

Gestione degli esami di emergenza in Point of Care: l'esperienza di tre ospedali con il servizio di laboratorio totalmente esternalizzato

Alberto Dolci, Emanuela Ferrari, Massimo Barberis

Dipartimento di Patologia MultiLab, Gruppo MultiMedica, Milano

ABSTRACT

Management of emergency tests on a Point of Care network in hospitals with totally outsourced laboratory

Point-of-care testing technologies (POCT) are a well established choice for emergency blood testing at the site of patient care delivery. We describe the realization, analytical validation and 14 months results of 8 sites POCT network at MultiMedica, a private healthcare group consisting of 3 hospitals and a central outsourced laboratory. On 37 POCT systems, all provided by Roche Diagnostics (6 blood gas analyzers, 14 coagulometers, 3 blood cell counters, 11 cardiac markers systems and 3 reflectometers) we checked validity by comparing their results to those obtained on laboratory analyzers with acceptable correlations for all analytes. During 14 months of activity we performed 76225 tests and 22319 IQC assays, finding some analytical problems only on bilirun assay. POCT are validated, rapid and reliable assays to manage emergency tests in hospitals after laboratory outsourcing.

RIASSUNTO

I sistemi di point of care (POCT) rappresentano una scelta elettiva per la gestione di analisi urgenti al letto del malato. Scopo di questo lavoro è presentare la realizzazione, la validazione tecnica ed i risultati dei primi 14 mesi di attività di 8 stazioni di POCT collocate nei 3 ospedali del gruppo MultiMedica che hanno esternalizzato totalmente il laboratorio. Abbiamo validato 37 sistemi POCT, tutti forniti da Roche Diagnostici (6 emogasanalizzatori, 14 coagulometri, 3 contaglobuli, 11 sistemi per marcatori cardiaci e 3 riflettometri) confrontando i loro risultati con quelli degli analizzatori del laboratorio, rilevando una correlazione accettabile per tutti gli analiti testati. Durante i primi 14 mesi di attività sono state eseguite 76225 determinazioni e 22319 dosaggi di controllo senza alcun problema analitico tranne che per la bilirubina. I POCT sono sistemi rapidi e riproducibili, praticabili per la gestione delle urgenze anche in ospedali che hanno esternalizzato totalmente il servizio di laboratorio.

INTRODUZIONE

Con il termine Point of Care Testing (POCT) si definisce l'esecuzione di analisi chimico cliniche al di fuori della sede strutturalmente deputata, il laboratorio di analisi chimico cliniche, allo stato dell'arte meglio definito come Servizio di Medicina di Laboratorio (SMeL). Originariamente era stata proposta la distinzione tra POCT e test decentrati, intendendo nel primo caso le analisi eseguite al di fuori dell'ospedale e nel secondo quelle eseguite al di fuori del laboratorio ma all'interno di una struttura sanitaria, dove comunque era presente un laboratorio di riferimento, distinzione che oggi appare superata potendosi ritenere entrambe le attività come POCT (1). In realtà, la definizione corretta di POCT deve tenere conto anche di altri fattori determinanti e non solo della sua localizzazione. Innanzitutto deve soddisfare l'esigenza di ridurre il tempo totale di analisi (Turn Around Time, TAT) ovvero il tempo che intercorre tra il prelievo di materiale biologico e l'acquisizione del risultato dell'ana-

lisi da parte del clinico. Poi il significato clinico del test eseguito deve tradursi in un impatto dimostrabile sulla salute del paziente, cioè deve permettere al clinico di prendere decisioni critiche sull'orientamento diagnostico del caso in esame, sulle scelte terapeutiche da adottare e quindi, sostanzialmente, sulla prognosi del paziente indirizzandola evidentemente verso un miglioramento (2-5).

Una situazione emblematica per l'implementazione di POCT è la gestione delle analisi chimico cliniche urgenti o emergenti nei dipartimenti di Pronto Soccorso o di Terapia Intensiva, dove l'acquisizione dei più importanti parametri biochimici in pochi minuti permette di orientare al meglio decisioni cliniche estremamente critiche (6,7).

Il POCT si avvale di sistemi analitici dedicati caratterizzati da dimensioni ridotte, completa automazione, estrema semplicità d'uso, predisposti per l'impiego di campioni di sangue intero senza alcun trattamento pre-analitico, installati nei reparti o trasportati per il loro utilizzo direttamente al letto del malato (8).

La tendenza alla decentralizzazione della analisi di laboratorio attraverso l'implementazione di stazioni di lavoro di POCT è decisamente attuale e nasce paradossalmente come reazione centripeta, uguale e contraria, alla chiara spinta centrifuga che l'attività di laboratorio ha mostrato negli ultimi anni. Si assiste, cioè, da un lato alla progressiva centralizzazione dell'attività di medicina di laboratorio in SMEL sempre più grandi che si avvalgono di un livello di automazione diffuso ormai alla maggior parte delle sezioni del laboratorio e imperniato su sistemi analitici con un'ampiezza del pannello di esami, una cadenza analitica ed una autonomia operativa sempre maggiori. Questa tendenza ha portato a due risultati chiave: primo, il consolidamento su piattaforme di sistemi analitici differenti, tipicamente chimica clinica, immunoturbidimetria e chemiluminescenza, gestiti da un unico distributore di provette; secondo, la creazione di reti di laboratori, collegati tra loro da una linea informatica ad alta velocità, con il concentramento delle analisi in una grande struttura operativa a forte consolidamento (laboratorio core) ed il ridimensionamento degli altri laboratori della rete a laboratori di urgenza o laboratori ad alta specializzazione (9). Dall'altro lato questa spinta al consolidamento genera la necessità di implementare il POCT in quegli ambiti dove, per obiettive esigenze cliniche, il TAT deve essere così ridotto da non permettere l'invio dei campioni nel laboratorio core.

Tra gli effetti sull'organizzazione sanitaria derivati dalla tendenza al consolidamento, l'ultimo, ma solo in ordine cronologico, e certamente più impattante è la completa esternalizzazione dell'attività di laboratorio di una struttura sanitaria, ovvero la scelta gestionale di non mantenere alcun laboratorio all'interno di un ospedale ma di decentrarla in un laboratorio esterno alla struttura. Va sottolineato che questa logica organizzativa, già largamente sviluppata in altre nazioni, in Italia non era contemplata dalla normativa vigente sull'autorizzazione all'apertura di strutture di ricovero e cura fino alla deliberazione della Giunta Regionale della Regione Lombardia n° 3312 del 2 febbraio 2001 che ha sancito come non più necessaria, almeno dal punto di vista normativo, la presenza del laboratorio in un ospedale.

Dunque il POCT, nato come precisa scelta organizzativa tesa a soddisfare ben definite esigenze cliniche, può divenire ora parte integrante del processo di gestione delle analisi chimico cliniche di un gruppo sanitario articolato in differenti strutture di ricovero e cura.

MultiMedica è un gruppo sanitario privato operante in Lombardia con tre ospedali, accreditati presso il Servizio Sanitario Nazionale sia per l'attività ambulatoriale che di ricovero, e due centri ambulatoriali polispecialistici. I tre ospedali (Policlinico MultiMedica di Sesto San Giovanni - MM1; Casa di Cura S. Maria di Castellanza - MM2; Casa di Cura Villa Bianca di Limbiate - MM3) hanno dimensioni e tipologie differenti: MM1 ha 155 posti letti

ed un indirizzo prettamente chirurgico con reparti ad alta specializzazione (cardiologia, neurochirurgia, chirurgia vascolare) con due terapie intensive ed un Pronto Soccorso collegato al 118 regionale; MM2 ha 268 posti letto suddivisi tra un dipartimento medico, uno chirurgico ed uno riabilitativo con 4 letti di terapia semintensiva in cardiologia interventistica; MM3 ha 71 letti di riabilitazione. Tutte le strutture sono interconnesse da una rete telematica aziendale ad alta velocità che permette la comunicazione in pochi secondi di dati ed immagini.

Dall'Agosto 2003 MultiMedica ha organizzato il suo Dipartimento di Patologia in una struttura dedicata, assolutamente indipendente dai tre ospedali del gruppo, dai quali la separano distanze crescenti da 15 a 50 Km, e nella quale sono stati allocati il SMEL ed il Servizio di Anatomia Patologica di tutto il gruppo sanitario. La scelta organizzativa, assolutamente innovativa per l'Italia, di consolidare l'attività di laboratorio al di fuori delle strutture di ricovero, ha posto il problema della gestione delle analisi in emergenza, risolvibile o con il ridimensionamento dei laboratori esistenti a laboratori d'urgenza o con l'introduzione del POCT. La scelta si è indirizzata verso la seconda soluzione ritenendo il contesto delle analisi da eseguire fortemente caratterizzato dalla necessità clinica di un ridotto TAT e come tale ideale per il POCT. Scopo di questo lavoro è presentare la realizzazione, la validazione tecnica ed i risultati dei primi 14 mesi di attività in POCT negli ospedali che hanno esternalizzato il laboratorio.

MATERIALI E METODI

Struttura della rete di POCT

Nei 3 ospedali del gruppo sono stati identificati 8 punti dove erogare l'attività di POCT: 5 di questi sono insediati a MM1 nei reparti di Pronto Soccorso (PS), Terapia Intensiva Post-Operatoria (TIPO), Unità Coronarica (UCC), Day Hospital Oncologia (ONCO) e Dialisi (DIA); 2 a MM2, uno nel reparto di Cardiologia Interventistica ed uno per tutti gli altri reparti della struttura, ed 1 a MM3 per tutta la struttura (tabella 1). Ognuna di queste postazioni è dotata di un PC, connesso alla rete aziendale, sul quale è installato il programma di gestione dati dei POCT, che permette l'interfacciamento con gli strumenti POCT della postazione e l'invio dei risultati delle analisi.

Software di gestione dati

La gestione dei dati delle analisi di POCT e dei relativi controlli di qualità viene gestita da un software dedicato (ASTROLAB®) fornito dal produttore dei sistemi analitici come parte integrante del sistema di POCT. Il programma ASTROLAB è in grado di dialogare sia con il sistema informatico di laboratorio (LIS) che con la rete

informatica aziendale (HIS), ma nella nostra esperienza è connesso solo con l'HIS da cui riceve i dati anagrafici dei pazienti e al quale invia i risultati delle analisi. Non abbiamo, invece, ritenuto utile trasferire i risultati delle analisi di POCT sul LIS. ASTROLAB comprende una sezione dedicata alla gestione del controllo di qualità interno (CQI), tramite la quale è possibile monitorare in tempo reale dal laboratorio centralizzato la qualità analitica degli strumenti dislocati oltre ad elaborare e conservare le carte di controllo.

Assetto strumentale

I sistemi analitici selezionati per le indagini di POCT sono: emogasanalizzatore da banco AVL Omni 9 (AVL), sistema modulare per la misura dei gas, degli elettroliti, dei metaboliti e dei derivati dell'emoglobina su sangue intero arterioso o venoso; contaglobuli automatico da banco ABX Micros 60 (ABX), nella versione con ago perforatore che esegue l'emocromo completo di formula leucocitaria a 3 popolazioni su provetta tappata; fotometro a riflessione da banco, a 3 canali, Reflotron Sprint (REFL) che utilizza strisce reattive in chimica secca su sangue intero; analizzatore da banco per la lettura di strisce immunocromatografiche Cardiac Reader (CARD);

Tabella 1

Distribuzione delle postazioni di POCT dei tre ospedali.
*L'AVL Omni 9 a MM3 è stato sostituito con un sistema portatile AVL OPTI (spiegazione nel testo).

POSTAZIONI	AVL	COAGU	ABX	CARD	REFL
MM1					
Pronto Soccorso	1	4	1	2	2
Unità Coronarica	1	2	-	2	-
Terapia Intensiva	1	2	-	1	-
Dialisi	1	-	-	-	-
DH Oncologia	-	-	1	-	-
MM2					
Tutti i reparti	1	2	1	2	1
Cardiologia	-	2	-	2	-
MM3					
Tutti i reparti	1*	2	-	2	-

sistema portatile per i test di coagulazione su sangue intero CoaguChek Pro DM (COAGU) trasferito per l'utilizzo direttamente al letto del malato. Per l'esecuzione delle analisi sono stati utilizzati reagenti dedicati. Tutti i sistemi analitici ed i reagenti sono stati forniti da Roche Diagnostici, Monza (MI), Italia. La distribuzione degli

analizzatori nelle singole postazioni di POCT è riassunta in tabella 1.

Analiti misurati

Il pannello degli esami determinati in POCT comprende:

- sul sistema AVL: sodio, potassio, cloro, calcio ionizzato, emogasanalisi completa, glucosio, lattato, derivati dell'emoglobina;
- sul sistema ABX: emocromo completo con formula a 3 popolazioni;
- sul sistema REFL: creatinina, urea, glucosio, AST, ALT, γ GT, bilirubina totale, amilasi pancreatica, CK;
- sul sistema CARD: mioglobina, troponina T, d dimero;
- sul sistema COAGU: tempo di protrombina (PT), tempo di tromboplastina parziale (PTT), tempo di coagulazione attivata (ACT).

Programma di controllo di qualità interno

La qualità analitica delle determinazioni eseguite in POCT è monitorata dal laboratorio, tramite un programma di CQI, esplicitamente definito e descritto nelle procedure operative delle stazioni di POCT. Le procedure di attuazione del CQI sono, nelle loro linee generali, uguali per tutti gli strumenti del nostro network e seguono questo algoritmo:

1. Il personale addetto ai sistemi di POCT esegue periodicamente i controlli e trasferisce i risultati sul software gestionale ASTROLAB dopo aver verificato che il dato non contenga valori aberranti (non eseguito, volume insufficiente, valori assolutamente non coerenti con quelli attesi o valori fuori linearità cioè $< 0 >$ al range analitico misurabile). In questo caso ripete il controllo cercando di identificare le cause dell'aberrazione analitica registrata (materiale o livello non corretto, materiale scaduto o non correttamente conservato, scorretto campionamento); se non è possibile identificare la causa ovvero il risultato aberrante si ripete, viene informato il POCT manager;

2. dal terminale del Laboratorio Centralizzato il POCT manager verifica la rispondenza dei risultati ai requisiti predefiniti di qualità analitica del sistema avvalendosi dei programmi specifici e delle carte di controllo elaborate da ASTROLAB;

3. qualora un sistema POCT risulti fuori controllo, il POCT manager segnala al referente della stazione di POCT dove lo strumento è installato la situazione di fuori controllo e, come azione correttiva immediata, richiede la ripetizione del dosaggio su un nuovo materiale di controllo;

4. in caso di conferma della situazione di fuori controllo cerca di identificare la causa della non conformità del dato del CQI, promuove un'azione correttiva sul

sistema laddove possibile e richiede nuovamente la ripetizione del dosaggio dei controlli fuori range;

5. In caso di ulteriore conferma della non accettabilità dei dati si identifica lo strumento con un cartello riportante la dicitura: "STRUMENTO FUORI CONTROLLO ANALITICO: NON UTILIZZARE" e si sollecita un intervento tecnico degli specialisti del sistema.

Per i sistemi giudicati ad elevata instabilità, come AVL ed ABX, è stato introdotto un controllo multiparametrico di prodotto che prevede l'impiego di materiali dedicati a 3 livelli, liquidi e pronti all'uso (Combitrol Plus, Roche Diagnostics, Mannheim-D e Minotrol 16, ABX Diagnostic, Montpellier F). Invece per i sistemi che utilizzano cartucce reattive si è implementato un controllo di processo che utilizza materiali differenti: sul sistema REFL le strisce reattive dedicate (Clean and Chek, Roche Diagnostics), sul sistema COAGU un dispositivo elettronico, in grado di riprodurre il segnale che il sistema deve rilevare, con due livelli di intensità di segnale per ogni analita (CoaguChek PRO EQC, Roche Diagnostics), e per il sistema CARD si è ritenuto sufficiente il controllo di processo disponibile su ogni cartuccia di reazione. Per ognuno dei 3 sistemi monitorati con controllo di processo si esegue almeno una volta al mese, oppure ad ogni cambio di lotto dei reagenti, un controllo di prodotto con materiali liofilici dedicati, ad almeno 2 livelli di concentrazione, per tutti gli analiti misurati (CQ PT^N-CQ APTT-CQ ACT CoaguChek PRO; Reflotron PrecinormU e Cardiac Control Troponin T, Myoglobin and D-Dimer, tutti di Roche Diagnostics). Tutti i risultati prodotti per l'attività di CQI sono inviati ad ASTROLAB, compresi i dati dei controlli di processo di COAGU e REFL.

Assetto organizzativo

Particolare attenzione è stata posta all'assetto organizzativo della rete di POCT e alla definizione delle competenze e delle responsabilità di ogni figura coinvolta nel progetto. Le linee strategiche sono state dettate dalla Direzione Generale, che ha identificato nel direttore del dipartimento di patologia il referente tecnico del progetto per la parte analitica, e nel responsabile dell'ufficio infermieristico (IID) di ogni ospedale il referente per la parte organizzativa. Ciascuno dei due referenti ha quindi identificato all'interno del suo gruppo le figure da coinvolgere. In particolare nel Dipartimento di Patologia è stato nominato un laureato responsabile dell'attività di POCT (POCT manager), che ha provveduto sul campo all'attuazione di quanto progettato a tavolino e che ha rappresentato il punto di riferimento tecnico per tutte le attività connesse all'esecuzione delle analisi in POCT, quali validazione dei risultati, gestione del programma di CQI, monitoraggio delle manutenzioni, formazione del personale oltre naturalmente a tutte le specifiche tecniche.

Invece gli IID hanno identificato nel caposala di reparto (IPAFD) il referente a livello delle postazioni POCT per gli aspetti gestionali, quali turni del personale, approvvigionamento, stoccaggio e conservazione dei materiali, monitoraggio delle scorte. La scelta sul personale per l'esecuzione delle analisi ha coinvolto sia operatori socio-sanitari (OSS) che infermieri professionali (IP) oltre ad alcuni medici che hanno richiesto un coinvolgimento diretto nell'esecuzione dei test. E' stato necessario organizzare un progetto formativo definito, con lezioni ed esercitazioni tecniche, impartite sul campo, in tutte le 8 postazioni della rete POCT, dagli specialisti dei sistemi sulle caratteristiche tecniche e l'impiego degli analizzatori POCT, e con lezioni teoriche, sulla logica delle analisi decentrate e sul controllo di qualità, svolte dal POCT manager. Dunque, rivedendo dal basso la piramide gerarchica, come illustrata in figura 1, gli operatori di POCT utilizzano i sistemi e si avvalgono delle competenze tecniche del POCT manager; gli IPAFD si occupano degli aspetti logistici e a loro volta possono avvalersi delle competenze tecniche del POCT manager. Gli IPAFD ed il POCT manager, figure centrali dell'attività di POCT, hanno ben definiti riferimenti di direzione e collaborano con tutte le competenze aziendali coinvolte quali direzione sanitaria, sistemi informativi, ufficio acquisti, magazzino, ricevimento merci ed ingegneria clinica.

Validazione analitica dei sistemi di POCT

Prima del passaggio delle determinazioni in urgenza sui sistemi di POCT, abbiamo eseguito la loro validazione analitica in termini di comparazione con i metodi in uso nel laboratorio centrale, secondo le indicazioni del protocollo EP9-A2 della NCCLS utilizzando rigorosamente i campioni utilizzati per la pratica nel reparto pilo-

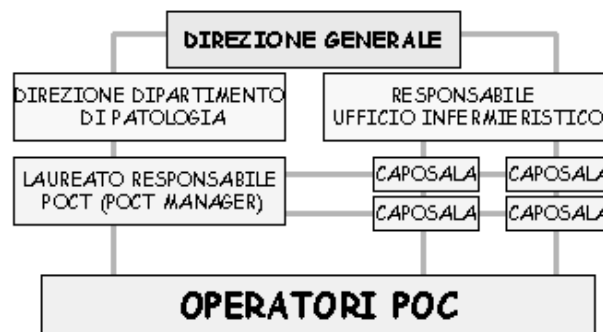


Figura 1
Rappresentazione dell'assetto organizzativo e gestionale della rete di POCT

Tabella 2

Correlazione tra sistemi di POCT e sistemi di laboratorio. Nella tabella sono rappresentati solo gli analiti più critici.

Analita	n	Pendenza	Intercetta	r	Syx
Creatinina (mg/dL)	40	0,94	-0,14	0,979	0,26
Urea (mg/dL)	40	0,93	5,15	0,986	6,28
AST (U/L)	40	0,97	0,50	0,998	6,04
ALT (U/L)	40	0,77	4,61	0,991	4,61
CK (U/L)	40	0,97	-16,67	0,986	7,78
Sodio (mmol/L)	40	0,72	39,16	0,936	0,60
Potassio (mmol/L)	40	1,03	0,36	0,976	0,16
Emoglobina (g/dL)	50	0,94	0,33	0,996	0,14
Ematocrito (%)	50	1,01	-3,43	0,959	0,90
Leucociti (x10 ⁹ /L)	50	1,01	0,16	0,992	0,03
Piastrine (x10 ⁹ /L)	50	0,94	17,08	0,976	6,65
PT (INR)	30	1,02	-0,04	0,907	0,50

Tabella 3

Distribuzione delle analisi e dei dosaggi di materiali di controllo eseguiti nelle postazioni di POCT dei tre ospedali.

Postazioni	Esami	%sul totale	Controlli eseguiti	%sul totale
MM1				
Pronto Soccorso	38561	50,59	13506	60,51
Unità Coronarica	3368	4,42	1587	7,11
Terapia Intensiva	24996	32,79	586	2,63
Dialisi	1561	2,05	264	1,18
DH Oncologia	2546	3,34	430	1,93
MM2				
Tutti i reparti	3562	4,67	4082	18,29
Unità Coronarica	1601	2,10	1834	8,22
MM3				
Tutti i reparti	30	0,04	30	0,13

Tabella 4

Distribuzione per sistema analitico degli esami diagnostici e dei controlli eseguiti con calcolo del rapporto esami/controlli per ogni sistema. Per il Cardiac Reader, 22 è il numero dei controlli di prodotto eseguiti ad ogni cambio di lotto, mentre il controllo di processo è presente su ogni striscia, per cui abbiamo indicato come 1 il rapporto esami/controlli.

SISTEMI ANALITICI	Esami	Controlli	Rapporto Esami/controlli
CoaguChek PRO DM	7717	13032	0,6
Cardiac Reader	4773	22	1
Omni 9	34061	3329	10
Reflotron Sprint	19688	3825	5
Micros 60	9986	2111	5

ta, in alcuni casi, quindi, differenti da quelli utilizzati in laboratorio centrale, ed inviando un campione di confronto, prelevato nello stesso momento, al laboratorio centrale con le modalità di trasporto previste per la routine (10). In particolare i sistemi POCT utilizzano sempre

come matrice sangue intero, in EDTA per l'emocromo e in litio eparina per le altre analisi, mentre in laboratorio i test coagulometrici si eseguono su plasma citratato, e metaboliti, elettroliti, enzimi e marcatori cardiaci su siero. I sistemi utilizzati in laboratorio per il confronto sono per la chimica clinica l'analizzatore Aeroset (Abbott Diagnostics, Chicago-IL, USA), per l'ematologia il sistema Sysmex Toa XE2100 e per la coagulazione l'analizzatore automatico Sysmex Toa CA-7000, entrambi distribuiti da DASIT, Cornaredo (MI), Italia e per i marcatori cardiaci il sistema in chemiluminescenza Architect (Abbott Diagnostics).

RISULTATI

Il confronto tra i sistemi POCT ed i sistemi analitici del laboratorio centrale ha fornito i risultati illustrati in tabella 2, espressi come intercetta, pendenza, coefficiente di correlazione di Pearson (r) e deviazione standard dei residui (Syx) calcolate col metodo della regressione lineare ai minimi quadrati (11,12). Durante i primi 14 mesi di attività della rete di POCT sono state eseguite 76225 analisi totali distribuite percentualmente sui diversi sistemi come illustrato in figura 2. Si consideri che alla rilevazione statistica di ASTROLAB, tutti i parametri di una emogasanalisi e di un emocromo con formula sono registrati come 1 test, mentre per gli altri sistemi ad ogni parametro eseguito corrisponde 1 test. La distribuzione per reparto, ovvero per stazione di POCT, è illustrata in tabella 3. Per il programma di CQI sono state eseguite, invece, 22319 determinazioni distribuite nelle varie postazioni come riassunto in tabella 3 e tra i vari sistemi analitici come illustrato in tabella 4. La tabella 4 mostra anche il rapporto esami/controlli dei sistemi analitici in uso che varia da 1 esame diagnostico ogni 0,6 controlli, ovvero quasi 1,7 controlli per ogni esame per i COAGU, fino ad un rapporto di 1:217 per i CARD, fermo restando che il sistema CARD esegue un controllo di processo per ogni striscia reattiva.

DISCUSSIONE

La decisione strategica della direzione generale del gruppo di esternalizzare totalmente il SMeL dei tre ospedali ha immediatamente proposto il dilemma della gestione delle analisi in emergenza: mantenimento di piccoli laboratori d'urgenza o introduzione di una rete di POCT? La scelta, già illustrata, di optare per il POCT è stata definita molto rapidamente ed ha richiesto più di un anno di lavoro per la pianificazione e quindi la realizzazione dell'intero progetto. Fondamentale è stata la definizione chiara dell'assetto organizzativo che ha permesso a ciascuno, secondo le proprie competenze, di attivarsi immediatamente per l'attuazione di quanto definito nel progetto POCT avendo l'esatta percezione delle per-

sone alle quali fare riferimento per le decisioni critiche e delle figure professionali sulle quali fare affidamento per la realizzazione pratica dei passi successivi del progetto. La scelta dei sistemi di POCT da acquisire ha tenuto conto di aspetti tecnici ed operativi ben documentati, ma anche di logiche aziendali, ampiamente consolidate, di ottimizzazione delle risorse e di ricerca nei fornitori di una partnership globale.

La logica dell'assetto strumentale ha mantenuto come punto fermo la necessità di avere un backup per ogni sistema analitico, backup che fin dove possibile è stato installato all'interno della stessa postazione di POCT, altrimenti all'interno dell'ospedale in un'altra postazione facilmente raggiungibile. Il criterio di backup per sistemi particolarmente critici, come gli emogasanalizzatori, non si è limitato a due strumenti, tanto che a MM1 ne sono stati installati quattro proprio per evitare, in ogni caso, un blocco totale di questa analisi. Vale la pena di sottolineare come il backup sia stato strutturalmente previsto, come invio del campione nel laboratorio urgenze esterno più vicino, anche per tutti gli strumenti o i test per i quali non si è ritenuto necessario installare un backup interno nelle strutture MM2 e MM3. La funzionalità dell'assetto previsto è stata ovviamente valutata con attenzione dopo la partenza del network di POCT ed ha fornito utili indicazioni. Peculiare, a questo proposito, il caso di MM3, che, come si evince dalla tabella 3, esegue un numero irrilevante di test (30 in 14 mesi, pari allo 0,04% del totale). In questa struttura i consumi delle soluzioni reagenti di AVL sono state quasi esclusivamente imputabili alle calibrazioni automatiche del sistema, con conseguente sovraccarico di costi non giustificabili

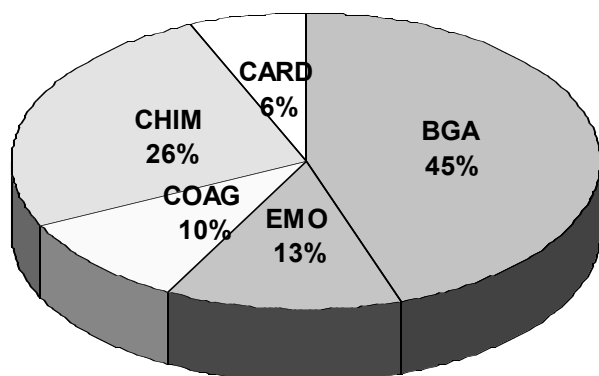


Figura 2

Distribuzione percentuale per tipologia delle analisi eseguite nei primi 14 mesi di attività. CHIM: analisi di chimica secca su sistema REFL; BGA: emogasanalisi su AVL; EMO: emocromi con formula su ABX; CARD: marcatori cardiaci; COAG: test di coagulazione.

dalle analisi svolte. Pertanto dopo 8 mesi dall'avvio si è deciso di sostituire il sistema AVL Omni9 in uso con il sistema OPTI, sempre di AVL, a cartucce che non determina consumi ingiustificati di reattivi, ma impiega solo le cartucce necessarie alla esecuzione dei test richiesti e dei conseguenti controlli di qualità.

La scelta del personale da coinvolgere nella esecuzione delle analisi è certamente strategica. Per la stazione cruciale del Pronto Soccorso di MM1 si è puntato sugli operatori socio-sanitari (OSS) scegliendo, tra il personale già operativo in ospedale, un gruppo di 6 OSS che costituiscono lo staff tecnico fisso della postazione di POCT. La scelta si è rivelata vincente, perché gli OSS hanno dimostrato da subito una forte compliance al progetto, trovando nella gestione delle analisi decentrate grandi motivazioni professionali (13). Per le altre postazioni di POCT, dislocate nei reparti, sono stati coinvolti gli IP coordinati, come detto, dagli IPAFD. Per ogni figura professionale è stato necessario predisporre un percorso di formazione sul POCT con lezioni teoriche e pratiche imperniate sulla esecuzione delle analisi e dei controlli di qualità e sulla corretta gestione dei sistemi analitici introdotti.

La manutenzione ordinaria è invece a carico del personale tecnico del laboratorio centrale che, con cadenza settimanale, la svolge nelle varie strutture decentrate. Nelle strutture MM2 ed MM3 si occupano di questo aspetto rispettivamente un OSS ed un tecnico di laboratorio, facenti parte dell'organico dei preesistenti laboratori, rimasti a gestire la fase preanalitica delle analisi esternalizzate. La presenza fissa o periodica di personale del laboratorio è fondamentale per il buon funzionamento dei sistemi in POCT, in quanto permette, tramite l'esecuzione della manutenzione ordinaria, di esercitare un controllo costante dello stato dell'hardware strumentale installato, di trasmettere al personale che esegue l'analisi sicurezza operativa e soprattutto di instaurare un rapporto continuativo con il laboratorio centrale, anche sul piano tecnico, evidenziando così che il governo sulle analisi di POCT è mantenuto, sotto ogni aspetto, dal laboratorio. Le operazioni di manutenzione richieste sono in realtà molto semplici e limitate ai sistemi AVL e ABX che comprendono fluidiche e cuvette o camere di lettura da mantenere pulite, tanto che queste operazioni, dopo l'avvio dell'attività, sono state insegnate anche al personale operativo sui POCT che le esegue quando necessita una manutenzione straordinaria, evento non infrequente nelle postazioni più operative come la TIPO. Ma nonostante questo la verifica settimanale del tecnico del laboratorio centrale viene mantenuta come insostituibile momento di verifica e condivisione del progetto.

Abbiamo rilevato particolari difficoltà nella realizzazione del software di gestione amministrativa e statistica delle analisi eseguite in POCT. Serviva infatti un programma informatico in grado di monitorare tutti gli acces-

si alle postazioni POCT, ma anche di produrre etichette barcodate per l'identificazione delle provette che contenessero tutti i dati del paziente, compreso il reparto di degenza, e che potessero essere lette dagli strumenti di POCT per inviare i risultati ad ASTROLAB. Il programma è stato sviluppato dai sistemi informativi interni, è integrato nell'HIS, e non prevede l'accettazione dei singoli esami ma solo del paziente e della richiesta di accesso ai POCT, dove i singoli esami sono richiesti compilando un modulo cartaceo.

Un aspetto fondamentale dell'implementazione di una rete di POCT dopo l'esternalizzazione del laboratorio da un ospedale è la compliance dei medici di reparto, specialmente di quelli operativi nei dipartimenti più critici, quali le terapie intensive o il Pronto Soccorso. È infatti naturale che di primo acchito i clinici mostrino diffidenza verso questa soluzione. La nostra esperienza ci ha confermato che l'approccio più produttivo è la condivisione totale con i clinici di tutti gli aspetti dell'implementazione del POCT che li può riguardare, cominciando dalla definizione delle postazioni e della loro dotazione strumentale. Ogni richiesta dei medici delle tre strutture è stata presa in debita considerazione e se appena possibile soddisfatta per creare compartecipazione al progetto. Per cui, ad esempio, si è installato un AVL nell'U.O. di dialisi, forse non strettamente necessario con altri 3 AVL presenti a MM1, ma certamente utile per determinare in pochi minuti alcuni parametri critici per i pazienti dell'U.O. come elettroliti, bicarbonati, ma anche lattati ed osmolalità. Anche la scelta del pannello di esami disponibili in POCT ha tenuto ampiamente conto delle esigenze espresse dai clinici, specie di quelli di Pronto Soccorso, che hanno richiesto di determinare alcuni analiti come la bilirubina totale e la gammaglutamiltranspetidasi che non rientrano certamente tra le determinazioni a forte impatto sull'outcome del paziente di medicina d'urgenza (14). Questa disponibilità nei loro confronti è stata ricambiata con una totale partecipazione, non scevra da criticismi, sempre costruttivi, all'attività di POCT, che ha generato un clima di collaborazione molto proficuo per la definizione dei problemi e la percezione dei reali vantaggi che la nuova organizzazione ha portato. In questo senso è risultato determinante per tutti i medici, ma anche per le altre figure professionali coinvolte nel progetto, avere sempre, anche nei giorni festivi, la possibilità di instaurare un contatto telefonico diretto con il POCT manager per affrontare e possibilmente risolvere ogni problema o dubbio analitico. Dopo 14 mesi di attività POCT i riscontri dei medici, soprattutto di quelli di Pronto Soccorso, sono molto positivi, in particolar modo per la drastica riduzione del TAT. Infatti, grazie ai POCT, il TAT medio degli esami del PS è di 10'45" se non sono richiesti marcatori cardiaci, e passa a 16'30" se si esegue il dosaggio della troponina T, con un immediato ritorno clinico sul triage del paziente di Pronto Soccorso e

sulla durata della sua permanenza nelle sale di osservazione. Un altro aspetto molto dibattuto con i medici di reparto è la validazione dei risultati di POCT. L'organizzazione di MM prevede, come già specificato, la validazione di tutti i risultati per via telematica dal laboratorio centrale, ma è abbastanza evidente che tale validazione non può vincolare l'utilizzo clinico del dato dell'analisi che, come nel caso dei test di coagulazione, avviene al letto del malato e viene immediatamente trasmessa al medico abbreviando ulteriormente il TAT. Il risultato poi viene inviato ad ASTROLAB, che produce un referto contenente tutte le analisi di un paziente, referto che viene subito stampato e consegnato al medico che ha richiesto le analisi. Sul referto prodotto immediatamente dopo l'analisi compare la dicitura "esami in attesa di validazione" per garantire la tracciabilità del processo in ossequio a quanto stabilito nelle procedure di certificazione ISO9000. È chiaro che la validazione medica del dato, intesa come congruenza con le caratteristiche cliniche del paziente a cui si riferiscono, viene svolta dal medico curante al momento della ricezione del referto, e se il medico riscontra una incongruenza tra dato POCT e quadro clinico contatta il POCT manager per discutere il risultato.

Parte fondamentale della validazione tecnica del dato di POCT è il mantenimento di un programma di CQI accurato e frequente (15,16). Per questo il programma di CQI è stato costruito con particolare attenzione e prevede un dosaggio al giorno, su almeno due livelli, per ogni controllo di prodotto oppure un controllo di processo quotidiano sugli altri sistemi. Va considerata la particolare complessità della nostra rete di POCT, articolata, come visto, su ben 37 strumenti dislocati in 8 differenti stazioni, che richiede 92 dosaggi di controllo ogni giorno, eseguiti su strumenti differenti, da personale differente in ambiti differenti con un conseguente, notevole sforzo organizzativo. Solo il POCT manager può valutare, elaborare ed approvare i dati del CQI disponibili su ASTROLAB, in una sezione dedicata dove è possibile anche elaborare i dati e costruire le carte di controllo per ogni analita. Dall'esperienza di verifica quotidiana del CQI è emersa la validità dell'organizzazione della rete di POCT, in quanto le situazioni di fuori controllo sono immediatamente rilevate e corrette. Qualche limite è stato rilevato nei materiali di controllo e nella educazione del personale all'esecuzione dei dosaggi del CQI. In particolare i controlli di ematologia Minotrol 16 tendono a concentrarsi nel tempo, e se da un lato, all'avvio dell'attività, il fenomeno è stato imputato ad una scarsa attenzione al mescolamento dei flaconi, dall'altro abbiamo rilevato che il livello 3 è così denso da precipitare immediatamente anche dopo un rimescolamento energico, con conseguente campionamento della parte superiore più liquida e successiva concentrazione del campione, evidenziata da una deriva dei valori di emoglobina, ema-

tocrito ed eritrociti non riscontrabile invece dal confronto tra i contaglobuli del POCT e del laboratorio centrale. Sul controllo acquoso per l'AVL Combitrol Plus abbiamo riscontrato in una postazione un'improvvisa, drastica situazione di fuori controllo del calcio su tutti i tre livelli, imputata successivamente ad un decadimento dell'analisi nei flaconi per la loro esposizione alla luce solare diretta, risultando appoggiati sul davanzale di una finestra. Molto sensibile è risultato il parametro pO₂ riscontrato fuori controllo più frequentemente degli altri parametri e spesso rientrato dopo una manutenzione straordinaria dell'AVL.

Molto positivo è stato l'impiego dei controlli di processo, efficaci nel rilevare le situazioni di fuori controllo dei COAG, 3 volte in 14 mesi su 14 COAG in uso, e REFL, 2 volte in 14 mesi su 3 REFL in uso, ciascuno a 3 canali. Il controllo di processo non è invece in grado di rilevare problemi di corretto funzionamento delle strisce reattive e d'altro canto nemmeno un controllo di prodotto potrebbe rilevare il malfunzionamento di singole strisce reattive del REFL che in alcuni casi abbiamo evidenziato. In particolare la determinazione della bilirubina ha fornito su lotti differenti, con una frequenza trascurabile statisticamente (<1/200) ma non per questo trascurabile nella pratica, dati molto elevati (range dei dati aberranti: 3,26-11,44 mg/dL) su pazienti senza segni clinici di ittero o subittero, rientrati nella norma nei dosaggi successivi ripetuti a distanza di 15' fino ad un'ora dopo il prelievo. Analoga situazione si è verificata sporadicamente per la determinazione dell'urea. Nonostante numerose prove, svolte anche con l'aiuto degli specialisti del sistema, non è stato possibile chiarire esattamente la causa del problema.

Nella fase di familiarizzazione con i POCT è stato selezionato come reparto pilota la UCC di MM1, per l'elevata condivisione al progetto mostrata dal personale coinvolto nella fase di allestimento, per la disponibilità di 3 tipologie di strumenti e per la estrema funzionalità dei locali del punto POCT alla presenza di più persone contemporaneamente (17). Per i restanti sistemi la valutazione preliminare si è svolta al PS di MM1. I dati del confronto tra i sistemi di POCT ed i sistemi analitici del laboratorio centrale hanno dimostrato un grado statistico di concordanza certamente migliorabile, ma questo non sorprende se si considera che il confronto si esegue tra valori ottenuti con sistemi completamente differenti, anche se spesso armonizzati dall'impiego degli stessi calibratori primari, su matrici differenti, tranne che per l'emocromo, ed in condizioni preanalitiche molto diverse in quanto il POCT viene eseguito immediatamente dopo il prelievo mentre nella nostra esperienza le determinazioni in laboratorio sono state eseguite anche alcune ore dopo, pur conservando i campioni secondo i migliori standard qualitativi. In realtà l'obiettivo di questo confronto tra metodi era quello di definire statisticamente il

grado di accordo tra i due modelli di analisi per ricavare un criterio rigoroso di confronto dei dati di pazienti monitorati in tempi diversi in POCT ed in laboratorio centrale. I valori di PT e PTT mostrano dei coefficienti di correlazione piuttosto bassi, di 0,907 e 0,870 rispettivamente, ma il PT dimostra un grado di accordo elevato (pendenza 1,02 ed intercetta -0,04), come riportato anche in letteratura. Infatti per quanto riguarda la scarsa correlazione uno studio americano ha confrontato 9 sistemi di POCT tra cui il CoaguChek con 2 differenti sistemi automatici rilevando per i valori di INR una differenza statisticamente significativa in tutti i sistemi POCT contro il primo coagulometro di laboratorio e di 7 sistemi su 9 contro il secondo (18). Su una popolazione pediatrica australiana in terapia anticoagulante orale, il confronto del CoaguChek Plus con un'altra metodica di POCT (Thrombotest) e con un metodo di laboratorio, basato sul valore dell'INR, ha mostrato coefficienti di correlazione simile ai nostri ed anzi ha evidenziato che il CoaguChek Plus correla meglio del Thrombotest con il laboratorio ($r=0,885$ e $0,700$ rispettivamente) e che anche i due sistemi di POCT non correlano strettamente tra loro (19). E' chiaro dunque che per i test di coagulazione si rilevano comunque differenze statisticamente significative tra sistemi diversi e che sono più marcate nel confronto tra sistemi di POCT e di laboratorio. Dal confronto fra metodi svolto, il riscontro più importante in termini di pratica clinica è l'allineamento qualitativo, cioè la concordanza dei parametri testati per quanto riguarda il loro significato diagnostico e, nel caso specifico, terapeutico, come confermato dal riscontro statistico che le medie delle due serie di determinazioni di INR sono assolutamente identiche (INR=1,6). Solo per INR >3 si sono riscontrati 2 dati discordanti ovvero non allineati sopra o sotto il cutoff critico per la terapia anticoagulante di 3,5 come segnalato anche da Shiach, ma per valori di INR >4 (20). Anche la migliore confrontabilità con i valori del laboratorio centrale del PT rispetto al PTT è stata documentata, sia in uno studio su pazienti di cardiocirurgia che in un altro studio, più ampio, che arruolava pazienti sottoposti a terapia anticoagulante con farmaci diversi tra cui l'eparina (21,22). L'elevata instabilità preanalitica del sangue prelevato per analisi coagulometriche su plasma da un lato e la intrinseca instabilità del campione di sangue ottenuto da utilizzare in POCT dall'altro, possono essere alla base delle differenze riscontrate negli studi di confronto, anche perché il COAGU ha una calibrazione elettronica molto riproducibile con quella dei sistemi di laboratorio (23). E' innegabile, peraltro, dall'analisi dei dati del CQI che i sistemi di POCT mostrano un'imprecisione ed un'inaccuratezza maggiori dei sistemi di laboratorio, anche se va tenuto conto che i materiali utilizzati per il CQI sono matrici differenti dai campioni prelevati ai pazienti. Il dato evidente è comunque che esiste un bias tra i dati in POCT e di laboratorio, specie per il PTT, ed il clinico

deve conoscere e considerare questo aspetto analitico (24).

I valori di chimica clinica sono ben correlati con le determinazioni di laboratorio, anche se alcuni parametri mostrano un grado di associazione dei valori non soddisfacente. In particolare il sodio, mostra un comportamento analitico diverso tra i due sistemi, come prevedibile considerando la notevole diversità dei sistemi utilizzati, delle matrici impiegate e delle variabili preanalitiche introdotte (25). Abbiamo approfondito il disaccordo analitico misurando il sodio su campioni di sangue eparinato prima sull'AVL utilizzato in laboratorio, e poi, dopo centrifugazione, nel siero sull'analizzatore Aeroset, per ridurre le variabili analitiche alla sola matrice, ed abbiamo rilevato nella correlazione tra i dosaggi su sangue intero e su plasma un miglioramento del grado di associazione ($r=0,972$) ma non del grado di accordo con una pendenza di 0,81 ed un'intercetta di 28,2 che rappresenta verosimilmente la differenza imputabile alle diverse metodiche utilizzate in POCT ed in laboratorio. Per i parametri ematologici testati i valori sono ben confrontabili anche se l'ematocrito mostra un r piuttosto basso ed una Syx elevata nonostante un buon grado di accordo tra i metodi. In effetti la differente metodologia di determinazione dell'ematocrito introduce un errore sistematico costante di sottostima del POCT che in alcuni casi può impattare negativamente sulle scelte terapeutiche. L'errore è imputabile probabilmente alla differente procedura di determinazione del parametro, misurato direttamente su ABX e invece calcolato su Sysmex XE2100 e per l'impiego di calibratori differenti. Per l'emogasanalisi non è stato svolto alcun test di confronto in quanto anche in laboratorio si utilizza un sistema AVL come in POCT, così come per i marcatori cardiaci si è svolta solo una verifica della concordanza diagnostica dei dati in quanto in laboratorio si utilizza la troponina I ed in POCT la troponina T, concordanza che è risultata $>97\%$ con una discordanza sempre imputabile a troponina T negativa sul CARD in presenza di troponina I positiva in laboratorio. Va sottolineato che i cutoff sono molto diversi tra i due metodi (0,10 $\mu\text{g/L}$ per la T su CARD e 0,40 $\mu\text{g/L}$ per la I su Architect con il test di seconda generazione).

Una rete di POCT è un ambito dinamico in continua evoluzione, che richiede costanti revisioni ed aggiornamenti di protocolli tecnici e gestionali. Nell'immediato futuro abbiamo già disegnato alcune linee di intervento finalizzate al miglioramento quali l'introduzione del modulo di gestione automatica del CQI, Auto QC, sugli AVL, della loro sostituzione con il nuovo sistema disponibile, OMNI-S, evoluzione dell'OMNI-9 attualmente in uso, che riduce da 9 a 3 i reagenti installati a bordo e diminuisce significativamente i consumi delle soluzioni oltre a garantire un'autonomia operativa decisamente superiore, di valutare l'introduzione del controllo elettronico per il CARD per migliorare il controllo di processo

dei test eseguiti sul sistema.

CONCLUSIONI

La scelta del POCT per la gestione degli esami urgenti di ospedali che hanno esternalizzato completamente il SMeL appare, alla luce della nostra esperienza, praticabile a condizione di introdurre rigorose modalità gestionali, un assetto organizzativo chiaramente definito per compiti e responsabilità, di creare una condivisione molto ampia sul progetto con tutte le componenti coinvolte, in primo luogo i medici delle strutture interessate. Infatti le persone chiamate ad operare sul POCT a vario titolo sono l'elemento centrale del progetto ed oltre ad una formazione tecnica e pratica è necessario che colgano il significato profondamente innovativo e migliorativo, in termini di riduzione del TAT, della scelta POCT. Una rete informatica potente, veloce e funzionale è pre-requisito tecnologico indifferibile per la realizzazione del progetto in quanto il laboratorio centralizzato deve essere costantemente collegato con le postazioni dove opera il POCT per mantenere il governo clinico sulle analisi decentrate tramite il monitoraggio del CQI e la validazione delle analisi eseguite.

Dal punto di vista analitico i sistemi di POCT sono assolutamente affidabili anche se va sottolineato che esiste, per alcune determinazioni, quali ad esempio i test coagulometrici, un errore sistematico tra i sistemi di POCT e quelli di laboratorio, e che questo bias va conosciuto e considerato. In 14 mesi di attività i risultati più significativi rilevati sono la funzionalità dei sistemi utilizzati, l'efficacia del programma di CQI nel monitorare le prestazioni analitiche del POCT, la riduzione del TAT degli esami urgenti ma soprattutto la soddisfazione del personale medico per l'efficacia della soluzione POCT nella nostra realtà sanitaria.

BIBLIOGRAFIA

1. Handorf CR. Background: setting the stage for alternative-site laboratory testing. *Clin Lab Med* 1994;14:451-8.
2. Price CP. Point-of-care testing. *BMJ* 2001;322:1285-88.
3. Price CP. Medical and economic outcomes of point-of-care testing. *Clin Chem Lab Med* 2002;40:1415-21.
4. Kendall J, Reeves B, Clancy M. Point of care testing: randomised, controlled trial of clinical outcome. *BMJ* 1998;316:1052-7.
5. Scott MG. Faster is better-it's rarely that simple! *Clin Chem* 2000;46:441-2.
6. Drenck NE. Point-of-care testing in critical care medicine: the clinician view. *Clin Chim Acta* 2001;307:3-7.
7. Di Serio F, Antonelli G, Trerotoli P, Tampona M, Matarrese A et al. Appropriateness of point-of-care testing (POCT) in an emergency department. *Clin Chim Acta* 2003;333:185-9.
8. Hudson MP, Christenson RH, Newby LK, Kaplan AL, Ohman EM. Cardiac markers: point of care testing. *Clin Chim Acta* 1999;284:223-37.
9. Jones J. Challenges of the post connectivity era. *Clin Lab News* 2003;29:10-2.
10. Method Comparison and Bias Estimation Using Patient

- Samples. NCCLS procedure EP9-A2.
11. Franzini C. Confronto di metodi: accordo ed associazione tra i valori ottenuti con due metodi differenti. *Bioch Clin* 2003;27:200-4.
 12. Altman DG, Bland JM. Commentary on quantifying agreement between two methods of measurement. *Clin Chem* 2002; 48:801-2.
 13. Zaloga GP, Dudas L, Roberts P, Bortenschlager L, Black K et al. Near-patient blood gas and electrolyte analyses are accurate when performed by non-laboratory-trained individuals. *J Clin Monit* 1993;9:341-6.
 14. Taylor RP. Point-of-care testing in emergency department. In: Price CP, St John A, Hicks JM eds. *Point-of-care testing*. Washington: AACC Press, 2004: 227-38
 15. Freedman DB. Clinical governance: implications for point-of-care testing. *Ann Clin Biochem* 2002;39:421-3
 16. Kost GJ. Preventing medical errors in point-of-care testing: security, validation, safeguards and connectivity. *Arch Pathol Lab Med* 2001;125:1307-15
 17. Humbertson SK Management of a point-of-care program. Organization, quality assurance, and data management. *Clin Lab Med* 2001;21:255-68
 18. Gosselin R, Owings JT, White RH, Hutchinson R, Branch J et al. A comparison of point-of-care instruments designed for monitoring oral anticoagulation with standard laboratory methods. *Thromb Haemost* 2000;83:698-703
 19. Ignjatovic V, Barnes C, Newall F, Hamilton S, Burgess J et al. Point-of-care monitoring of oral anticoagulant therapy in children: comparison of CoaguChek Plus and Thrombotest methods with venous international normalised ratio. *Thromb Haemost* 2004;92:734-7.
 20. Shiach CR, Campbell B, Poller L, Keown M, Chauhan N. Reliability of point-of-care prothrombin time testing in a community clinic: a randomized crossover comparison with hospital laboratory testing *Br J Haematol* 2002;119:370-5.
 21. Choi TS, Greilich PE, Shi C, Wilson JS, Keller A et al. Point-of-care testing for prothrombin time, but not activated partial thromboplastin time, correlates with laboratory methods in patients receiving aprotinin or epsilon-aminocaproic acid before undergoing cardiac surgery. *Am J Clin Pathol*. 2002;117:74-8
 22. Kemme MJ, Faaij RA, Schoemaker RC, Kluff C, Meijer P et al. Disagreement between bedside and laboratory activated partial thromboplastin time and international normalized ratio for various novel anticoagulants. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2001;12:583-91
 23. Plesch W, Hill J, Kimpel P, Suchy A, Carr B et al. Comparison of INR results of the CoaguChek® S PT and CoaguChek® Pro PTN Test with International Reference Thromboplastins. *Ann Hematol* 2002;81(suppl 1):A65
 24. Van den Besselaar AM Accuracy, precision, and quality control for point-of-care testing of oral anticoagulation. *J Thromb Thrombolysis* 2001;12:35-40
 25. Morimatsu H, Rocktaschel L, Bellomo R, Uchino S, Goldsmith D et al. Comparison of point-of-care versus central laboratory measurement of electrolyte concentrations on calculations of anion gap and the strong ion difference. *Anesthesiology* 2003;98:1077-84