità analitica e a ridotta manualità specializzata. Il "concetto" di avere più informazioni utili in meno tempo ha favorito l'introduzione e la rapida diffusione degli "strumenti" che a loro volta hanno spinto a rivedere procedure e organizzazioni assistenziali. Per tale motivo si sta rapidamente realizzando lo scenario - previsto da molte concordi opinioni - che entro il 2008 il 45% degli esami verrà eseguito al di fuori delle pareti del laboratorio centrale. L'impatto di questa "rivoluzione silenziosa" non è dello stesso livello in tutti i campi: sicuramente nella diagnostica cardiologica il mutamento di prospettiva non avrebbe potuto essere più drammatico. Il più volte ricordato *position paper* congiunto dell'American College of Cardiologists e della European Society of Cardiology<sup>2</sup> ha cambiato la definizione di infarto del miocardio, con evidenti conseguenze sull'epidemiologia di questa patologia. Come è ben noto, la nuova definizione include obbligatoriamente la determinazione del miglior marcatore di lesione miocardica dispo-

nibile, che oggi è essenzialmente costituito dalle troponine cardiache, I o T (TnI e TnT), e solo in mancanza di queste dalla determinazione in concentrazione di massa dell'isoenzima MB della CK. Sono trascorsi quasi 20 anni dalla pubblicazione dell'articolo che proponeva per la prima volta l'utilizzo del dosaggio della troponina I per la diagnosi di infarto del miocardio<sup>3</sup> e da allora sia la troponina I che la T si sono dimostrate marcatori di necrosi miocardica specifici e sensibili<sup>4-7</sup>. Oggi esistono oltre 10 differenti formulazioni di dosaggio per la TnI mentre soltanto una azienda produce il kit per il dosaggio della TnT. Gli sforzi per raggiungere la produzione di uno standard primario di TnI stanno producendo gli effetti sperati per arrivare alla disponibilità di un materiale di riferimento in grado di normalizzare la situazione<sup>8</sup>. Nonostante la diffusione mondiale di questi dosaggi, esistono ancora dubbi sulla natura molecolare delle troponine cardiache in circolo. Si sa che la TnI subisce una serie di modificazioni già nel tessuto miocardio sia prima del rilascio in circolo sia dopo. La maggior parte della cTnI si ritrova complessata con le altre troponine (specialmente la C ma anche la T). Per un utilizzo ottimale, il metodo adoperato deve essere in grado di riconoscere tutte le forme circolanti pur conservando una estrema sensibilità analitica<sup>9</sup>. Esistono poi fattori circolanti che possono interferire negativamente con il dosaggio delle troponine<sup>10</sup>. E' stato recentemente dimostrato che queste sostanze sono auto-anticorpi anti-troponina rivolti sia contro la singola molecola che contro i complessi<sup>11</sup>. Questi sono in grado di bloccare i siti di legame degli anticorpi utilizzati per la rivelazione diagnostica rivolti verso la regione mediana della molecola (la più stabile). Evidentemente il vasto interesse suscitato dalla utilità clinica di questa proteina e la sua esplosiva diffusione nella diagnostica clinica hanno alimentato alcuni equivoci interpretativi<sup>12</sup>. E' bene ricordare che questo è un marcatore di necrosi miocardica in grado di svelare lesioni di entità anche modesta, ma non ne indica il meccanismo. Per questo il riscontro di una troponinemia aumentata deve sempre essere accompagnato dalla evidenza clinica della ischemia. In caso contrario vanno accuratamente ricercate altre possibili cause di danno miocardio (e sono numerose) in grado di liberare troponina in circolo<sup>13</sup>. Anche nel bel mezzo "dell'epoca della Troponina" la diagnosi definitiva di infarto acuto del miocardio resta una diagnosi clinica e, come sempre in Medicina di Laboratorio, la determinazione biochimica trova la sua piena realizzazione soltanto se utilizzata in stretta connessione logica con il ragionamento clinico e tutte le sue fonti di alimentazione<sup>14</sup>. Più di recente, altri marcatori hanno evidenziato un potenziale informativo aggiuntivo riguardo la prognosi e la gestione del rischio di pazienti che si presentano con segni e sintomi riconducibili a sindromi coronariche acute<sup>15,16</sup>: la proteina C reattiva (CRP) e il peptide natriuretico atriale di tipo B (BNP). Di tutte queste molecole è oggi disponibile il dosaggio su strumentazione

per POCT, per la quale sono stati proposti dei prototipi in grado di effettuare ulteriori determinazioni per marker futuribili come la proteina legante gli acidi grassi<sup>17,18</sup>. In realtà si tratta di strumenti che possono essere utilizzati indifferentemente al letto del paziente o nel laboratorio di urgenza, piuttosto che in un laboratorio satellite con carichi di lavoro ridotti che non consentano l'acquisizione di grandi piattaforme o ancora in laboratori centrali dove i requisiti di urgenza siano meglio soddisfatti con tali opzioni<sup>19-23</sup>. Passando ad una rapida disamina degli strumenti che sono comparsi sul mercato negli ultimi anni potremmo fare rientrare i sistemi analitici in quattro categorie:

1. Sistemi che misurano un'attività enzimatica (CK) in chimica secca. Sono stati proposti a partire dai primi anni Novanta e rivestono oramai interesse storico per la diagnostica cardiologica. Queste soluzioni sono una filiazione diretta dei sistemi per la valutazione estemporanea della glicemia. La tecnologia di base è costituita da un multi-strato contenente i reagenti secchi stabilizzati che vengono ricostituiti direttamente dall'aggiunta di siero o plasma: al termine di una serie di reazioni (end-point) il risultato viene valutato da lettura ottica. Si tratta del primo esempio di diagnostica decentrata applicata ai marcatori cardiaci.
2. Strumenti qualitativi dedicati. Questi sistemi rappresentano la prima applicazione della immuno-cromatografia alla diagnostica dei marcatori cardiaci. La tecnologia è comune a tutti i sistemi e utilizza tre processi: una separazione iniziale delle cellule dal plasma, una reazione immunologica e una fase di rilevazione.
3. Strumenti quantitativi. Usano la stessa tecnologia di base dei precedenti ma incorporano un sistema di misurazione quantitativa. Due esempi: il *Cardiac reader* (Roche Diagnostics) è in grado di determinare quantitativamente troponina T e mioglobina; la lettura quantitativa si estende nel range 0 – 2 µg/L ed esistono evidenze di buona correlazione con il corrispondente metodo elettro-chemi-luminescente (ECLIA su ELECSYS). Il *Triage* (Biosite/Biomedical Service) è leggermente differente: l'area di reazione contiene un coniugato fluorescente e può essere utilizzato per misurare contemporaneamente un pannello intero di marcatori (troponina I, mioglobina, CKMB) o il BNP.
4. Sistemi analitici rapidi su sangue intero. Sono strumenti quantitativi dedicati che utilizzano sangue intero eparinizzato come matrice del campione. Lo *Stratus CS* (Dade Behring) incorpora un rotore da centrifuga in cui il sangue viene automaticamente trasferito: il plasma viene separato mediante centrifugazione attraverso una barriera di materiale inerte. I campioni sono stabili per 2 ore a temperatura ambiente. I reagenti vengono caricati a bordo dopo aver inserito il campione: sono possibili più dosaggi sullo stesso campione, ma è possibile l'inserimento di un campione alla volta. Il limite di rilevazione del test è 0.01 – 0.02 µg/L con una sensibilità funzionale di

0.03 µg/L e un limite di riferimento superiore di 0.08 µg/L. L' *Innotrac Aio* (De Mori) utilizza come matrice sangue intero o plasma direttamente da tubo primario. Il sistema utilizza anticorpi di cattura biotinilati e preimmobilizzati mediante legame con streptavidina ad una fase solida e anticorpi di rivelazione marcati con europio. I reagenti sono prevaricati sullo strumento in forma di "penne" che contengono in forma liofila tutti i reagenti. Il sistema analizza troponina I (sensibilità analitica = 0.05 µg/L, CV%: 6.4-7.6), mioglobina e CKMB massa.

Nella scelta di un sistema POCT è essenziale accertarsi che i risultati prodotti siano sovrapponibili a quelli ottenuti nel laboratorio centrale<sup>24,25</sup>. La accurata definizione delle soglie decisionali è un passaggio essenziale per l'utilizzo pratico di questa risorsa<sup>26</sup>. Esistono evidenze cliniche incontestabili che nessuna concentrazione dosabile di troponina in circolo, per quanto bassa, è innocua e scevra di implicazioni prognostiche negative. Come è noto, il consenso internazionale stabilisce che la soglia oltre la quale si parla di necrosi miocardica corrisponde al 99° percentile di una popolazione di riferimento. Sfortunatamente però oggi nessuno dei sistemi diagnostici proposti in laboratorio o per POCT è in grado di discriminare a concentrazioni così basse il rumore analitico dalla presenza di danno minore<sup>27</sup>. Si spiega così la necessità di porre la soglia ad un valore corrispondente ad un coefficiente di variazione del 10%. Se l'obiettivo che ci si propone non è la diagnosi ma la stratificazione del rischio, è possibile porre soglie decisionali diverse, tenendo conto che il contesto clinico è diverso. Nella formulazione di protocolli diagnostici efficaci trova posto la strategia che si basa sulla combinazione del dosaggio di due marcatori, con l'abbinamento alla troponina di un "marker precoce". Oggi la mioglobina risponde a questa esigenza meglio degli altri; tuttavia non è esente da difetti legati soprattutto alla sua scarsa specificità miocardica e questo spiega perché in questo campo la ricerca è ancora attiva.

Il principale vantaggio che ci si aspetta dall'adozione di un sistema per POCT è la riduzione netta del Turn Around Time (TAT)<sup>28</sup>. Per quanto possa sembrare strano, c'è ancora bisogno di acquisire su questo dato evidenze oggettive<sup>29</sup>. La definizione del TAT ottimale oggi non è basata sull'evidenza, ma sull'affermazione che "faster is better". In realtà non abbiamo elementi oggettivi per quantificare il vantaggio clinico ottenuto in termini di permanenza nella struttura (*Length Of Stay*, LOS), riduzione di mortalità e/o morbilità e ritardo di trattamento efficace. Una significativa accelerazione dei tempi di produzione del dato analitico può essere frustrata se non si riduce anche il tempo trascorso dal momento in cui il risultato è disponibile a quello in cui si intraprende una azione clinica. Il concetto è riassunto efficacemente dall'espressione "dalla vena al cervello" (*"vein to brain time"*). Le linee guida della National Academy of Clinical Biochemistry (NACB) includono la raccomandazione che le strutture di laboratorio che

non sono in grado di garantire per i marcatori cardiaci dei TAT di 60 minuti o inferiori (idealmente 30 minuti) devono mettere a disposizione dei loro utilizzatori una strumentazione per POCT. Esiste uno studio che dimostra la riduzione del LOS per i pazienti con diagnosi di IMA ma sorprendentemente non per i pazienti "sani" da dimettere. Probabilmente ci si è focalizzati troppo sul solo TAT senza tener conto dell'intero processo assistenziale. Un esempio è fornito da uno studio che valuta l'impatto dell'istituzione di un Centro per il Dolore toracico (*"Chest Pain Unit"*) in cui si dimostra che le significative riduzioni dei tempi di attesa per la diagnosi e il trattamento sono state ottenute senza l'utilizzo di strumenti POCT<sup>30</sup>. Il prossimo futuro dirà l'impatto reale che questa tecnologia è destinata ad avere. È verosimile aspettarsi un impatto diverso a seconda dell'organizzazione sanitaria in cui il POCT viene installato: in un punto di primo intervento o in un Ospedale di Comunità rispetto al Pronto Soccorso di un grande ospedale multispecialistico dove magari si può praticare una cateterizzazione rapida ed adottare strategie aggressive precocemente in tutti i casi conclamati<sup>31,32</sup>. Nella stessa valutazione del TAT va considerato che lo strumento POCT di norma processa un campione alla volta, e prima dei 15-20 minuti canonici non è disponibile per processare il campione successivo. Senza contare, nel caso di adozione di protocolli con due o più marcatori gli ulteriori tempi richiesti: questo, in un Pronto Soccorso affollato, crea un collo di bottiglia evitabile ricorrendo al laboratorio centrale che, a fronte di un tempo prolungato per fornire il primo risultato, può completare i successivi ad intervalli di 10 minuti. Per quanto riguarda i benefici attesi in termini di *Therapeutic Turn Around Time* questi fattori spesso sottovalutati vanno presi in considerazione prima di scegliere un sistema POCT. In termini numerici, gli esempi della letteratura sono concordanti: da 71 minuti (laboratorio centrale) a 24 minuti (POCT Triage), da 79 minuti (laboratorio centrale) a 20 minuti (*Cardiac reader*).

La valutazione dei costi del POCT è complicata dalla difficoltà di confrontare situazioni omogenee. Spesso vengono messi a confronto i costi totali del laboratorio centrale con i costi marginali del POCT arrivando a concludere per un miglior rapporto costo/beneficio di quest'ultimo. In realtà bisogna tenere conto di tutti i costi, da quelli dello strumento a quelli per l'addestramento del personale non qualificato ai controlli e consumabili. I costi dell'implementazione del sistema, in particolare quelli legati all'addestramento e alla formazione continua, come pure quelli da sostenere per le procedure del controllo di qualità possono rivelarsi molto elevati. Un approccio corretto si otterrebbe utilizzando i costi variabili e quelli semi-fissi (tempo - lavoro del personale, costi di addestramento e CQ). Quando l'analisi dei costi è eseguita così il POCT è sempre più costoso (il tecnico di laboratorio costa meno di un infermiere professionale specializzato per

le cure intensive). I costi dei consumabili sono significativamente inferiori nel laboratorio centrale grazie alle economie di scala. In definitiva, considerando soltanto i costi analitici, non si arriva a giustificare l'adozione di POCT. Più pragmaticamente vanno presi in considerazione i costi dell'intero processo assistenziale. E' noto che la spesa più rilevante in questo caso è legata al ricovero ospedaliero e al trattamento praticato. L'esempio delle *chest pain units* è significativo. I costi medi di un giorno in Unità Coronarica si aggirano sui 3000\$ e quelli di una degenza in letti normali intorno ai 1000\$. Se si riuscisse a ridurre la degenza da 4 a 2 giorni, considerando che frequentemente si trascorrono 1,5 giorni in UC e 2,5 in reparto (spendendo 7000\$) la contrazione di 0.5 e 1 giorno rispettivamente porterebbe a risparmiare per ogni singolo paziente 3000\$. I costi di una diagnostica POCT tipo (2 dosaggi di mioglobina e Tn) sono di 80\$ rispetto ai 20\$ che costerebbero al laboratorio centrale. Per quanto riguarda i possibili risparmi conseguibili nell'uso della terapia, il costo di un trattamento con eparine a basso peso molecolare (LMWH) per 24 ore è circa 30\$. E' stato dimostrato che nei pazienti con troponina negativa questo trattamento non fornisce alcun beneficio, per cui annullando la somministrazione a 12 ore dopo un dato di Troponina negativa si può avere un risparmio significativo. Lo scarto è ancora maggiore con trattamenti più costosi come gli antagonisti della GP IIb/IIIa.

Concludendo, la tecnologia per POCT è oggi una realtà operativa<sup>33</sup>. Sappiamo che la sua adozione può portare a significative riduzioni del TAT come premessa ragionevole per riduzioni del LOS e miglioramento degli *outcome* clinici. Ci sono anche le premesse per convertire questi elementi in un miglioramento significativo del rapporto costo/beneficio del processo assistenziale complessivo<sup>34</sup>. In ogni caso però, valutare soltanto l'accorciamento del TAT non è sufficiente e potrebbe essere anzi sostanzialmente rischioso<sup>35</sup>. L'esigenza di disporre di strumenti di ridotte dimensioni che richiedano una operatività largamente semplificata non può prevalere sulla necessità assoluta di ottenere un dato analiticamente perfetto e in linea con quanto ottenibile nel laboratorio di riferimento, pena il rischio di errori diagnostici potenzialmente gravi: in questa deprecabile situazione una scelta erranea in termini economici si trasforma rapidamente in *malpractice* che pregiudica l'efficacia dell'intervento, rende insicuri e nervosi gli operatori sanitari coinvolti nell'assistenza e, soprattutto, mette a repentaglio la sicurezza e la salute del malato già psicologicamente provato dal dolore e dalla paura.

La strategia vincente consiste nell'inserire la diagnostica biochimica all'interno di un processo decisionale complessivo che realizzi un effettivo miglioramento di tutto l'iter assistenziale, che è poi la via maestra che porta all'unico taglio possibile della spesa sanitaria, quello dei soldi spesi male e delle risorse strumentali ed umane sperperate.

## Bibliografia

- Hjordahl P. The silent revolution. *Scand J Prim Health Care* 1990; 8:188-90.
- Alpert JS, Thygesen K. Myocardial infarction redefined: a consensus document of the Joint ESC/ACC Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 21:1502-3.
- Cummins B, Auckland ML, Cummins P. Cardiac specific troponin I radio immuno assay in the diagnosis of acute myocardial infarction *Am Heart J* 1987;113:1333-44.
- Blomkalns AL, Gibler WB. Markers and the initial triage and treatment of patients with chest pain. *Cardiovasc Toxicol* 2001; 1:111-5.
- Achar SA, Kundu S, Norcross WA. Diagnosis of Acute Coronary Syndromes. *Am Fam Phys* 2005; 72:119-26.
- Babuin L, Jaffe AS. Troponin: the biomarker of choice for the detection of cardiac injury. *CMAJ* 2005; 173:1191-202.
- Caputo M, Dorizzi RM, Morando G. Il dosaggio della troponina in laboratorio e in cardiologia. Milano, Biomedica s.r.l. 2004.
- Jaffe AS, Ravkilde J, Roberts R. It's time for a change to a troponin standard. *Circulation* 2000; 102:1216-20.
- James S, Flodin M, Johnston N, Lindahl B, Venge P. The antibody configuration of cardiac troponin I assays may determine their clinical performance. *Clin Chem* 52:5 (2006) 10.1373/clinchem.2005.064857 (pubblicazione on-line pre-stampa).
- Eriksson S, Hellman J, Pettersson K. Autiantibodies against cardiac troponins (Letter) *NEJM* 2005;352(1):98-100.
- Eriksson S, Ilva T, Becker C, Lund J, Porela P, Pulkki K, et al. Comparison of cardiac troponin I immunoassays variably affected by circulating autoantibodies. *Clin Chem* 2005; 51:848-55.
- Collinson PO, Stubbs PJ. Are troponins confusing? *Heart* 2003; 89:1285-7.
- Cassin M, Macor F, Cappelletti P, Rubin D, Deganuto L, Tropeano P et al. Management of patients with low-risk chest pain at the time of admission: a prospective study on a non-selected population from the Emergency Department. *Ital Heart J* 2002 ; 3:399-405.
- Panteghini M. Role and importance of biochemical markers in clinical cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25:1187-96.
- Newby LK, Storrow AB, Gibler WB, Garvey JL, Tucker JF, Kaplan AL, et al. Bedside multimarker testing for risk stratification in chest pain units: The chest pain evaluation by creatine kinase-MB, myoglobin, and troponin I(CHECKMATE) study. *Circulation* 2001; 103:1832-7.
- Ahn JS, Choi S, Jang SH, Chang HJ, Kim JH, Nahm KB, et al. Development of a point-of-care assay system for high-sensitivity C-reactive protein in whole blood. *Clin Chim Acta* 2003; 332:51-9.
- Pettersson K, von Lode P, Eriksson S, Loevgren J, Takalo H. Multi-Assay Point of Care platform: highly sensitive time-resolved fluorimetric detection in combination with a universal "All in One" assay format. *Point of Care* 2003; 2:225-32.
- Males RG, Stephenson J, Harris P. Cardiac markers and point-of-care testing: a perfect fit. *Crit Care Nurs Q* 2001; 24:54-61.
- Kost GJ, Tran NK. Point-of-Care Testing and Cardiac Biomarkers: The Standard of Care and Vision for Chest Pain Centers. *Cardiol Clin* 2005; 23:467-90.

20. Di Serio F, Antonelli G, Trerotoli P, Tampoia M, Matarrese A, Pansini N. Appropriateness of point-of-care testing (POCT) in an emergency department. *Clin Chim Acta* 2003; 333:185-9.
21. Wu AH, Smith A, Christenson RH, Murakami MM, Apple FS. Evaluation of a point-of-care assay for cardiac markers for patients suspected of acute myocardial infarction. *Clin Chim Acta*. 2005; 355:219.
22. Apple FS, Murakami MM, Ch Von Lode P. Point-of-care immunotesting: approaching the analytical performance of central laboratory methods. *Clin Biochem* 2005;38:591-606.
23. Christenson RH, Campbell JL, Miller CJ, Hock KG, Scott MG. Analytical performance of the i-STAT cardiac troponin I assay. *Clin Chim Acta* 2004; 345:123-7.
24. Von Lode P. Point-of-care immunotesting: approaching the analytical performance of central laboratory methods. *Clin Biochem* 2005; 38:591-606.
25. Apple FS, Anderson FP, Collinson P, Jesse RL, Kontos MC, Levitt MA, et al. Clinical evaluation of the first medical whole blood, point-of-care testing device for detection of myocardial infarction. *Clin Chem* 2000; 46:1604-9.
26. Möckel M, Danne O, Schmidt A, Goldmann M, Müller C, Dietz R, et al. Reference values for cardiac troponins I and T in a goal-oriented concept of health: cardiac marker values in a series of outpatients without acute coronary syndromes. *Clin Chim Acta* 2004; 342:83-6.
27. Panteghini M, Pagani F, Yeo KTJ. Evaluation of imprecision for cardiac troponin assays at low range concentrations. *Clin Chem* 2004; 50:327-32.
28. Azzazy HM, Christenson RH. Cardiac markers of acute coronary syndromes: is there a case for point-of-care testing? *Clin Biochem* 2002; 35:13-27.
29. Grodzinsky E, Wirehn AB, Fremner E, Haglund S, Larsson L, Persson LG, et al. Point-of-care testing has a limited effect on time to clinical decision in primary health care. *Scand J Clin Lab Invest* 2004; 64:547-51.
30. Wu AH, Clive JM. Impact of CKMB testing policies on hospital length of stay and laboratory costs for patients with myocardial infarction or chest pain. *Clin Chem* 1997; 43:326-32.
31. Altinier S, Zaninotto M, Mion M, Carraro P, Rocco S, Tosato F, et al. Point-of-care testing of cardiac markers: results from an experience in an Emergency Department. *Clin Chim Acta* 2001; 311:67-72.
32. Agewall S. Evaluation of point-of-care test systems using the new definition of myocardial infarction. *Clin Biochem* 2003; 36:27-30.
33. Morrow DA. Evidence-based decision limits for cardiac troponin: low-level elevation and prognosis. *Am Heart J* 2004; 148:739-42.
34. Novis DA, Jones BA, Dale JC, Walsh MK. 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* 2004; 128:158-64.
35. Amsterdam EA, Deedwania P. Bedside evaluation of cardiac markers. Point-of-care testing can differentiate acute coronary syndromes. *Postgrad Med* 2005; 118:15-6, 19-22.