

Gli esami Urgenti nel consolidamento dei laboratori: analisi decentrate, “Point-of-Care and Near-Patient testing”

Mario Plebani

Dipartimento Strutturale Medicina di Laboratorio, Azienda Ospedaliera-Università di Padova

ABSTRACT

Urgent testing and laboratory consolidation: Extra-laboratory, Point-of-care and Near-Patient testing. Urgent tests requesting is variable across different institutions in the same country and at international level. The percentage of urgent testing has been found to be about 33% in Italy, but only some of these tests are really related to clinical needs. Various reports are available to document the growth of extra-laboratory testing, otherwise referred to as near patient, bedside or Point-of-Care testing (POCT). The key objective of extra-laboratory testing, particularly POCT, is to generate a result quickly so that appropriate treatment can be implemented rapidly, but few data are available to demonstrate an effective improvement in operational and clinical outcomes. This paper sets out the requirements for delivering an effective extra-laboratory testing by reviewing the data of the literature as well as the performance specifications for assuring quality and patient safety.

INTRODUZIONE

“Lungo il transito dell'apparente dualità”, come canta Franco Battiato, è l'incipit di questo lavoro sulla convivenza di due modelli organizzativi, opposti e diversi, dell'organizzazione dei laboratori clinici: il consolidamento sempre più spinto, a fronte dello sviluppo delle analisi decentrate. Come nella sfida fra Davide e Golia, risulta ancor oggi difficile pronosticare chi risulterà vincitore, anche perché è sempre più difficile definire cosa sia l'esame “urgente” in medicina di laboratorio, quale sia il reale tempo di risposta utile dal punto di vista clinico e, conseguentemente, come si possa assicurare un'informazione di laboratorio rapida ma altrettanto accurata ed affidabile. Di certo, da un lato gli sviluppi tecnologici permettono di abbattere le barriere di separazione fra esami in urgenza ed in elezione, dall'altro l'urgenza in medicina è molto più complessa di quanto si potesse ritenere, vista l'evoluzione della pratica clinica, la tipologia di situazioni che richiedono esami “urgenti” e che, ovviamente, non sono solo limitate ai pazienti che accedono al pronto soccorso ma, per esempio, a riacutizzazione/peggioramento di pazienti ospedalizzati, pratiche di espianto e trapianto d'organo, e monitoraggio di pazienti critici.

PREVALENZA ED INCIDENZA DELL'ESAME URGENTE

I dati disponibili dimostrano che gli esami “urgenti” rappresentano circa il 33% dell'attività dei laboratori clinici del Paese (1) e che vi è ampia eterogeneità del menù di esami disponibili con questa modalità operativa, ed assoluta carenza di armonizzazione fra laboratori operanti anche in realtà cliniche simili (2). In questo lavoro si cita anche un'esperienza spagnola che dimostra ampia dispersione nei laboratori di quel Paese non solo della percentuale di esami urgenti in rapporto a quelli in elezione, ma anche della loro tipologia (3). Appare evidente dall'analisi di questi dati che “l'esame urgente” è in realtà una combinazione di urgenza clinica reale ed urgenza organizzativa, legata a problemi strutturali di alcune istituzioni o inosservanza di procedure operative (ad esempio, dimenticanza nella richiesta di esami in elezione e successiva richiesta in urgenza per tamponare la situazione). Peraltro, le motivazioni e la tipologia di esami realmente urgenti trova scarsa attenzione nella letteratura scientifica. Tuttavia, nei pazienti con accesso al pronto soccorso per problematiche internistiche, a dispetto della diversità della presentazione clinica, si è visto che il 90% per ricevere una diagnosi corretta necessita di esami di

Corrispondenza a: Mario Plebani, Dipartimento Strutturale Medicina di Laboratorio, Azienda Ospedaliera Università di Padova
Via Giustiniani, 2 - 35128 Padova. Tel 0498212792; E-mail: mario.plebani@unipd.it

Ricevuto: 15.10.2018

Revisionato: 26.10.2018

Accettato: 30.10.2018

Publicato on-line: 14.03.2019

DOI: 10.19186/BC_2019.011

laboratorio di base assieme ad anamnesi ed esame obiettivo (4). Questo approccio consentiva a tre pazienti su quattro (347 su 442 ammissioni consecutive) di ricevere una diagnosi corretta, mentre nei casi residui erano necessarie altre indagini diagnostiche (*imaging*) ed esami di laboratorio più complessi (ad esempio troponina cardiaca). Un altro lavoro, che prende in esame gli esami urgenti più frequentemente oggetto di determinazione in *Point-of-Care testing* (POCT) in tre ospedali metropolitani australiani, evidenzia la prevalenza di richieste, in aggiunta al glucosio, ed in ordine decrescente, di emogasanalisi, emoglobina glicata (HbA1c), troponina, tempo di coagulazione attivato e chetoni (5). In contesti più ampi, ed in particolare nella medicina praticata nei Paesi a basso- e medio-sviluppo, l'urgenza intesa come introduzione di POCT è vista come strumento utile per aumentare l'accesso alla diagnostica di diabete, anemia, gravidanza, HIV, e malaria, in realtà nelle quali non vi è disponibilità di strutture di laboratorio clinico tradizionale per carenza di infrastrutture, tecnici qualificati, e fornitura stabile di elettricità (6). In sintesi, non vi è armonizzazione né consenso su quale sia l'esame di laboratorio "urgente"; solo per pochissimi parametri vi è un' indicazione del tempo di risposta clinicamente utile, e

pochissimi, oltre che dati, sono i lavori scientifici pubblicati (7). Uno degli studi fondamentali su questo tema, oltre a mettere in evidenza quanto già ricordato, sottolinea il disallineamento fra i tempi di risposta che i laboratoristi ritengono validi e le aspettative dei clinici, che sono sempre e fortemente superiori (8). In questo lavoro, i coniugi Howanitz mettono in evidenza che la tempestività di risposta è un progetto strategico che non si esaurisce nella fase analitica e nello sviluppo di strumentazione che consenta di abbreviare il tempo di risposta (TAT) analitico, ma deve estendersi alle fasi pre- e post-analitiche.

ANALISI DECENTRATE

La necessità di erogare esami di laboratorio al di fuori del laboratorio centralizzato è andata via via aumentando sia per le modifiche del sistema sanitario, ma soprattutto per il riconoscimento dell'esigenza di un modello di medicina meno frammentato e più centrato sul paziente e sui bisogni di salute. In molte situazioni, e non solo nell'urgenza clinica, l'erogazione di servizi di laboratorio tradizionale spesso sconnessa dai percorsi di diagnosi e cura del paziente, ed isolata dal contesto clinico, ha posto le basi per la proposta di analisi da

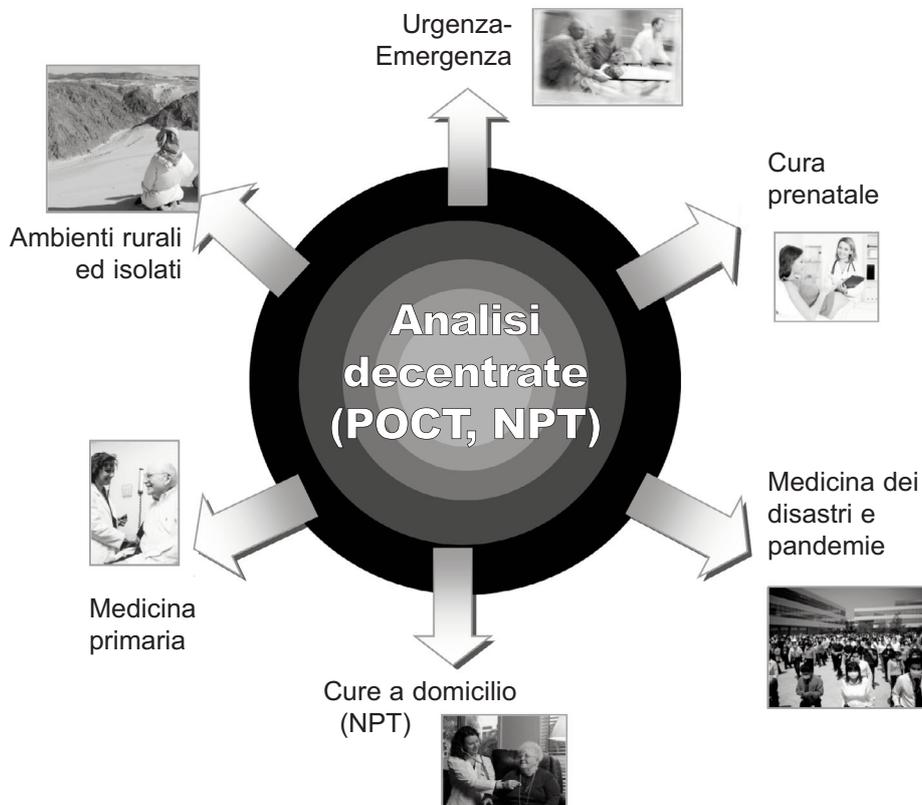


Figura 1
 Principali ambiti di utilizzo delle analisi decentrate.
 POCT, point of care testing; NPT, near patient testing

effettuare al letto o comunque vicino al paziente (*near patient testing*) (9). Il prototipo di questa tipologia di esami, è certamente la determinazione del glucosio nel caso del diabete, ma può essere ampliato a tutte le malattie croniche che richiedono frequenti accessi all'esame di laboratorio. Ed infatti, il secondo grande esempio è la determinazione del tempo di protrombina (INR) nel paziente che assume anticoagulanti. Nel 2010, il mercato globale per POCT era arrivato a 13,4 miliardi di dollari con una crescita proiettata al 2016 fino a 16,5 miliardi, grazie soprattutto alle richieste di glucosio, emogasanalisi e HbA1c, ma con ampie differenze geografiche (10). Nei Paesi europei, il POCT viene utilizzato in modo prevalente e superiore agli USA in ambito ospedaliero, mentre in quest'ultimo Paese permane la tradizione di esami fatti negli ambulatori del medico. In Australia, sebbene l'approccio al POCT sia stato abbastanza cauto, si è dimostrato un'eccellente soluzione per rispondere ai bisogni dei pazienti che vivono in aree rurali e isolate, e questa utilizzazione può essere proposta in altre situazioni simili.

La Figura 1 mostra i principali ambiti di utilizzo delle analisi decentrate, mentre la Tabella 1 evidenzia i vantaggi potenziali delle analisi decentrate.

Le previsioni sono di un ulteriore sviluppo delle analisi decentrate e al di fuori dei laboratori convenzionali sia per la necessità di erogare un servizio in prossimità del paziente, sia per l'enorme evoluzione e sofisticazione degli strumenti e delle tecnologie, e sia infine per il progressivo fenomeno del consolidamento dei laboratori clinici che ha assunto in alcune realtà dimensioni e significati tali da rendere indispensabile un vero e proprio mercato parallelo delle analisi urgenti. La creazione di mega-laboratori che raccolgono campioni provenienti non solo da ambiti ambulatoriali estesi, ma anche da vari ospedali, rende indispensabile trattenere all'interno degli stessi, visto che ormai sono dedicati quasi totalmente alla cura dell'acuto, esami da erogare con risposta immediata o comunque molto rapida. Tutto

questo anche se ormai le tecnologie utilizzate nei laboratori clinici ospedalieri possono, con ridotto numero di personale e piena utilizzazione delle potenzialità, aggiungere agli esami urgenti anche quelli in elezione con sicuri risparmi per il sistema nel suo complesso (11).

Ed i risultati?

Dopo circa 20 anni di ricerche in risposta alla domanda se il POCT, oltre alla riduzione del TAT, determini migliori esiti, la risposta di un Editoriale molto interessante è inequivocabilmente "dipende" (12). Dipende dal misurando (analita), dal sistema diagnostico, dalle motivazioni della richiesta e dal contesto nel quale viene utilizzato il POCT. Nella medicina primaria, vi sono esperienze positive di utilizzo del POCT per esami di biochimica clinica di base, HbA1c, e pannello lipidico, che hanno dimostrato miglioramenti in vari aspetti sia organizzativi che clinici, ed in particolare una riduzione di secondi accessi dovuti a risultati di laboratorio non normali (13). Nell'emergenza, ed in particolare in dipartimenti di emergenza sovraffollati, il ricorso al POCT ha dimostrato di essere uno strumento idoneo a minimizzare il tempo di inizio della terapia (*time-to-treatment*) e migliorare gli esiti clinici, ma solo se introdotto modificando i flussi operativi, la logistica e l'organizzazione complessiva (14). Tuttavia, gli esiti attesi in termine di riduzione delle attese in pronto soccorso, delle durate di degenza, e ancor più degli esiti di salute (mortalità e morbilità) non sono dimostrati con sicurezza in molti studi pubblicati e spesso sono contraddittori (15, 16).

Assicurare la qualità nelle analisi decentrate

Assicurare qualità nelle analisi decentrate, anche a fronte dello straordinario sviluppo tecnologico e di connettività delle strumentazioni e dei sistemi diagnostici decentrati, può sembrare una "*mission impossible*". In

Tabella 1

Potenziali vantaggi delle analisi decentrate

Esiti	Esempi
Processo decisionale-clinico più rapido	Intossicazione acuta da farmaci/droghe, dolore toracico, sepsi
Inizio più rapido delle terapie	Intossicazione acuta da farmaci/droghe, sepsi
Miglior aderenza alla terapia	Diabete
Ridotta incidenza di complicanze	Diabete, sepsi
Ottimizzazione della terapia (più rapida)	Pazienti anticoagulati
Ridotti tempi di ricovero/riammissione	Parotidectomia, scompenso cardiaco
Riduzione errori pre- e post-analitici	Identificazione del campione, refertazione
Soddisfazione del paziente	Percorsi snelli, ridotto accesso all'ospedale

Tabella 2*Assicurazione di qualità delle analisi decentrate*

Condizioni favorevoli all'errore	Possibili soluzioni
Scarsa competenza degli operatori	Formazione
Non aderenza alle procedure operative	Formazione/accreditamento
Mancato controllo funzionalità strumenti	Controllo in remoto da parte del personale di laboratorio
Risultati non affidabili	Controllo di qualità
Disponibilità immediata dei risultati	Validazione
Utilizzo immediato dei risultati	Educazione dei clinici sui limiti delle tecnologie

realtà, l'assicurazione di qualità di questa tipologia di esami di laboratorio è tanto più necessaria anche rispetto alle tradizionali analisi erogate dai laboratori tradizionali ed in elezione, per una serie di motivazioni che appaiono nella Tabella 2. In un lavoro che ha fatto storia, già nel 2005 Meier e Jones avevano descritto i principali rischi delle analisi eseguite in POCT, distinguendo le possibili fonti di errore dai fattori di amplificazione. Le principali fonti di errore, che derivano da esperienze concrete e lavori della letteratura, sono risultate l'incompetenza degli operatori, la mancata aderenza alle procedure operative e l'utilizzo non controllato di strumentazioni e reagenti. Altrettanto importanti sono, però, i fattori di amplificazione, e cioè una scarsa regolamentazione, la disponibilità immediata di risultati che vengono utilizzati per altrettante immediate decisioni terapeutiche (17). Le soluzioni ipotizzate dagli autori spaziano dalla richiesta di maggior regolamentazione di queste analisi, necessità di formazione degli operatori, controllo della funzionalità dei sistemi diagnostici e monitoraggio delle richieste, dell'identificazione del paziente e dell'integrità dei campioni e dei referti. Un lavoro successivo, analizzando tutte le fasi dell'esame decentrato ha messo in evidenza che la loro introduzione, se non all'interno di una strategia accurata, non è in grado di ridurre il rischio di errore se non in poche fasi dell'esame ed anzi può aumentare i rischi per il paziente in molte altre fasi (18). Le soluzioni proposte sono molteplici. Sicuramente, si è dimostrato che la formazione gioca un ruolo fondamentale. Anche nell'autocontrollo del paziente diabetico con la determinazione a domicilio della glicemia, si è osservato un miglioramento significativo solo nel caso in cui i pazienti avessero ricevuto una formazione da parte di personale del laboratorio (19). Dal punto di vista prettamente analitico, si è precisato che le caratteristiche di prestazione delle analisi decentrate dovrebbero essere le stesse delle analisi erogate dai laboratori tradizionali (20). Tuttavia, questa affermazione è stata rivista introducendo un concetto fondamentale, ossia che le prestazioni analitiche devono essere tarate rispetto all'obiettivo clinico. Ciò significa, ad esempio, che nel caso di una richiesta di glicemia a

scopo diagnostico, le prestazioni analitiche sono molto più rigide e ristrette rispetto al caso in cui la richiesta dello stesso esame avvenga con l'obiettivo del monitoraggio della malattia e della terapia associata (21). Anche in questo caso, quindi, il richiamo è al ciclo dell'esame di laboratorio, alla motivazione della richiesta e quindi della gestione del risultato a fini diagnostico-terapeutici.

Di certo, per una serie di analisi decentrate, specie in POCT, è ormai dimostrato che la qualità analitica è assolutamente rispettosa delle specifiche di qualità stabilite in base agli esiti attesi o alla variabilità biologica. Ad esempio, non solo per l'emogasanalisi tradizionale, ma anche per la determinazione della ionemia con strumenti POCT, i risultati analitici sono sicuramente accurati ed affidabili, ed in alcune situazioni, ad esempio per la potassiemia, riducono il rischio di errore da interferenze e problematiche di matrice del campione, che sono presenti nei metodi adottati in alcuni analizzatori (22, 23). È altrettanto vero che altri lavori della letteratura mettono in evidenza che in alcuni sistemi POCT i risultati anche per questi analiti semplici non correlano con quelli del laboratorio tradizionale e sottolineano come il contesto nel quale vengono utilizzati, e le procedure operative pre- ed intra-analitiche, possano generare risultati molto diversi anche con lo stesso sistema (24, 25). Per altri misurandi ed in particolare nel caso di un biomarcatore assai critico ed essenziale per la diagnosi e la cura delle sindrome coronarica acuta, e cioè la troponina cardiaca, finora non esiste un metodo POCT con caratteristiche di prestazione analitica paragonabile a quello dei metodi ad elevata sensibilità (26). Solo recentemente è stato pubblicato un lavoro nel quale si dimostra che un nuovo sistema POCT presenta caratteristiche di prestazione correlate con i metodi ad elevata sensibilità (27).

CONCLUSIONI

Vi è sicura evidenza che le analisi decentrate ed eseguibili vicino al paziente rispondano ai bisogni clinici e ad una cura più centrata sul paziente. Vi è altrettanta evidenza che le analisi decentrate non siano sostitutive

ma semmai integrative rispetto ai servizi di laboratorio tradizionali. E vi è altrettanta evidenza che spesso le analisi decentrate siano state introdotte, specie nel caso di POCT, per pressioni delle Aziende della diagnostica *in vitro*, disfunzioni organizzative dei laboratori tradizionali ed altri fattori, più che per reali bisogni clinici. Di certo, anche se gli sviluppi tecnologici in termini di affidabilità analitica, connettività con i sistemi informatici di laboratorio (LIS) e di ospedale siano sempre più evidenti, il rischio di errore è elevato per problemi legati alla scarsa preparazione degli operatori, per la mancanza di barriere fra disponibilità del risultato ed azione clinica, per insufficienti procedure di controllo ed assicurazione di qualità. Un'ulteriore evidenza della necessità di una *governance* da parte dei professionisti del laboratorio clinico è data dai risultati di un lavoro condotto in una serie di farmacie che adottano strumenti per analisi decentrate e nel quale si evince che, a fronte di risultati analitici abbastanza accurati, sono presenti importanti e significative problematiche nelle fasi pre- e post-analitica (28). SIBioC ha già da tempo pubblicato raccomandazioni per la implementazione e gestione delle analisi in POCT (29), ma sono necessari ulteriori studi e lavori per rivisitare l'argomento ed aggiornare le raccomandazioni alla luce dei progressi tecnologici, dell'evoluzione dell'organizzazione dei sistemi sanitari e delle esigenze cliniche. Il messaggio fondamentale è che la riduzione del tempo di risposta, che le analisi decentrate possono garantire, non deve compromettere la qualità dell'informazione e la sicurezza per il paziente. La letteratura corrente, ed in particolare l'enfasi sulla necessità di ridurre l'errore diagnostico, ribadisce la necessità che l'analisi di laboratorio sia un momento essenziale, ma valido solo se integrato ed inserito nei percorsi diagnostico-terapeutici e che i professionisti del laboratorio clinico devono essere parte del team diagnostico (30). Di certo, l'organizzazione dei laboratori clinici va rivista alla luce della provata evidenza che bisogna passare da modelli basati su volumi, produttività, diminuzione del costo per esame e rapidità di risposta ad una gestione che valorizzi l'efficacia, il valore dell'analisi di laboratorio nel contesto dei percorsi diagnostico-terapeutici, la qualità, la capacità di migliorare gli esiti clinici e la sicurezza per il paziente (31).

CONFLITTO DI INTERESSI

Nessuno.

BIBLIOGRAFIA

- Lippi G, Mattiuzzi C, Plebani M. Stat testing utilization in clinical laboratories. National survey of Italian Society of Clinical Biochemistry and Molecular Biology (SIBioC). *Clin Chem Lab Med* 2014;52:e79-84.
- Lippi G, Panteghini M, Bernardini S, et al. Laboratory testing in the emergency department: an Italian Society of Clinical Biochemistry and Clinical Molecular Biology (SIBioC) and Academy of Emergency Medicine and Care (AcEMC) consensus report. *Clin Chem Lab Med* 2018;56:1655-9.
- Salinas M, Lòpez-Garrigòs M, Uris J. Differences in laboratory requesting patterns in emergency departments in. *Ann Clin Biochem* 2013;50:353-9.
- Paley L, Zornitzki T, Cohen J. Utility of clinical examination in the diagnosis of emergency department patients admitted to the department of medicine of an academic hospital. *Arch Intern Med* 2011;171:1394-6.
- Sharp L, Farrance I, Greaves RF. The application of glucose point of care testing in three metropolitan hospitals. *Pathology* 2016;48:51-9.
- Jani IV, Peter TF. How point-of-care testing could drive innovation in global health. *N Engl J Med* 2013;368:2319-24.
- Steindel SJ. Timeliness of clinical laboratory tests. *Arch Pathol Lab Med* 1995;119:918-923.
- Howanitz JH, Howanitz PJ. Laboratory results. Timeliness as a quality attribute and strategy. *Am J Clin Pathol* 2001;116:311-5.
- St John A, Price CP. Existing and emerging technologies for Point-of-Care Testing. *Clin Biochem Rev* 2014;35:155-67.
- Abel G. Current status and future prospects of point-of-care testing around the globe. *Expert Rev Mol Diagn* 2015;15:853-5.
- Plebani M, Lippi G. Is laboratory medicine a dying profession? Blessed are those who have not seen and yet have believed. *Clin Biochem* 2010;43:939-41.
- Rainey PM, Ulibarri M. Point-of-care testing. Is faster better? *Am J Clin Pathol* 2014;142:582-3.
- Crocker JB, Lee-Lewandrowski E, Lewandrowski N. Implementation of point-of-care testing in an ambulatory practice of an academic medical center. *Am J Clin Pathol* 2014;142:640-6.
- Rooney KD, Schilling UM. Point-of-care testing in the overcrowded emergency department--can it make a difference? *Crit Care* 2014;18:692.
- Kendall J, Reeves B, Clancy M. Point of care testing: randomised controlled trial of clinical outcome. *BMJ* 1998;316:1052-7.
- Pecoraro V, Germagnoli L, Banfi G. Point-of-care testing: where is the evidence? A systematic survey. *Clin Chem Lab Med* 2014;52:313-24.
- Meier FA, Jones BA. Point-of-care testing error: sources and amplifiers, taxonomy, prevention strategies, and detection monitors. *Arch Pathol Lab Med* 2005;129:1262-7.
- Plebani M. Does POCT reduce the risk of error in laboratory testing? *Clin Chim Acta* 2009;404:59-64.
- Kristensen GB, Nerhus K, Thue G, et al. Standardized evaluation of instruments for self-monitoring of blood glucose by patients and a technologist. *Clin Chem* 2004;50:1068-71.
- Fraser CG. Optimal analytical performance for point of care testing. *Clin Chim Acta* 2001;307:37-43.
- Plebani M. Quality specifications: self pleasure for clinical laboratories or added value for patient management? *Clin Chem Lab Med* 2007;45:462-6.
- Hawkins RC. Poor knowledge and faulty thinking regarding hemolysis and potassium elevation. *Clin Chem Lab Med* 2005;43:216-20.
- Cikgoz SB, Genc AB, Sipahi S, et al. Agreement of serum potassium measured by blood gas and biochemistry analyzer in patients with moderate to severe hyperkalemia. *Am J Emerg Med* 2016;34:794-7.
- Gavala A, Myrianthefs P. Comparison of point-of-care versus central laboratory measurement of hematocrit, hemoglobin, and electrolyte concentrations. *Heart Lung* 2017; 46:246-50.

25. Auvet A, Espitalier F, Grammatico-Guillon L, et al. Preanalytical conditions of point-of-care testing in the intensive care unit are decisive for analysis reliability. *Ann Intensive Care* 2016;6:57.
26. Palamalai V, Murakami MM, Apple FS. Diagnostic performance of four point of care cardiac troponin I assays to rule in and rule out acute myocardial infarction. *Clin Biochem* 2013;46:1631-5
27. Venge P, van Lippen L, Blaschke S, et al. Equal clinical performance of a novel point-of-care cardiac troponin I (cTnI) assay with a commonly used high-sensitivity cTnI assay. *Clin Chim Acta* 2017;469:119-25.
28. Zaninotto M, Miolo G, Guiotto A, et al. Quality performance of laboratory testing in pharmacies: a collaborative evaluation. *Clin Chem Lab Med* 2016 ;54:1745-51.
29. Di Serio F, Trenti T, Carraro P. Gruppo di Studio SIBioC "Point-of-care testing" Raccomandazioni per l'implementazione e la gestione del "point-of-care testing" (POCT). *Biochim Clin* 2011;35:242-52.
30. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. *Improving Diagnosis in Health Care*. Washington, DC: The National Academies Press, 2015.
31. Plebani M. Laboratorio Clinico: non sempre più grande è migliore. *Biochim Clin* 2018 doi 10.19186/BC_2018.063