I sistemi POCT in coagulazione

D. Giavarina

Laboratorio di Chimica clinica ed Ematologia, Ospedale San Bortolo, Vicenza

Riassunto

La decentralizzazione dei test coagulativi vicino al paziente inizia alla fine degli anni '70 per specifiche necessità cliniche, come le terapie di scoagulazione con eparina ad alte dosi per la circolazione extracorporea. Queste applicazioni sono oggi consolidate ed il monitoraggio della terapia eparinica e della sua neutralizzazione è fortemente raccomandato in ambito cardiochirurgico. Alcuni dei test utilizzati non sono però disponibili nei laboratori centrali. Nuovi test e nuove strumentazioni, sempre per specifiche condizioni cliniche, sono in via di sviluppo e vengono oggi proposti, in ambito ospedaliero.

L'espansione delle indicazioni alla terapia con warfarin ha aumentato i problemi legati ai processi di monitoraggio di questa terapia e il POCT è diventato una delle possibili soluzioni. I coagulometri per POCT sono piccole unità portatili in grado di misurare l'INR da una goccia di sangue intero. Possono ridurre i carichi di lavoro dei laboratori e migliorare la gestione dei pazienti e la loro soddisfazione. I risultati analitici ottenuti mediante strumenti POCT concordano in maniera sufficiente con quelli ottenuti da coagulometri di laboratorio, specialmente se confrontati sugli outcome clinici. Ci sono molte prove che il numero degli eventi avversi durante la terapia anticoagulante orale autocontrollata o autogestita è simile o inferiore a quelli ottenuti con il monitoraggio convenzionale.

Conclusioni: l'automonitogaggio del PT-INR mediante strumenti POCT può essere considerato una valida alternativa ai test di laboratorio classici. La formazione dei pazienti o degli utilizzatori e l'implementazione di appropriati schemi di controllo e verifica della qualità sono altrettanto importanti prerequisiti per il successo di questo tipo di monitoraggio, configurando un ruolo specifico per i laboratori clinici.

Summary

Coagulation Point of Care Testing systems

The Near Patient Testing for coagulation tests started at the end of '70 years, related to specific clinical necessities, as high anticoagulation in extra body circulation. These applications have now consolidated and the monitoring heparin anticoagulation and neutralization is strongly recommended in the cardiac surgery arena. Some of these tests are not even available by the central Lab. New tests, always for specific clinical conditions, are now implementing for inpatients.

The expanding indications for warfarin therapy has generated increased concern over the process of warfarin monitoring and POCT is became a possible solution. Portable coagulometers are small portable units capable of measuring PT on a drop of whole blood. They could reduce the workload of the labs and improve the patient management and satisfaction. There are many instruments for coagulation POCT, and some of these for the direct use by the patients. The analytical results obtained by POCT instruments agree enough with the results obtained by the conventional coagulometers, especially if compared in clinical outcome. There are many evidences the number of adverse events during the oral anticoagulant therapy self monitored or self managed is similar or lower than those obtained by conventional monitoring.

Conclusion: PT-INR self-testing by using POCT instruments may be considered as a suitable alternative to conventional laboratory testing. Training of patients or users, and implementation of appropriate quality assessment schemes are also essential prerequisites for the success of PT-INR self-testing, a specific role for clinical laboratories.

Key-words: coagulation tests, oral anticoagulant, point-of-care testing, coagulometers, anticoagulation clinic.

Ricevuto: 17-04-2009 Pubblicato on-line: 04-05-2009

Corrispondenza a: Dott. Davide Giavarina, Laboratorio di Chimica clinica ed Ematologia, Ospedale San Bortolo, Viale Rodolfi, 36100 Vicenza. Tel. 0444-753372, fax 0444-752501; e-mail davide.giavarina@ulssvicenza.it

Introduzione

Il contesto entro cui oggi si osserva il fenomeno del *Point Of Care Testing* (POCT), per quanto riguarda i test coagulativi, può essere diviso in due grandi gruppi:

- Sistemi per usi clinici specialistici, in genere ospedalieri;
- Sistemi dedicati all'automonitoraggio delle Terapia Anticoagulante Orale (TAO).

Sebbene questo articolo sia dedicato principalmente al secondo aspetto, la TAO, non si può prescindere dalle tecnologie e dalle esperienze "ospedaliere", se non altro per la discendenza storica degli strumenti POCT disponibili per i pazienti.

Le motivazioni al POCT in coagulazione

C'è evidenza di un migliore esito clinico dall'uso del POCT in coagulazione? C'è sufficiente evidenza che gli attuali protocolli operativi in POCT di coagulazione siano appropriati?[1]

Questi dovrebbero essere, secondo la *National Academy of Clinical Biochemistry* (NACB), gli unici *driver* per la scelta dell'implementazione dei POCT in coagulazione.

Il miglioramento dell'outcome è, in effetti, decisamente atteso in coagulazione, data la sovente necessità di rapide correzioni dello stato coagulativo o della scoagulazione farmacologica. Tuttavia, a fianco dell'immediatezza delle cure, anche altre motivazioni o spinte sono talora presenti.

Oltre ai comuni aspetti di rapidità organizzativa e semplificazione burocratica nella gestione di pazienti critici, ci possono essere necessità di "luogo". Il crescente numero di pazienti "domiciliari" o ricoverati presso residenze protette, le difficoltà correlate ai tempi di trasporto dei campioni, la necessità di completare un iter diagnostico terapeutico in un solo periodo, sostengono molte applicazioni POCT per molti ambiti compresa la coagulazione. Ne è riprova anche la seconda fase del progetto europeo *Health Optimum*, dedicata alla definizione di standard di telemedicina, che ha tra i suoi argomenti di valutazione anche il monitoraggio della TAO, soprattutto in questi luoghi di cura decentralizzati[2].

Altre condizioni, di tipo iatrogeno, come la circolazione extracorporea, le terapie invasive in cardiologia, ecc., hanno bisogno sia di tempi di risposta immediati, sia di valutazioni della scoagulazione "globali", con test sviluppati in particolari contesti e per i quali il laboratorio non ha un test "residente". Il tempo di coagulazione globale o ACT (*Activated Clotting Time*) è uno dei primi test costruiti per il POCT e ancora oggi disponibile solamente su queste piattaforme analitiche. Queste sono quindi condizioni obbligate all'uso del POCT.

L'esecuzione di test coagulativi su pazienti pediatrici, specie se nelle prime settimane di vita, è talora reso difficile dalle quantità di campione necessario, sia per i rischi di anemizzazione dei neonati, sia per i tempi di raccolta, che spesso rendono non idoneo il campione a causa dell'attivazione in vitro della coagulazione stessa. I sistemi POCT richiedono quantità minime rispetto al laboratorio e possono avere in questo il razionale.

Infine, anche il consolidamento di ospedali o di laboratori costringe a dover considerare queste strumentazioni, nonostante l'assenza di un'esigenza clinica orientata sul paziente.

Figura 1. Hemochronometer, 1969. Strumento semiautomatico per la rilevazione del coagulo di fibrina dopo attivazione del campione con farina fossile o polvere di vetro P214.

Cenni di storia della strumentazione POCT di coagulazione

I POCT di coagulazione nascono per usi clinici ospedalieri. Il primo strumento a diffusione clinica, di cui si ha traccia nella rete, è del 1969: l'Hemochronometer[3] che più tardi prenderà il nome di Hemochron, ancor oggi uno dei marchi *leader* tra gli strumenti ospedalieri (Fig. 1). Lo strumento prevedeva il pretrattamento manuale del campione in una provetta, con due possibili attivatori, farina fossile (celite) o granuli di vetro, che fornivano tempi di coagulazione totale molto diversi. Seguono a breve una serie di sistemi derivati, che migliorano il numero di test eseguibili contemporaneamente (da uno a due: test in doppio o controllo) e le funzioni accessorie (stampante, diplay, memoria, ecc). Si tratta comunque di strumenti semiautomatici, che si basano essenzialmente su sistemi meccanici di rilevazione del coagulo sulla base della resistenza al movimento di un magnete provocata dalla formazione del coagulo stesso.

Occorrerà attendere ancora 11 anni per la realizzazione di un altro tipo di tecnologia per la valutazione della coagulazione globale: l'HemoTec ACT (poi Medtronics ACTII). Esso usa il Kaolino come attivatore, ha una cartuccia doppia, e pur utilizzando ancora il rilevamento meccanico della formazione del coagulo, presenta maggiori aspetti di automazione. I tempi ottenuti sono più corti rispetto all'ACT misurato con

Hemochron. Tuttavia, l'ACT si è nel frattempo consolidato come un utile strumento e alla fine degli anni '90 è già indispensabile nella gestione delle circolazioni extracorporee. Ancora oggi è considerato valido e sicuro: l'NACB, nelle già citate linee guida, raccomanda fortemente l'uso dell'ACT nel monitoraggio dell'anticoagulazione eparinica e della neutralizzazione in ambito cardiochirurgico[1].

Sempre nel 1990 la determinazione dell'ACT viene miniaturizzata su una cartuccia unica, disponibile con due attivatori, kaolino e farina fossile (Microsample ACTs - Hemochron Jr): è l'inizio dei moderni test di POCT coagulativi. Altri test divengono via via disponibili su queste piattaforme, semplicemente cambiando gli attivatori. Contemporaneamente il mercato degli strumenti POCT si amplia con un'offerta sempre più vasta di soluzioni. Il gran numero di pazienti in TAO richiama le attenzioni dell'industria, e ben presto la determinazione del PT-INR diviene disponibile e poi implementata su strumenti dedicati ai pazienti. Nel Natale del 2000 Roche Diagnostics lancia in Italia la prima campagna pubblicitaria per strumenti POCT di coagulazione, diretta all'utenza finale, il paziente. La campagna è condotta su riviste generali, non scientifiche o mediche, ad ampia diffusione[4].

Test disponibili in POCT

In maniera abbastanza grossolana, possiamo oggi distinguere le strumentazioni POCT per test di uso comune e consolidato, da strumenti POCT per applicazioni emergenti o ancora in fase di sviluppo. Al primo gruppo appartengono strumenti per la determinazione del Tempo di Protrombina (PT-INR), del Tempo di Tromboplastina Parziale Attivato (APTT), dell'ACT, del Dimero-D e più recentemente di test per il monitoraggio di eparine a basso peso molecolare basate sulla misura di anti fattore X attivato. Nel secondo gruppo vanno enumerati strumenti per test come il tromboelastogramma, le misurazioni piastriniche (dalla conta alla funzionalità), la determinazione di anticorpi anti eparina o anti PF4, il Tempo di Ecarina per il monitoraggio di terapie con irudina, la determinazione cromogenica del fattore X e la ricerca dell'attività ADAMTS 13, la cui carenza è responsabile di una grave forma congenita di porpora trombotica trombocitopenica.

Se i test più comuni possono essere disponibili su uno stesso strumento, grazie all'uso di cartucce diverse, i test più specialistici hanno uno sviluppo singolo, mono strumento. Tuttavia, gli apparecchi per il monitoraggio della TAO, soprattutto quelli diretti all'uso da parte dei pazienti, sono spesso proposti come monotest, vista la particolare tipologia di utilizzo.

Esiste infine una serie numerosa di test coagulativi per i quali non sono al momento disponibili sistemi POCT: i test per la trombofilia in genere, la valutazione del fattore Von Willebrand, il dosaggio di fattori della coagulazione, la ricerca anticorpi antifosfolipidi (LAC).

Il POCT per la TAO: un mercato in esplosione

Il mercato del POCT in coagulazione è molto interessante per le aziende e spinge fortemente al cambiamento. Nel 2003 una valutazione della Frost & Sullivan sulla situazione europea rilevava che, in valore economico, il mercato POCT in coagulazione rappresentava circa il 40% del mercato globale dei test coagulativi[5]. Al momento dell'indagine, il 90% era rappresentato da POCT ospedalieri, ma la previsione del tasso di crescita annuale, era dell'ordine del 18% per il *Near Patient Testing* e per il POCT ospedaliero e del 6% per il *Self Testing*. La quota di mercato del POCT in coagulazione era di circa 140 milioni di euro e la proiezione per il 2009 prossima a 400 milioni di euro. Una nuova analisi nel 2007 quotava il mercato a 500 milioni di dollari nel 2006 con una previsione di 850 milioni di dollari nel 2013[6]. Di fatto, il mercato POCT sembra oggi aver superato i fatturati per i test coagulativi dei laboratori centrali.

Tecnologia della strumentazione

Con particolare riguardo agli strumenti dedicati alla TAO, ma non solamente, si possono classificare gli strumenti e le soluzioni secondo categorie tecniche e di funzionalità, che consentono anche una valutazione comparativa.

Il tipo di strumento potrà essere mono test, oppure multi test, talora anche integrato con test non coagulativi, ma anche di chimica, emogasanalisi ecc. Il metodo di analisi potrà essere valutato in base alla quantità e tipo di campione necessario e al sistema di rilevazione del coagulo. Sempre più importante è la gestione dei dati prodotti dal POCT, in termini di risultati e di controlli di qualità. Anche la connettività deve essere valutata, sia sulle modalità (wireless, trasferimento dilazionato nel tempo, ecc) sia sugli standard di comunicazione (HL7, LOINC,…). Infine anche il training offerto con lo strumento, per i medici e gli infermieri, ma anche per i pazienti, può fare la differenza.

Le guide ai prodotti strumentali di laboratorio del *College of American Pathologist* (CAP), in forma di *Surveys*, rappresentano un ottimo strumento comparativo per la valutazione dei POCT in coagulazione, coprendo abbastanza bene anche il mercato europeo e quello italiano in particolare[7]. L'ultima edizione, del maggio 2008, elenca 14 strumenti di 7 aziende (Tab. I).

Ripercorrendo alcuni dei punti sopra elencati, rispetto alla quantità e tipo di campione necessario, si evidenzia come alcuni sistemi richiedano un'accurata raccolta del campione (riempimento completo della cuvetta, della cartuccia ecc.), rispetto ad altri (goccia); per gran parte dei sistemi, il campione è sangue intero non anticoagulato, ottenuto sia dalla puntura del dito che

Tabella I. Strumenti POCT disponibili sul mercato: strumentazione per test comuni e consolidati. Dati dalla guida ai prodotti strumentali di laboratorio per la coagulazione POCT del *College of American Pathologist* (CAP), maggio 2008[7].

Produttore/distributore	Strumento	Test
Abbott Point of Care	i-STAT 1 (2000)	PT-INR, ACT (Celite), ACT (Kaolin),CHEM8+, BNP, CK-MB, troponina I, creatinina, urea (BUN), glucosio (Glu), cloro (Cl), sodio (Na), potassio (K), calcio ionizzato (iCa), ematocrito (Hct), emoglobina (Hgb), pH, PCO2, PO2, TCO2, HCO3, BEecf, S02, lattato, anion gap,
Helena Point of Care	Cascade POC (2008)	PT/INR, PTT, Celite ACT, eparina a basso pesi molecolare
	Actalyke XL (2002)	(ACT)-sangue intero, MAX-ACT: attivatori: fattore XII ACT, celite, kaolino, vetro
	Actalyke Mini II (2004)	ACT-MAX-ACT, C-ACT, K-ACT, G-ACT
Instrumentation Laboratory	Gem PCL Plus (Portable Coagulation Laboratory) (2003)	PT-INR sangue intero e citratato; APTT, ACT, ACT-low range
	New ProTime (2006)	PT-INR
International Technidyne Corp. (It-Cremascoli IRIS)	Hemochron Jr.-Signature+ (1998/2002)	PT, APTT, PT citratato, APTT citratato, ACT+, ACT-LR
	Hemochron Response (2000)	ACT, (FTCA510, KACT, P214), HITT, TT, fib, HRT, KHRT, PRT, KPRT, PDAO, PDAOK, PT, APTT, PT citratato, APTT
	Hemochron Signature Elite (2005)	PT, APTT, PT citrate, APTT citrate, ACT+, ACT-LR
Medtronic Cardiac Surgery	HMS Plus (1999)	ACT, eparina alte dosi, eparina-titolazione della protamina
	ACT Plus (2003)	ACT (alto e basso range, ricalcificato, eparinasi ad alte dosi)
Roche Diagnostics	CoaguChek XS PT Test System (2006)	PT-INR
	CoaguChek XS Plus(2007)	PT-INR

da prelievo venoso (alcuni solo da prelievo venoso); qualche strumento ha anche l'opzione per il sangue intero citratato, oppure del plasma citratato. La fase preanalitica in questi dosaggi può essere molto delicata ed importante, soprattutto per quantità di sangue necessaria e controllo del volume minimo raggiunto. Dispositivi dedicati per la puntura e la raccolta del sangue possono essere discriminanti importanti.

Altrettanto marcate differenze sono presenti sul sistema di rilevazione della formazione del coagulo (*end point*). Si possono riconoscere essenzialmente tre modalità: meccanico/elettromeccanico, elettrogenico ed ottico. I sistemi meccanici si basano sull'ostacolo al movimento determinato dalla formazione del coagulo: la formazione del coagulo oppone resistenza ad un pistone che si muove attraverso il campione, oppure ostacola il movimento del sangue attraverso un canale per capillarità, o il movimento del sangue avanti e indietro attraverso il rivelatore, od infine il movimento di particelle di ferro in un campo magnetico. Nei sistemi elettrogenici la trombina derivante dalla cascata coagulativa rilascia un composto elettroattivo, oppure la corrente elettrica che passa attraverso il campione diminuisce al formarsi del coagulo. Infine, nei sistemi ottici, la trasmittanza della luce diminuisce al formarsi del coagulo, oppure la trombina derivante dalla cascata coagulativa attacca un substrato cromogeno rilasciando rodamina fluorescente.

Anche il controllo di qualità presenta la più varia offerta. Alcuni strumenti offrono solamente un controllo elettronico della strumentazione; chi usa campioni "titolati" può averli liquidi o liofilizzati, integrati in ogni singola analisi o separati, resi obbligatori dal sistema o meno. Infine la registrazione dei controlli nelle strumentazioni è importante per le procedure di tracciabilità dei processi.

In quest'ultima ottica vanno valutate anche le performance di connettività. Esse possono comprendere: la possibilità di trasferimento dati ad altri sistemi (LIS, HIS, altri), sia dei risultati che dei controlli; le interfacce sviluppate e disponibili; gli standard di comunicazione (HL7, LOINC, ecc); la possibilità di collegamento "senza fili" al LIS o HIS; l'identificazione positiva del campione e dei reagenti; la presenza di sistemi automatici per la rilevazione e la tracciabilità, anche da remoto, degli errori (compresi volumi, reagenti, scadenze,…).

Affidabilità della misura ed EBLM: dall'automonitoraggio all'autogestione della TAO

Uno dei punti più critici e più discussi dei POCT è se le performance analitiche di questi strumenti siano comparabili alle precisioni ed esattezze che si possono ottenere con strumenti di laboratorio "classici". Questa comparazione è stata particolarmente valutata per le applicazioni POCT alla TAO, mentre le applicazioni ospedaliere in condizioni critiche hanno minore o nessuna necessità di verifica comparativa.

I coagulometri portatili mostrano effettivamente diversità nella determinazione del PT rispetto ad una misura eseguita in laboratorio centrale. Recentissimamente Christensen et al., hanno valutato l'imprecisione e l'esattezza di due tra i coagulometri più diffusi per il monitoraggio della TAO, CoaguChek S e XS[8]. Seguendo un gruppo di 24 pazienti per 6 mesi, con test in duplicato, essi dimostrano che la precisione degli strumenti è soddisfacente e che l'INR misurato con i coagulometri portatili tende ad essere più basso rispetto alla misura fatta in laboratorio, con deviazioni che spesso superano il 15%. Gli strumenti portatili non hanno performance identiche, anche se provenienti dallo stesso produttore o distributore: questo studio dimostra maggiore precisione per l'XS rispetto al CoaguChek S, in accordo con altri studi[9-11]. Invece, il bias negativo rilevato in questo lavoro non è confermato da precedenti osservazioni[12]. In un recente studio di Karon SB et al.[13] del 2008 CoaguChek XS e i-STAT mostrano *bias* inferiori a 0,2 INR rispetto alla misura in laboratorio in oltre il 90% dei casi, mentre CoaguChek S ottiene questo traguardo analitico solamente nell'88%. Infine, i limiti di concordanza tra misure eseguite con coagulometri classici e sistemi portatili si conferma contenuto in circa ±0,6 INR[8-13].

Nonostante queste differenze, gli autori di questi e molti altri lavori ritengono la precisione e l'esattezza di questi[14] ed altri[15,16] coagulometri portatili sufficienti agli scopi clinici, anche per soggetti pediatrici[17] o con valori di ematocrito deviato rispetto alle medie[18].

La maggiore affidabilità dei sistemi POCT per il monitoraggio della TAO deriva comunque e soprattutto da osservazioni sull'outcome dei pazienti, in termini di complicanze trombotiche ed emorragiche, piuttosto che in termini di comparabilità di risultati. I limiti di traguardo analitico sono alla fin fine arbitrari, mentre il numero di eventi avversi è una prova certa dell'efficacia della procedura. Anche recentissimi report riferiscono di come pazienti posti in automonitoraggio con sistemi POCT per la TAO abbiano un significativo miglior controllo della terapia anticoagulante rispetto a chi è monitorato con la routine clinica classica e trascorrano minor tempo al di fuori dei limiti terapeutici critici di 1,5 o 5,0 INR (0,45% vs 2,04%, p=0,008)[19]. Ma a porre la maggiore evidenza disponibile rimane ancor oggi la metanalisi di Henegan et al.[20], del 2006. Una revisione sistematica basata su 14 trial controllati randomizzati, su un totale complessivo di oltre 1500 pazienti, dimostra con netta evidenza che l'automonitoraggio della TAO riduce gli eventi tromboembolici (*odds ratio* 0,45, 95% CI 0,30-0,68), la mortalità complessiva (0,61, CI 0,38-0,98) e le emorragie maggiori (0,65, CI 0,42-0,99), pur concludendo che l'automonitoraggio non sia praticabile per tutti i pazienti e che sia necessario identificare e formare i possibili candidati a questa forma di controllo della TAO.

In sintesi, le diversità analitiche che si evidenziano tra i sistemi POCT e i sistemi di laboratorio non sono tali da influire significativamente nelle modifiche della terapia. Inoltre, minime modifiche di terapeutiche, derivanti dalle diversità dei risultati tra POCT e strumenti convenzionali, sembrano non modificare gli eventi avversi[12].

Conclusioni

L'espansione delle indicazioni alla terapia con warfarin ha aperto uno scenario molto importante per i sistemi di autocontrollo e di decentralizzazione del monitoraggio di questa terapia. Esistono oggi molti strumenti e molte soluzioni diversificate, per tecnologia, supporto informatico, connettività ed aiuto al *clinical decision making*. I sistemi non sono tutti uguali ed è possibile e doverosa la comparazione nella scelta, la verifica delle calibrazioni ed il controllo nel tempo della qualità analitica dei sistemi. In questo ambito il laboratorio riveste un ruolo fondamentale.

Con questi vincoli, i sistemi per la determinazione dell'INR in POCT sono provatamente affidabili, se considerati in termini di outcome clinico. Molti studi mostrano anche risultati migliori per i pazienti in autocontrollo, ma va considerato il bias di selezione dei pazienti, poiché non tutti sono candidabili a questa forma di monitoraggio.

L'opportunità di avviare sistemi POCT per i test coagulativi ed in particolare per la TAO può avere molteplici moventi. Da un punto di vista puramente economico, nella realtà europea è stato stimato che un servizio di monitoraggio della TAO costi circa $110 per paziente/anno utilizzando il laboratorio centrale, mentre arrivi mediamente a $270 in POCT[21]. Le differenze economiche, come per altri sistemi POCT, vanno però valutate nel contesto delle necessità cliniche, dei limiti alla gestione centralizzata, dei benefici attesi[22].

In conclusione, le evidenze disponibili provano che il monitoraggio della TAO attraverso strumenti portatili è una valida alternativa ai convenzionali test di laboratorio. L'automonitoraggio e ancor più l'autogestione della terapia deve considerare aspetti formativi dei pazienti e appropriati schemi di controllo della qualità della strumentazione[23].

Bibliografia

1. Zucker ML, Johari V, Bush V, Rao S. Coagulation. In:

Nichols JH, ed. Evidence Based practice for Point-of-Care Testing. Washington DC: AACC Press; 2006. p.21-9.
2. http://www.healthoptimum.info/page.jsp?idLingua=1 (data di consultazione: 23.3.2009).
3. http://www.pointofcare.net/firstcoastfla/Coag_Presentation_091506.ppt (data di consultazione: 23.3.2009).
4. Quarta di copertina, Il Venerdì di Repubblica, 25 dicembre 2000.
5. http://www.frost.com/prod/servlet/cpo/9285081 (data di consultazione: 23.3.2009).
6. http://www.bionity.com/news/e/67868/ (data di consultazione: 23.3.2009).
7. http://www.cap.org/apps/docs/cap_today/surveys/0508_Coagulation_analyzers_survey.pdf (data di consultazione: 23.3.2009).
8. Christensen TD, Larsen TB, Jensen C, Maegaard M, Sørensen B. International normalised ratio (INR) measured on the CoaguChek S and XS compared with the laboratory for determination of precision and accuracy. Thromb Haemost 2009; 101:563-9.
9. Braun S, Watzke H, Hasenkam JM, Schwab M, Wolf T, Dovifat C, et al. Performance evaluation of the new CoaguChek XS system compared with the established CoaguChek system by patients experienced in INR-self management. Thromb Haemost 2007; 97:310-4.
10. Nam MH, Roh KH, Pak HN, Lee CK, Kim YH, Lee KN, et al. Evaluation of the Roche CoaguChek XS handheld coagulation analyzer in a cardiac outpatient clinic. Ann Clin Lab Sci 2008; 38:37-40.
11. Williams VK, Griffiths AB. Acceptability of CoaguChek S and CoaguChek XS generated international normalised ratios against a laboratory standard in a paediatric setting. Pathology 2007; 39:575-9.
12. Hemkens LG, Hilden KM, Hartschen S, Kaiser T, Didjurgeit U, Hansen R, et al. A randomized trial comparing INR monitoring devices in patients with anticoagulation self-management: evaluation of a novel error-grid approach. J Thromb Thrombolysis 2008; 26:22-30.
13. Karon BS, McBane RD, Chaudhry R, Beyer LK, Santrach PJ. Accuracy of capillary whole blood international normalized ratio on the CoaguChek S, CoaguChek XS, and i-STAT 1 point-of-care analyzers. Am J Clin Pathol 2008; 130:88-92.
14. Hentrich DP, Fritschi J, Müller PR, Wuillemin WA. INR comparison between the CoaguChek S and a standard laboratory method among patients with self-management of oral anticoagulation. Thromb Res 2007; 119: 489-95.
15. Sunderji R, Gin K, Shalansky K, Carter C, Chambers K, Davies C, et al. Clinical impact of point-of-care vs laboratory measurement of anticoagulation. Am J Clin Pathol 2005; 123:184-8.
16. Völler H, Taborski U, Dovifat C, Hartwig I, Kadar JG, Wegscheider K, et al. ProTime self-management yielding improvement of fluency and quality of life. Thromb Haemost 2007; 98:889-95.
17. Bauman ME, Black KL, Massicotte MP, Bauman ML, Kuhle S, Howlett-Clyne S, et al. Accuracy of the CoaguChek XS for point-of-care international normalized ratio (INR) measurement in children requiring warfarin. Thromb Haemost 2008; 99:1097-103.
18. van den Besselaar AM, Witteveen E, van der Meer FJ. Influence of haematocrit on international normalised ratio (INR) differences between a whole blood point-of-care coagulation monitor and reference prothrombin time in plasma. Thromb Haemost 2008; 100:1181-4.
19. Gardiner C, Longair I, Pescott MA, Erwin H, Hills J, Machin SJ, et al. Self-monitoring of oral anticoagulation: does it work outside trial conditions? Clin Pathol 2009; 62:168-71.
20. Heneghan C, Alonso-Coello P, Garcia-Alamino JM, Perera R, Meats E, Glasziou P. Self-monitoring of oral anticoagulation: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2006; 367:404-11.
21. Fitzmaurice DA. Oral Anticoagulation Control: The European Perspective. J Thromb Thrombolysis 2006; 21:95-100.
22. Posizione SIMeL su POCT e diagnostica decentrata. http://www.simel.it/notizie/documento-101573.pdf (data di consultazione: 24.3.2009).
23. Tripodi A. Prothrombin time international normalized ratio monitoring by self-testing. Current Opinion in Hematology 2004; 11:141-5.