

Sistema POCT per la determinazione su sangue intero della troponina cardiaca I ad alta sensibilità: quale valore nel territorio?

Lucio Marchioro^{1,2}, Monica Maria Mion¹, Martina Zaninotto^{1,2}, Mario Plebani^{1,2}

¹U.O.C. Medicina di Laboratorio, Azienda Ospedale – Università di Padova

²QI.LAB.MED. Padova

ABSTRACT

POCT system for the determination of high sensitivity cardiac troponin I: the value in the territory.

The Italian National Recovery and Resilience Plan (NRRP) provides resources for the activation for over a thousand Community Houses that will serve as permanent points of reference for the population with the aim to guarantee both the prevention activity and the care of patients. These structures need to be provided with Information Technology (essential for the implementation of telemedicine), an adequate multi-specialty instrumental equipment (radiology, clinical laboratory) and a multidisciplinary team of medical specialists, paediatricians, nurses and other health professionals. In this context, the clinical laboratory activity takes on a strategic role especially in the diagnosis of the acute myocardial damage (AMI) which is fundamentally based on the determination of Troponin I or T and no longer on instrumental investigations, such as ECG. High quality POCT devices are currently available on the market for the determination of Troponin I (and T) with high sensitivity methods characterized by adequate costs for the diagnostic efficacy they should guarantee. Recently, the POCT system QuidelTriage High Sensitivity Troponin I test has been evaluated using 75 whole blood samples from patients. Overall, the outcome of the trial was satisfactory and corresponded to the quality and performance specifications recommended by AACC and IFCC for a method that should assure an elevated level of diagnostic accuracy. The tested POCT device was effective in the management of patients with suspected AMI using either single cut-off value or 0/1 hour algorithm. This demonstrates the important contribution that POCT devices can offer for of early diagnosis and monitoring of chronic disease

Parole chiave: POCT, hs-Troponina I, medicina territoriale

INTRODUZIONE

Con il Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR) sono stati destinati importanti investimenti per un nuovo percorso organizzativo dei Servizi Sanitari di prossimità (a cominciare dal potenziamento dei servizi domiciliari) e per una maggior utilizzazione della telemedicina (1). Il PNRR prevede l'attivazione di oltre un migliaio di Case di Comunità che saranno realizzate, utilizzando sia strutture nuove che già esistenti, per costruire un punto di riferimento permanente per la popolazione, con lo scopo di garantire sia l'attività di prevenzione sia la presa in carico dei pazienti all'interno della comunità di riferimento.

Le Case di Comunità oltre alla disponibilità di un'infrastruttura informatica (indispensabile per la

concretizzazione della telemedicina) e di spazi ambulatoriali (ad esempio un punto prelievi), dovranno essere equipaggiate con un'adeguata dotazione strumentale polispecialistica (ad esempio radiologia, laboratorio analisi) ed avere la disponibilità di un gruppo multidisciplinare di medici specialisti e di medicina generale, pediatri di libera scelta, infermieri e altri professionisti della salute che opereranno al loro interno (1).

A tutto ciò si aggiungeranno le nuove strutture degli Ospedali di Comunità, pensati per il potenziamento dell'offerta delle cure intermedie e, in particolare, per ricoveri brevi e interventi sanitari a media e bassa intensità di cura anche con lo scopo di ridurre, ad esempio, accessi impropri al pronto soccorso (1).

In questo quadro, anche la diagnostica di laboratorio acquista un ruolo strategico a supporto della medicina

Corrispondenza a: Lucio Marchioro, U.O.C. Medicina di Laboratorio, Azienda Ospedale – Università di Padova, Via Nicolò Giustiniani, 2, 35129 Padova, Email: lucio.marchioro@aopd.veneto.it

Ricevuto: 17.05.2022

Revisionato: 22.05.2022

Accettato: 28.06.2022

Pubblicato on-line: 13.07.2022

DOI: 10.19186/BC_2022.048

generale e specialistica. Infatti la Medicina di Laboratorio non si limita solo a fornire un risultato di supporto alla diagnosi clinica ma consente, attraverso la disponibilità di esami diagnostici specifici, di supportare il clinico nella scelta di un trattamento precoce e mirato e di attuare misure preventive e predittive per il mantenimento della salute e del benessere del paziente (2).

Il concetto del valore centrale dell'esame di laboratorio, recentemente ribadito da numerosi autori (3-6) anche in ragione di quanto visto e avvenuto nel corso della pandemia da SARS-CoV-2, rappresenta un paradigma che va esteso ad altri ambiti della moderna medicina. L'esempio più eclatante è rappresentato dalla diagnostica del danno acuto miocardico che si basa fondamentalmente sulla determinazione di un biomarcatore di elevata cardiospecificità, le troponine I o T, e non più solo su indagini strumentali (in particolare l'elettrocardiogramma).

L'adeguata dotazione strumentale, più volte richiamata nel PNR, al giorno d'oggi non rappresenta un problema in quanto l'evoluzione tecnologica ha consentito lo sviluppo e l'utilizzo non solo di metodi e di strumentazione automatizzata di alta funzionalità e qualità ma anche di dispositivi Point of Care Testing (POCT) di dimostrata affidabilità (7). Rimanendo nell'ambito delle malattie cardiovascolari, ne sono esempio le troponine I e T determinate con metodi ad alta sensibilità (hs-TnI e hs-TnT) che sono caratterizzate sia da provata rilevanza clinica che dalla disponibilità di metodi con prestazioni analitiche di ben definita ed elevata qualità, con tempi di esecuzione rapidi e costi ragionevoli (8-12). Il vantaggio clinico più importante dei metodi ad elevata sensibilità è la riduzione del tempo necessario per effettuare una diagnosi di inclusione/esclusione di patologia ischemica acuta (13).

Da più di due decenni, sempre sul tema dei marcatori cardiaci, Plebani et al. (14) hanno riflettuto sull'avvento dei cosiddetti Near-Patient-Test (NPT), riferendosi a quegli esami di laboratorio effettuati vicino o al letto del paziente, generalmente non eseguiti da personale di laboratorio, quindi senza specifiche competenze, e privi di un piano organizzativo per l'assicurazione di qualità dell'attività svolta. A quel tempo (1999), i laboratori ospedalieri erano impreparati relativamente alla gestione di quelle nuove tecnologie non solo relativamente alla qualità necessaria per i risultati forniti dai nuovi metodi, ma anche ai loro costi (14). Con l'evoluzione delle conoscenze e delle tecnologie avvenuta negli anni più recenti, sono attualmente disponibili in commercio dispositivi POCT di alta qualità, caratterizzati da costi adeguati per l'efficacia diagnostica che garantiscono (7). In questo contesto si inserisce il Quidel TriageTrue High Sensitivity Troponin I test (Quidel Cardiovascular Inc., San Diego, CA, USA) che è un immunodosaggio in fluorescenza autocalibrante, applicato al dispositivo POCT QuidelTriage®MeterPro per la determinazione quantitativa della Troponina I con metodo ad alta sensibilità in campioni di sangue intero e plasma EDTA, di provata affidabilità sia analitica che diagnostica (15), che è oggetto della presente riflessione.

ESPERIENZA PERSONALE

Com'è noto (16-18), i metodi definiti ad alta sensibilità per essere definiti tali, devono essere in grado di misurare i livelli circolanti del biomarcatore cardiaco nella maggior parte dei soggetti sani di entrambi i sessi, come previsto nelle raccomandazioni dell' "American Association for Clinical Chemistry" (AACC) e dell' "International Federation of Clinical Chemistry" (IFCC) secondo due criteri fondamentali (19). Il primo criterio stabilisce che il metodo misuri il valore soglia per la diagnosi di infarto acuto del miocardio (IMA), definito come il valore del 99° percentile della distribuzione del biomarcatore nella popolazione sana di riferimento (URL), con una imprecisione espressa come coefficiente di variazione (CV) $\leq 10\%$; il secondo criterio stabilisce che il metodo misuri i livelli del biomarcatore al di sopra del valore della sensibilità del metodo (espressa come Limit of Detection, LoD) in più del 50% dei soggetti di una popolazione di riferimento che includa individui apparentemente sani di entrambi i sessi (16,18). Tradizionalmente, i metodi POCT per la misura delle troponine cardiache non erano utilizzabili per la diagnosi di IMA senza persistente soprallivellamento del tratto ST (NSTEMI) perchè non erano in grado di soddisfare le specifiche di qualità raccomandate dalle linee guida internazionali e solo di recente sono stati sviluppati metodi POCT con tali caratteristiche di prestazione (20-23).

L'imprecisione analitica, soprattutto alle basse concentrazioni (non solo a livello dei valori decisionali definiti per l'individuazione del danno miocardico) ma anche a concentrazioni inferiori, ovvero a livello del limite di quantificazione (LoQ, minima concentrazione dell'analita che può essere determinata con un CV $\leq 20\%$) è un altro aspetto cruciale delle prestazioni analitiche di un metodo per la misura delle cTn perchè possa definirsi ad alta sensibilità. Questo infatti risulta decisivo all'interno delle nuove strategie di rule-in o rule-out, che i nuovi protocolli diagnostici si propongono di attuare, ovvero nell'applicazione di nuovi algoritmi diagnostici per l'individuazione del danno miocardico acuto basati su una sola determinazione del biomarcatore (al momento della presentazione, t_0) o sulle variazioni di concentrazioni del biomarcatore a distanza di un'ora dalla presentazione presso la struttura sanitaria assistenziale (delta 0-1 ora).

Valutazione del POCT hs-TnI Quidel TriageTrue

La valutazione del sistema Quidel TriageTrue hs-TnI/Triage®MeterPro è avvenuta utilizzando solo sangue intero come matrice. La scelta del tipo di campione è avvenuta ritenendolo il più adeguato per una eventuale localizzazione del dispositivo presso strutture sanitarie del territorio [Residenze Sanitarie Assistite (RSA), Case della Comunità e Ospedali di Comunità] oltre che in Servizi di Pronto Soccorso non adeguatamente supportati da un laboratorio analisi. La matrice sangue intero si presta infatti, rispetto al plasma, ad un suo più favorevole oltre che appropriato impiego in queste specifiche strutture sanitarie. Nel sistema POCT in valutazione, una definita quantità di sangue intero o di plasma EDTA (175 μ L)

viene dispensata nell'area specifica del dispositivo con un' apposita pipetta o tramite il dispositivo VacuDrop (solo in caso di sangue intero); il campione reagisce con i coniugati dell'anticorpo fluorescente. In presenza di sangue intero, gli eritrociti sono separati dal plasma da un filtro interno al dispositivo. La miscela di reazione (costituita dai complessi coniugati fluorescenti) migrando per capillarità raggiunge la zona di misura specifica per la troponina I. Integrati nella zona di misura, sono presenti un controllo positivo ed uno negativo che fungono da controllo di qualità della determinazione effettuata.

Sono stati utilizzati 75 campioni di sangue intero (EDTA-K₂, 35 maschi e 40 femmine) e condotto prove di imprecisione con concentrazioni prossime al livello decisionale per danno miocardico (99° percentile; maschi: 25,7 ng/L, femmine: 14,4 ng/L come dichiarato dal produttore) sia utilizzando campioni da paziente che materiali di controllo forniti dal produttore (Quidel TriageTrue High Sensitivity Troponin I Control 1 e Control 2). Sono state altresì condotte prove di confronto con il metodo in uso nel laboratorio (ARCHITECT Plus-Abbott con il calcolo della concordanza e della discordanza tra risultati) e di verifica della stabilità del campione dal momento del prelievo all'esecuzione della misura (4 ore come dichiarato dal produttore) su due campioni aventi concentrazioni medie pari a 2,4 ng/L e 36,8 ng/L. Lo studio di possibili interferenze (lipemia, fattore reumatoide, anticorpi eterofili) su tutti i campioni analizzati ha dato esito negativo, ovvero non sono stati osservati falsi incrementi o decrementi del biomarcatore rispetto al metodo di confronto nei campioni con queste caratteristiche.

All'interno della sperimentazione clinico-analitica, l'unica caratteristica che non è stato possibile valutare è stata l'esattezza, in quanto al momento non sono ancora presenti sul mercato programmi di VEQ per la troponina I

ad alta sensibilità che considerino come matrice il sangue intero.

L'uso dello strumento, si è dimostrato semplice e intuitivo, con tempi di inizializzazione rapidi (circa 200 secondi) e tempi di risposta di 17 minuti (conformi con quanto atteso per gli strumenti POCT). Le prestazioni analitiche si sono dimostrate adeguate ai metodi ad alta sensibilità (15). Le prove di imprecisione hanno infatti dimostrato coefficienti di variazione soddisfacenti (CV% 5,5 e 6,7, rispettivamente alle concentrazioni di 20,5 ng/L per i maschi e 13,2 ng/L per le femmine), confrontabili con quelli dichiarati dal produttore e ampiamente inferiori a quanto richiesto dal primo criterio (CV ≤10%) per la definizione di un metodo ad alta sensibilità per la determinazione della troponina cardiaca (19). In ambedue i campioni analizzati, il numero di replicati è stato di n=8 in modo da rispettare l'indicazione del produttore riguardo la stabilità del campione e cioè quella di eseguire la determinazione della troponina entro 4 ore dal prelievo. Anche sui materiali di controllo Control 1 e Control 2, sui quali è stata verificata l'imprecisione tra-giorni (n=5) sono stati ottenuti risultati soddisfacenti: CV%= 1,0 per il Livello 1 (x_m = 27,6 ng/L) e 4,9 per il Livello 2 (x_m = 535,6 ng/L).

E' stata inoltre verificata l'imprecisione osservata ad una concentrazione (x_m = 2,4 ng/L) prossima se non inferiore a quella dichiarata dal produttore (2,8 ng/L) come LoQ che è risultata confrontabile (CV= 21,1%) (Tabella1)

Il confronto tra il dispositivo POCT e il metodo utilizzato sia in urgenza che in routine nel laboratorio, effettuato su 71 campioni (4 campioni sono stati esclusi dal calcolo statistico in quanto superiori alla linearità del metodo POCT) compresi in un intervallo di concentrazione 1,7-762,9 ng/L, ha generato una retta di regressione secondo Passing-Bablok di $y = 0,92x + 0,49$ (95%IC pendenza = 0,81 - 1,03, 95%IC intercetta = da -0,99 a 1,48)

Tabella 1

Principali risultati ottenuti con hs-cTnI TRIAGE True

	Dichiarati dal produttore		Ottenuti nello studio		
	Media (ng/L)	CV%	n	Media (ng/L)	CV%
LOQ	2,8	20	8 (replicati)	2,4	21,1
Imprecisione al 99° percentile, (Maschi)	25,7	5,4	5 (replicati)	20,5	5,5
Imprecisione al 99° percentile (Femmine)	14,4	5,9	5 (replicati)	13,2	6,7
CQI Livello 1 (plasma)	26,0	5,1	5	27,6	1,0
CQI Livello 2 (plasma)	523,0	4,6	5	535,6	4,9

LOQ, Limite di Quantificazione; CQI, Controllo di Qualità Interno; CV, Coefficiente di Variazione.

(Figura 1) con un bias statisticamente non significativo di -3,1% (95%IC= da -12,6 a 6,5) (secondo Bland-Altman) e con un intervallo che comprende il 95% delle differenze di -98,3/-65,6 (basso) e di 59,5/92,2 (alto) (Figura 2). Sullo stesso numero di campioni l'analisi tramite test di Pearson ha fornito una $r = 0,96$ ($p < 0,0001$). Il grado di concordanza dei risultati tra metodi su campioni appartenenti a soggetti di sesso femminile è stato pari a 91% mentre quello sui soggetti di sesso maschile è stato pari a 80% (85% sul totale). Tale risultato è stato confermato con il calcolo

della Kappa di Cohen ($k = 0,709$, $95\%IC = 0,553-0,865$, $p < 0,001$).

E' stata infine verificata la stabilità dell'analita nel campione di sangue intero oltre le 4 ore, tempistica che il produttore indica come limite massimo di esecuzione del test dal momento del prelievo.

In ambedue i campioni utilizzati ($x_m = 2,4$ e $36,8$ ng/L) abbiamo riscontrato che il campione rimaneva stabile oltre la 6^a ora dal prelievo con CV di 21,1% e 8,5% rispettivamente, condizione utile in caso di richiesta di ripetizione della misura.

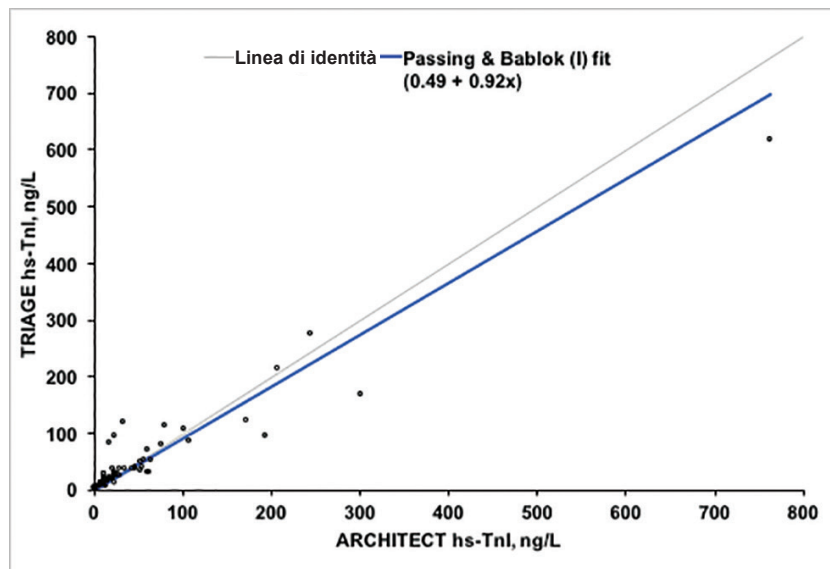


Figura 1
Confronto tra metodi: regressione di Passing & Bablok

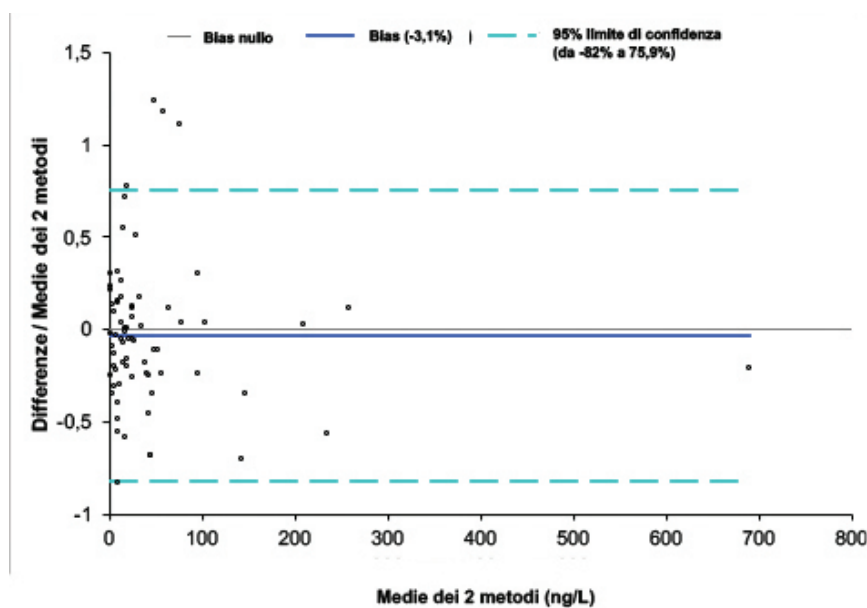


Figura 2
Confronto tra metodi: grafico di Bland-Altman

DISCUSSIONE e CONCLUSIONI

Recentemente Hengel et al, nell' ambito della diagnostica in corso di pandemia da SARS-Cov-2, ha evidenziato l'importanza che assumono i dispositivi POCT in aree e territori remoti o comunque lontani dai laboratori centralizzati (24) asserendo che gli esami decentralizzati, come modello, dovrebbero essere presi in considerazione per quelle comunità o realtà maggiormente e socialmente vulnerabili (ad esempio, i residenti nelle RSA) consentendo risposte rapide utili per la valutazione del loro stato di salute, riducendo al minimo gli esiti negativi per i pazienti e gli oneri per le strutture sanitarie secondarie e terziarie (24). Non occorre sottolineare che la digitalizzazione gioca un grande ruolo in questo contesto in quanto c'è necessità di supportare adeguatamente la comunicazione e il collegamento tra la struttura centralizzata e quelle decentrate in ambiti che spaziano dalla governance alla gestione del rischio e verifica della qualità analitica, fino ad arrivare all'analisi del rapporto costo/beneficio (24). Che la diagnostica sia eseguita nel laboratorio centralizzato, in un laboratorio satellite o al letto del paziente, devono essere attuati i medesimi protocolli di assicurazione di qualità (14) ed utilizzati appropriati materiali di controllo. Su questo punto il Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), nella linea guida QC, C24-A3 (25) dichiara chiaramente che *"il numero di livelli e la concentrazione dei materiali di controllo dovrebbero essere adeguati alla determinazione delle corrette prestazioni del metodo nell'intervallo di misura di interesse"*. Per la maggioranza degli analiti sono raccomandati come minimo due livelli diversi di concentrazione, corrispondenti a livelli clinicamente utili o assimilabili ai valori riscontrati nei campioni dei pazienti. Questa affermazione diventa tanto più importante quanto più è elevato il valore diagnostico dell'esame, come nel caso della hs-TnI. Per tale motivo, la mancata disponibilità di schemi e materiali di VEQ per dispositivi POCT che utilizzano sangue intero per la determinazione delle cTn rappresenta una criticità che dimostra come tuttora non siano ancora superate tutte le problematiche descritte nel passato (8) sull'utilizzo di questi sistemi.

Ciononostante e con la speranza che la lacuna citata poco sopra venga al più presto colmata, il sistema POCT QuidelTriageTrue hs-TnI/Triage®MeterPro, oggetto della nostra valutazione, ha dimostrato di soddisfare quelle specifiche di qualità precedentemente evidenziate (19) affrontando con successo quel salto di qualità che alcuni autori avevano identificato come una vera sfida (22) e dimostrandosi efficace nella gestione dei pazienti con sospetto IMA sia con singolo livello decisionale che con algoritmo 0/1 ora, come recentemente dimostrato da altri autori (23). Comunque la parziale mancanza di adeguati materiali di controllo non pone in secondo piano il grande contributo che i dispositivi POCT possono offrire in termini di diagnosi precoce in caso di eventi acuti. Infatti, l'implementazione clinica dei sistemi POCT per hs-TnI assicura tempi di risposta più rapidi (migliore Tempo di Risposta) facilitando così la gestione dei pazienti con dolore toracico (26), non solo in caso di eventi acuti

ma anche nel monitoraggio di patologie croniche come il diabete, situazioni cliniche che frequentemente sono presenti nelle strutture socio-sanitarie contemplate dal PNRR. Infine, i dispositivi POCT per hs-TnI possono aprire alla possibilità di una diagnosi decentrata di danno miocardico ed infarto, sia nelle cure primarie che in altri contesti clinici più remoti (26).

BIBLIOGRAFIA

1. CGM – Xmedical. <https://www.softwaregestionalemedico.it/News/cgm-xmedical-informa>, 5 luglio 2021 (ultimo accesso: Aprile 2022).
2. Plebani M, Laposata M, Lippi G. A manifesto for the future of laboratory medicine professionals. *Clin Chim Acta* 2019;489:49-52.
3. Comunicato Stampa - Il valore della diagnostica per la sostenibilità del Sistema Salute. <https://www.roche.it/it/media/comunicati-stampa---news/contentitore-news/Il-valore-della-diagnostica-per-la-sostenibilita-del-Sistema-salute.html>
4. Lippi G, Plebani M. The critical role of laboratory medicine during corona virus disease 2019 (COVID-19) and other viral outbreaks. *Clin Chem Lab Med* 2020;58:1063-9. (ultimo accesso: aprile 2022)
5. Lippi G, Plebani M. A modern and pragmatic definition of laboratory medicine. *Clin Chem Lab Med* 2020;58:1171.
6. Ashorff L, Hoag G, Ivany C. Laboratory medicine: the exemplar for value-based healthcare. *Health Manage Forum* 2021;34:175-80.
7. Rampoldi E, Patrucco G, Casati M, et al. Principi per l'implementazione e la gestione del point-of-care testing (POCT): indicazioni essenziali. *Biochim Clin* 2021;45:312-26.
8. Zaninotto M, Mion MM, Novello E, et al. New biochemical markers: from bench to bedside. *Clin Chim Acta* 2007;381:14-20.
9. Clerico A, Zaninotto M, Dittadi R, et al. Utilizzo in Pronto Soccorso dei metodi ad alta sensibilità per le troponine cardiache per i pazienti con sospetto di infarto acuto del miocardio senza soprassivellamento del tratto ST. *Biochim Clin* 2020;45:412-26.
10. Aspromonte N, Zaninotto M, Padoan A, et al. Valutazione del rischio cardiovascolare e del danno cardiaco asintomatico nella popolazione generale utilizzando la misura della troponina cardiaca con metodi ad alta sensibilità. *Biochim Clin* 2020;44 Suppl.1 S086-96.
11. Apple FS, Schulz K, Schimdt CW, et al. Determination of sex-specific 99th percentile upper reference limits for a point-of-care high sensitivity cardiac troponin I assay. *Clin Chem Lab Med* 2021;59:1574-8.
12. Apple FS, Fantz CR, Collinson PO, et al. Implementation of high sensitivity and point-of-care cardiac troponin assays into practice: some different thoughts. *Clin Chem* 2021; 67:70-8.
13. Vigolo S, Vettore G, Zaninotto M, et al. Il valore aggiunto delle troponine cardiache misurate con metodi ad elevata sensibilità: gli algoritmi diagnostici accelerati. *Monografia EsaDia* 2016;48:7-12.
14. Plebani M, Zaninotto M. Cardiac Markers: Centralized or Decentralized Testing? *Clin Chem Lab Med* 1999;37:1113-7.
15. Cullen L, Collison PO, Giannitis E. Point-of-care testing with high-sensitivity cardiac troponin assays: the challenges and opportunities. *Emerg Med J* 2022;0:1-6.
16. Clerico A, Giannoni A, Prontera C, et al. High-sensitivity troponin I: a new tool for pathophysiological investigation

- and clinical practice. *Adv Clin Chem* 2009;49:1-30.
17. Clerico A, Zaninotto M, Padoan A, et al. Evaluation of analytical performance of immunoassay methods for cTnI and cTnT: from theory to Practice. *Adv Clin Chem* 2019;93:239-62.
 18. Clerico A, Ripoli A, Zaninotto M, et al. Head-to-head comparison of plasma cTnI concentration values measured with three high-sensitivity methods in a large Italian population of healthy volunteers and patients admitted to emergency department with acute coronary syndrome: a multi-center study. *Clin Chim Acta* 2019;496:25-34.
 19. Wu AHB, Christenson RH, Greene DN, et al. Clinical Laboratory practice recommendations for the use of cardiac troponin in acute coronary syndrome: expert opinion from the Academy of the American Association for Clinical Chemistry and the Task Force on Clinical Applications of Cardiac Bio-markers of the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory medicine. *Clin Chem* 2018;64:645-55.
 20. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. The Task force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2021;42:1289-367.
 21. NICE. High-sensitivity troponin tests for the early rule out of NSTEMI. Diagnostics guidance. Published: 26 August 2020. www.nice.org.uk/guidance/dg40 (ultimo accesso: Aprile 2022)
 22. Apple FS, Collinson PO, Kavsak PA, et al. The IFCC Clinical Application of Cardiac Biomarkers Committee's Appraisal of the 2020 Esc Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Getting cardiac troponin right. *Clin Chem* 2021;64:730-5.
 23. Boeddinghaus J, Nestelberger T, Koechlin, et al. Early Diagnosis of Myocardial Infarction with Point-of-Care High Sensitivity Cardiac troponin I. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:1111-24.
 24. Hengel B, Causer L, Matthews S, et al. A decentralized point-of-care testing model to address inequities in the Covid-19 response. *Lancet Infect Dis* 2021;21:e183-90.
 25. Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI). Statistical Quality Control for Quantitative Measurement Procedures: principles and Definitions; approved guidelines, 3rd edition. CLSI document C24-A3. CLSI Wayne, PA, 2006.
 26. Clerico A, Zaninotto M, Plebani M. High-sensitivity assay for cardiac troponins with POCT methods. The future is soon. *Clin Chem Lab Med* 2021;59:1477-8.