

## Principi per l'implementazione e la gestione del point-of-care-testing (POCT): indicazioni essenziali

Erica Rampoldi<sup>1</sup>, Giovanna Patrucco<sup>2</sup>, Marco Casati<sup>3</sup>, Benedetto Morelli<sup>4</sup>, Paolo Carraro<sup>5</sup> per il Gruppo di Studio Point of Care Testing (POCT)

<sup>1</sup>ASST OVEST MILANESE, Unità Operativa Complessa Medicina di Laboratorio, Ospedale di Legnano

<sup>2</sup>Direttivo SIBioC Piemonte, Gruppo di Studio POCT

<sup>3</sup>ASST Monza, Laboratorio Analisi Chimico Cliniche, Ospedale San Gerardo

<sup>4</sup>Synlab, Castenedolo, Brescia

<sup>5</sup>AULSS3-Veneto, Unità Operativa Complessa Medicina di Laboratorio

### ABSTRACT

#### Implementation and management of the point-of-care testing (POCT): essential indications.

In recent years, the field of medicine has considerably changed; an important, widespread trend is the reorganization of medical laboratories. These facilities made an effort to improve their efficiency through a process of consolidation and decentralization. In this context, Point-of-Care Testing (POCT) devices offer numerous advantages, but also pose a clinical risk, particularly in Italy, which is limited by its varied, often inadequate, regional regulations. Some examples are reported, representing scenarios of frequent or bothersome POCT use. This document outlines the SIBioC Working Group recommendations for the safe use of POCT instruments. It defines how these have been updated to the state of technologies and medical requirements. Particular attention has been paid to clinical governance, connectivity, the role of the laboratory director and staff, quality control, education, risk management and the role of the *in vitro* diagnostic companies. Most of the Italian medical practice is based on hospital experience, but the recent pandemic outbreak of SARS-CoV-2 forces us to re-think about the use of POCT in settings that are outside of the hospital such as local clinics, nursing homes and primary care facilities. These facilities will be the next important field of application for those indispensable tools. Networks of instruments, professionals and competence should be carefully tailored to meet local needs and specific clinical settings.

**Parole chiave:** raccomandazioni, near-patient-testing, medicina territoriale

### PREMESSA

Nel 2011 è stato pubblicato su *Biochimica Clinica* un contributo del Gruppo di Studio (GdS) Point of Care Testing (POCT) "Raccomandazioni per l'implementazione e la gestione del POCT" (1) Il documento ha dato origine ad un proficuo confronto su questo tema, promuovendo scambi di idee e di esperienze. A distanza di dieci anni, i rapidi cambiamenti della tecnologia e le nuove necessità della Medicina, rendono indispensabile un

aggiornamento. Questo nuovo Documento fornisce in particolare indicazioni attuali, su Connettività, Formazione, Gestione del Rischio Clinico, che sono aspetti essenziali per un approccio globale alla gestione della rete dei POCT. Queste indicazioni riflettono l'influsso della tradizionale "Governance"\* ospedaliera dei POCT che rappresenta, ad oggi la quasi totalità dell'esperienza italiana documentata.

Buona parte delle indicazioni riportate sono applicabili a svariati contesti sanitari dove occorrono

\*Si è utilizzato il termine "Governance" e non "Gouvernement" in quanto il secondo termine è più rivolto ad aspetti di gerarchia ed amministrazione, mentre "governance" include il concetto di partecipazione attiva indispensabile alla gestione dei POCT. Il termine inglese è stato preferito al termine italiano "governo clinico" poiché il termine anglosassone è più significativo e di uso internazionale.

Corrispondenza a: Erica Rampoldi, Coordinatrice del Gruppo di studio POCT, Delegato Regionale per la Regione Lombardia.  
Tel 0039-348-3942360, E-mail erampoldi@gmail.com

Ricevuto: 02.04.2021

Revisionato: 14.04.2021

Accettato: 19.04.2021

Pubblicato on-line: 07.05.2021

DOI: 10.19186/BC\_2021.032

risultati immediati; questi nuovi contesti saranno la grande area di espansione dei POCT. Sempre più ambiti di diagnostica di laboratorio sono gestiti con questa tecnologia; entrare nel merito di tutti è impossibile, saranno illustrati alcuni esempi particolarmente attuali, lasciando agli esperti di settore ogni ulteriore aggiornamento specifico. L'attuale crisi pandemica da SARS-CoV-2 rende ancor più necessaria una riflessione sull'utilizzo di sistemi POCT in ambito territoriale.

## INTRODUZIONE

La crescente necessità di ottenere informazioni diagnostiche precoci e rapide, assieme al monitoraggio continuo dello stato di salute del paziente in diversi ambiti di cura (case della salute, cure a domicilio, ospedali di comunità, ambulatori medici, mezzi di trasporto sanitario, dipartimenti di urgenza emergenza, reparti ospedalieri, terapie intensive, farmacie, siti di screening pubblici) impone lo sviluppo di tecnologie diagnostiche, che possano supportare tale esigenza al di fuori del laboratorio e vicino al sito di cura del paziente. In tal senso il POCT rappresenta una tecnologia consolidata ed in continuo e rapido sviluppo con importanti prospettive. Il mercato della diagnostica prevede infatti una cospicua e continua crescita dei sistemi POCT nei prossimi anni, come evidenziato da differenti agenzie internazionali di ricerche di mercato (2-4). Infine, tecnologie emergenti stanno determinando una nuova accelerazione nel monitoraggio dei parametri vitali biochimici al punto da discutere di "next-generation POCT devices" come descritto in recenti pubblicazioni (5-6). Al rapido sviluppo tecnologico non ha corrisposto un adeguato e coerente processo di regolamentazione sull'utilizzo dei sistemi POCT, anche se sono state pubblicate Raccomandazioni e Linee Guida a livello nazionale (6,7), europeo (8-12), internazionale (13-18) ed è stata emanata la norma ISO 22870 specifica per l'ambito del POCT (19). Tale norma è destinata, in un prossimo futuro, a fondersi con la ISO 15189 (20), così da disporre di un'unica direttiva compatta e congruente. In ambito italiano, i riferimenti normativi sul POCT sono molto variegati e spesso conseguenti alla eterogeneità dei Servizi Sanitari Regionali, come è stato evidenziato recentemente (21).

## SCOPO DEL DOCUMENTO

Nel Documento vengono definiti i principi per l'implementazione di una gestione dei POCT che possa assicurare risultati affidabili e promuovere una armonizzata gestione fra i diversi contesti. In particolare, sono stati approfonditi i seguenti ambiti:

- fornire una guida pratica all'implementazione dei sistemi POCT con garanzia di una diagnostica tempestiva che garantisca sicurezza e qualità;
- indicare un modello gestionale organizzativo integrato per supportare non solo i professionisti di laboratorio, ma anche altre figure coinvolte nell'utilizzo dei POCT;

- informare e formare gli utilizzatori sugli aspetti più recenti relativi agli avanzamenti tecnologici in continua evoluzione.

L'implementazione dei sistemi presenta aspetti differenti, in base alle varie situazioni d'uso e al personale che esegue l'esame; i POCT si prestano ad utilizzazioni sia in campo strettamente clinico (ospedali, ambulatori, centri medici polispecialistici, laboratori finalizzati ad esami specialistici), sia in ambiti dove vi sia richiesta di diagnostica delocalizzata, quali: domicilio dei pazienti, case della salute e farmacie centri di riabilitazione, centri sportivi, servizi di pubblica utilità (screening di popolazione).

Le raccomandazioni riportate forniscono indicazioni essenziali e pratiche da utilizzare nell'ambito delle organizzazioni ospedaliere. Ciononostante dovrebbero essere fortemente prese in considerazione per strutturare la governance dei POCT dislocati in ambito extra-ospedaliero. Non si applicano ai sistemi di registrazione quali, ad esempio, saturimetri in continuo e sensori per monitoraggio costante della glicemia.

## SPECIFICHE PER LA GESTIONE DEI POCT

A causa delle potenziali gravi conseguenze derivanti dall'uso di risultati inaffidabili degli esami di laboratorio, è fondamentale definire alcune specifiche essenziali che assicurino il controllo dell'intero processo d'esame e il rilascio di risultati di alta qualità (18).

### Selezione dei dispositivi POCT

Per una scelta adeguata del sistema occorre:

- definire gli obiettivi clinico-assistenziali che ci si prefigge di raggiungere: diagnosi, screening, monitoraggio, tempo di risposta (TAT) richiesto, prestazioni analitiche, necessità di stoccaggio del materiale in magazzino refrigerato o a temperatura ambiente, smaltimento rifiuti;
- stabilire le necessità di personale e conoscerne il grado di formazione;
- effettuare una verifica della strumentazione eventualmente già esistente e mapparne la distribuzione, componendo una tabella con localizzazione e pannello degli analiti eseguiti da ogni strumento;
- effettuare una verifica della rete informatica e dei software gestionali esistenti;
- effettuare (insieme ai Servizi di Ingegneria clinica, ove presenti) una verifica delle necessità di installazione (sistema elettrico, connettività, e così via);
- quantificare il possibile carico di lavoro;
- stimare l'impatto economico.

### Responsabilità

L'uso appropriato dei POCT deve essere considerato da una prospettiva di governance e deve prevedere valutazioni in termini di efficacia clinica, programmi di

gestione del rischio e di formazione continua degli operatori e processi di audit. Il Laboratorio dovrebbe avere la piena responsabilità del POCT al fine di garantire una governance che assicuri l'affidabilità dei risultati, nello spazio e nel tempo. La costituzione di un comitato multidisciplinare locale facilita la progettazione e la pianificazione di tutte le attività, facendo emergere le necessità dei vari gruppi e raccogliendo proposte, indicazioni correttive e possibili soluzioni. Poiché i contesti operativi e le diverse realtà delle organizzazioni sanitarie non permettono di definire un singolo modello, di seguito è proposta una guida adattabile alle specifiche realtà.

#### *Composizione del Comitato multidisciplinare*

- Il Comitato Multidisciplinare dovrebbe includere:
- direttore del laboratorio (o suo delegato);
  - dirigente di laboratorio (coordinatore POCT con funzioni di POCT Manager di laboratorio);
  - direttore sanitario (o suo delegato);
  - direttore di farmacia (o suo delegato);
  - tecnico di laboratorio (coordinatore POCT);
  - consulente infermiere;
  - consulente clinico referente di Unità Operativa;
  - responsabile servizio di ingegneria clinica (o suo delegato);
  - responsabile dei sistemi informativi (o suo delegato)
  - rappresentante dell'ufficio tecnico per gli aspetti impiantistici

#### *Attività del Comitato multidisciplinare*

- Le attività a cui è chiamato il comitato dovrebbero:
- stabilire l'appropriatezza dell'utilizzo del POCT nel contesto richiesto;
  - stabilire che l'utilizzo del POCT non sia vicariante di carenze organizzative;
  - individuare i clinici, gli infermieri referenti, i tecnici di laboratorio e il personale autorizzato all'esecuzione delle analisi per ogni sito del POCT;
  - definire le procedure per l'acquisizione delle tecnologie;
  - definire le procedure per la connessione telematica dei POCT al laboratorio di riferimento;
  - istituire un registro dei sistemi POCT acquisiti;
  - eseguire la mappatura delle localizzazioni degli strumenti in uso;
  - stabilire i criteri e le procedure per gestire il rischio;
  - garantire il rispetto dei requisiti normativi.

I contesti in cui i POCT sono collocati, possono essere molto diversi fra loro; è pertanto impossibile proporre un unico modello di gestione. Il ruolo del Comitato multidisciplinare è fondamentale nell'effettuare una scrupolosa valutazione della realtà locale ed operare la giusta scelta per la gestione dei POCT, al fine di rendere efficace il loro uso. Florkowski et al. (22) presentano una tabella riassuntiva con relativa trattazione che ben evidenziano le aree in cui è stata indagata l'utilità dei POCT.

Le analisi in POCT devono essere eseguite sotto la responsabilità del Direttore del Servizio di Medicina di Laboratorio, che dovrebbe definire le modalità d'uso, le procedure per la verifica di qualità e la formazione degli operatori (23). Le figure coinvolte per la gestione sono:

- direttore del Servizio di Medicina di Laboratorio;
- POCT Manager in Laboratorio;
- coordinatore POCT in laboratorio;
- POCT Manager nelle strutture delocalizzate;
- operatori abilitati all'utilizzo
- ingegneria clinica

Devono essere a disposizione degli operatori, i riferimenti di tutte le persone interessate alla gestione dei POCT come proposto, a titolo di esempio, nella Tabella 1.

#### *Alcune attività specifiche*

##### *Direttore del Servizio di Medicina di Laboratorio:*

- è garante della politica e degli obiettivi del sistema di gestione della qualità per i POCT;
- è garante dell'applicazione delle norme di sicurezza;
- definisce i criteri per la scelta dei sistemi POCT e gli esami relativi;
- predispone i capitolati;
- nomina il POCT Manager (dirigente del Laboratorio).

##### *POCT Manager in laboratorio:*

- collabora alla stesura dei capitolati ed alla scelta dei sistemi;
- organizza la formazione;
- definisce le specifiche per garantire la tracciabilità degli operatori (ad esempio scelta della tipologia di "identificativo" per gli operatori);
- definisce le specifiche per garantire la tracciabilità dei risultati;
- nomina, di concerto col Direttore del Servizio di Medicina di Laboratorio, i referenti tecnici ed infermieristici;
- pianifica le procedure per la gestione del CQI (frequenza e tipologia) e la partecipazione ai Programmi di VEQ;
- verifica i risultati del CQI e della VEQ;
- predispone ed aggiorna i documenti per la gestione POCT (ad esempio istruzioni operative, procedure, mappe degli strumenti, elenco reparti, referenti, ecc.);
- definisce le modalità di segnalazione di incidenti avversi e delle (NC);
- stabilisce efficaci relazioni interpersonali.

*Coordinatore Tecnico di laboratorio.* La presenza periodica di personale di Laboratorio nelle sedi dove sistemi POCT sono installati (strutture delocalizzate), trasmette a chi esegue le analisi maggior sicurezza operativa e mantiene un rapporto continuativo con la Medicina di Laboratorio.

Il Coordinatore tecnico:

- opera in stretta collaborazione con il POCT Manager

**Tabella 1***Esempio di scheda contenente i nominativi e contatti del personale di riferimento per i POCT*

REPARTO OSPEDALIERO						
NOME	QUALIFICA	MATRICOLA	Tel. LAVORO	CELLULARE	E-MAIL	SOCIAL ACCOUNT twitter/instagram
.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
CASA DI CURA						
NOME	QUALIFICA	MATRICOLA	Tel. LAVORO	CELLULARE	E-MAIL	SOCIAL ACCOUNT twitter/instagram
.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
TERRITORIO						
NOME	QUALIFICA	MATRICOLA	Tel. LAVORO	CELLULARE	E-MAIL	SOCIAL ACCOUNT twitter/instagram
.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....

e con i coordinatori POCT delle strutture delocalizzate delle diverse Unità Operative;

- ha competenza per la manutenzione ordinaria e straordinaria degli strumenti, essenziale per l'uso sicuro ed efficace dei dispositivi POCT;
- verifica che la manutenzione preventiva sia eseguita secondo le modalità e la periodicità indicata dal produttore per garantire l'uso sicuro ed efficace dei dispositivi;
- verifica la registrazione di eventuali eventi avversi che causano, o potenzialmente possono causare, imprevedibili effetti che coinvolgono la sicurezza dell'operatore e del paziente;
- collabora alla stesura delle istruzioni operative e delle procedure;
- collabora agli aspetti organizzativi (ad esempio, l'implementazione dei dispositivi e dei collegamenti informatici) e alla formazione;
- supporta gli utilizzatori affinché il processo lavorativo avvenga in conformità con le procedure operative e di sicurezza codificate;
- collabora, secondo la prassi locale, alla gestione del magazzino e degli ordini.

*POCT Manager nelle strutture delocalizzate (Tecnico di laboratorio/consulente infermieristico):*

- autorizza solo il personale infermieristico e sanitario (ad esempio tecnici perfusionisti) con idonea formazione ad eseguire le analisi;
- raccoglie dagli utilizzatori le osservazioni e le problematiche verificate durante l'uso;
- controlla l'effettiva applicazione dei protocolli contenuti nel Manuale delle Procedure;
- cura la corretta esecuzione del CQI da parte degli operatori *in loco* e verifica periodicamente i risultati;
- ha in carico la manutenzione ordinaria, con particolare cura degli aspetti di pulizia e decontaminazione;
- ha in carico la manutenzione straordinaria degli strumenti nel proprio reparto (chiamata dell'assistenza tecnica specialistica del fornitore dello strumento);
- collabora negli aspetti organizzativi e per la formazione degli operatori;
- contribuisce alla gestione del magazzino e degli ordini;
- mantiene la documentazione degli operatori abilitati e dei risultati del controllo di qualità;

- assicura il numero di operatori necessario al volume degli esami da eseguire.

Nei casi in cui i POCT fossero presenti in una struttura extra-ospedaliera o non clinica si dovranno definire le funzioni distintive in relazione alla situazione specifica. Si potranno prevedere strutture della rete territoriale ed in particolare sistemi di telemedicina. Il personale senza una specifica formazione di laboratorio dovrebbe essere incoraggiato a creare una rete di collegamento per le attività riguardanti i POCT (23).

*Operatori abilitati all'utilizzo nelle strutture delocalizzate (tecnici, infermieri ed altri operatori sanitari):*

- eseguono gli esami;
- eseguono il CQI;
- segnalano eventuali disfunzioni nell'operatività al POCT Manager della struttura delocalizzata.

*Servizio di Ingegneria Clinica.* Questo servizio garantisce la continuità dell'erogazione del servizio dei POCT, gestendo gli strumenti di back up, quando disponibili. Laddove non siano disponibili, gli esami saranno eseguiti dal Laboratorio di riferimento. Collabora, anche, all'installazione degli strumenti e all'archiviazione dei documenti inerenti.

## ASSICURAZIONE DELLA QUALITÀ

Al fine di garantire l'affidabilità dei risultati ottenuti su sistemi POCT, è necessario identificare ed introdurre nella pratica quotidiana un sistema di assicurazione della qualità conforme a documenti riconosciuti a livello internazionale (24,25).

### Controllo di processo

Per quanto la tecnologia abbia grandemente aiutato nell'assicurare l'affidabilità dei risultati, riducendo gli errori analitici, è noto che gli errori si possano generare in tutte le fasi dell'intero processo che dovrebbe pertanto essere tenuto rigorosamente sotto controllo. In particolare si dovrebbe porre attenzione alla fase pre-analitica, in quanto molte evidenze dimostrano che il maggior numero di errori si verificano nelle attività relative a questa fase. Ad esempio, la corretta scelta della tipologia dei contenitori (provette, siringhe) e/o degli anticoagulanti è fondamentale per garantire la qualità dei risultati (22). Inoltre, la valutazione del grado di comparabilità tra i risultati ottenuti sui sistemi POCT ed i risultati ottenuti in Laboratorio per lo stesso misurando, è importante per l'interpretazione dei risultati e il loro utilizzo nel processo decisionale clinico.

### Controllo elettronico

Il controllo elettronico (altrimenti detto auto-check o controllo macchina) consiste in una verifica dell'elettronica dell'analizzatore per garantire l'efficienza elettronica e fluidica strumentale.

### Manutenzione strumentale

La manutenzione strumentale dovrebbe essere eseguita ad ogni utilizzo della strumentazione e, nei casi di uso continuo (24 ore), almeno una volta al giorno. La manutenzione dovrebbe essere eseguita in conformità alle indicazioni del produttore.

### Controllo di qualità interno (CQI)

Il CQI dovrebbe essere eseguito conformemente alle indicazioni di approvate raccomandazioni nazionali ed internazionali (26,27) che prevedono:

- almeno due livelli di concentrazione alternati per strumenti operativi 24 ore al giorno con orari cadenzati e definiti dal responsabile dei POCT;
- frequenza di controllo tarata sul carico di lavoro e sulla stabilità dei materiali. La possibilità di eseguire il CQI in automatismo totale da parte del sistema in uso, con blocco dello strumento se i valori del CQI sono fuori dai limiti stabiliti, tutela maggiormente la continuità operativa.

I materiali per il CQI presenti in commercio, essendo per lo più costituiti da matrici liquide pronte all'uso oppure liofile, dovrebbero garantire la commutabilità con i campioni da analizzare costituiti da sangue intero. Il CQI dovrebbe essere eseguito con materiale a titolo noto, ad ogni seduta analitica e per sistemi operanti 24 ore in continuo, almeno una volta al giorno. Inoltre, il CQI va effettuato ogniqualvolta si evidenziano criticità strumentali e ad ogni nuovo lotto di reagente. I risultati del CQI devono essere controllati periodicamente e conservati su supporto cartaceo e/o informatico almeno per un anno.

### Valutazione esterna di qualità (VEQ)

L'adesione a programmi di VEQ e la "buona condotta" nella partecipazione sono ritenuti elementi fondamentali e qualificanti di tutti i processi di certificazione e accreditamento. Questa verifica (in ragione degli aspetti educativi della VEQ) è particolarmente importante per i siti POCT in cui più operatori con diversi livelli di competenza ed esperienza eseguono le analisi. Evidenze scientifiche hanno dimostrato che l'adesione ai programmi di VEQ migliora la qualità dei risultati e spinga i produttori a progredire nella progettazione dei sistemi analitici (23). Ogni laboratorio dovrebbe partecipare, per le analisi che esegue, ad un numero adeguato di esercizi per anno, proposti da enti organizzatori nazionali o esteri, sulla base delle disponibilità; un esempio significativo è riportato in bibliografia (28). Il Responsabile dei POCT dovrebbe scegliere i programmi di VEQ più adeguati alle caratteristiche della tipologia di dispositivo e al pannello di analiti da controllare, valutando:

- la significatività statistica per l'elaborazione dei dati;
- la disponibilità del maggior numero di costituenti per l'area di interesse;
- la presenza di livelli di concentrazione clinicamente significativi;
- la terzietà dell'Ente organizzatore dei Programmi di VEQ.

Questi ed altri importanti aspetti sono definiti dalle Linee Guida per la gestione dei programmi di valutazione di qualità della SIBioC (29). Nei casi in cui non siano disponibili in commercio programmi di VEQ, il Laboratorio dovrebbe implementare approcci alternativi per garantire la concordanza dei risultati dei POCT sotto la propria responsabilità, come richiesto da ISO 15189:2012 (20) e da documenti del Clinical Laboratory Standard Institute (CLSI) (30).

### Comparabilità dei risultati

Il grado di comparabilità tra i risultati ottenuti, per lo stesso misurando, su strumentazione POCT e nel Laboratorio a cui i POCT afferiscono, dovrebbe essere valutato al fine di garantire la corretta interpretazione dei risultati. Il livello di comparabilità dei risultati relativi allo stesso misurando, determinato con strumenti e metodi diversi è un elemento importante nel percorso di assicurazione di qualità, al fine sia di garantire l'intercambiabilità nello spazio e nel tempo dei risultati, sia di evitare errori di interpretazione nel processo clinico decisionale. L'importanza di questo principio è evidente dal fatto che esso è compreso tra i requisiti dello standard ISO 15189 (20) e tra le indicazioni della direttiva Europea sulla diagnostica *in vitro* (IVD 98/79 EC) (31). Si tratta di un tema complesso, il cui elemento chiave è la definizione del livello di accettabilità delle differenze tra i risultati ottenuti su uno strumento POCT in sede decentrata e i risultati eseguiti in laboratorio. Molti lavori sono stati pubblicati sul tema; in particolare, due recenti articoli descrivono modelli sperimentali applicabili ai POCT fornendo indicazioni pratiche e criteri interpretativi (32,33).

### Indicatori di Qualità

In conformità ai requisiti ISO 15189:2012, il Laboratorio responsabile dei POCT dovrebbe implementare Indicatori di Qualità per la valutazione ed il monitoraggio delle attività più critiche del processo d'esame. L'analisi periodica dei risultati ottenuti, qualora evidenziasse situazioni che possano inficiare la qualità dei risultati forniti, dovrebbe dare seguito ad azioni di miglioramento (34-37).

## FORMAZIONE DEL PERSONALE

Una seria e scrupolosa preparazione di tutti gli utilizzatori costituisce uno dei caposaldi per ridurre il rischio clinico e creare un sistema sostenibile. La gestione della formazione dovrebbe comprendere gli aspetti riportati di seguito.

### Orientamenti formativi

Il POCT Manager del Laboratorio dovrebbe organizzare la formazione del personale referente in laboratorio, nei reparti coinvolti e in Pronto Soccorso, con l'obiettivo di formare il maggior numero di operatori possibile (38); in situazioni di crisi, poter disporre di numeroso personale

formato consente di affrontare l'emergenza con minori incertezze. Una corretta e completa preparazione degli operatori ne aumenta la sicurezza e la resilienza in momenti critici, come si è verificato in piena emergenza COVID 19 negli ospedali delle aree italiane più colpite.

Gli orientamenti formativi dovrebbero consistere in:

- utilizzo della strumentazione, in sinergia con gli specialisti della Ditta fornitrice;
- criteri organizzativi e di gestione, sulla base delle indicazioni delle società scientifiche e le raccomandazioni emesse da enti autorevoli riconosciuti a livello nazionale ed internazionale;
- osservanza delle Procedure, Istruzioni Operative, e tutta la documentazione di interesse, emesse dal Laboratorio a cui i POCT afferiscono.

### Obiettivi formativi

Secondo le specifiche necessità delle realtà sanitarie, che possono variare per dimensioni e complessità, occorre definire gli obiettivi formativi appropriati in base ad una gerarchia di accesso al sistema POCT per diversi gradi operativi. In particolare, è necessario considerare (23):

- la comprensione del funzionamento del dispositivo POCT;
- la capacità di risoluzione degli errori dello strumento;
- la comprensione dell'importanza dell'applicazione degli strumenti di assicurazione della qualità (manutenzione strumentale, CQI, VEQ, indicatori di qualità);
- la comprensione dell'importanza della corretta gestione e conservazione dei campioni, reagenti, materiali di controllo;
- la comprensione dell'importanza della corretta applicazione delle modalità operative da attuare per evitare errori inerenti la fase pre-analitica e post-analitica.

### Metodologia didattica

La metodologia didattica, che fornisce gli strumenti per gestire e risolvere positivamente situazioni lavorative problematiche, dovrebbe prevedere:

- tutorial e guide installate direttamente a bordo della strumentazione, laddove disponibili;
- riunioni di aggiornamento utilizzando materiale che possa costituire oggetto di discussione e confronto (per esempio casi clinici derivati dall'esperienza *in loco*);
- pianificazione ed attuazione di ulteriori sessioni di addestramento, con verifica ad esito positivo, per gli operatori che registrano il maggior numero di NC;
- partecipazione a corsi di formazione a distanza (FAD), corsi frontali, convegni specifici;
- presentazione delle Procedure, Istruzioni Operative, e di tutta la documentazione di interesse;
- supervisione sul campo dell'operatività.

Sono oggi disponibili programmi informatici che facilitano la gestione della formazione con registrazione degli

eventi, segnalazione di necessità di ulteriori sessioni di addestramento, calendarizzazione di corsi FAD. Un'aggiornata e coerente gestione della formazione necessita di un collegamento logico-funzionale con il software di gestione POCT.

### Verifica della competenza

La verifica della conoscenza/competenza raggiunta si può effettuare sia mediante esito positivo di questionari specifici e di corsi FAD, sia con riscontri pratici quali:

- riscontro della conoscenza delle Procedure e delle Istruzioni Operative, e di tutta la documentazione inerente;
- osservazione diretta dell'esecuzione di un esame (usando un campione noto, oppure un materiale di CQI o VEQ o un calibratore) con particolare attenzione agli aspetti preanalitici;
- osservazione di come l'utilizzatore registra e referta i risultati;
- osservazione diretta della manutenzione e della verifica degli allarmi di funzionamento e dei messaggi di errore, con rispettive soluzioni.

### Necessità di nuovo/ulteriore addestramento (re-training)

La pianificazione di nuove sessioni di addestramento (re-training) dovrebbe:

- essere a cadenza annuale;
- essere programmati ad ogni aggiornamento tecnologico e in modo specifico e mirato;
- essere effettuati in tempi brevi in caso di "evento avverso accidentale" (15).

### IL RUOLO DELL'INDUSTRIA

I produttori dei sistemi POCT si relazionano con il Direttore del Laboratorio, o un suo delegato. Ne consegue che nessun sistema POCT dovrebbe essere installato, anche in fase di dimostrazione, senza un preventivo assenso da parte del Direttore di Laboratorio, sentito e d'intesa con la Direzione Aziendale. Data la specificità del POCT, area della Medicina di Laboratorio in forte evoluzione, l'industria non può esimersi dall'impegno di un continuo confronto tra ciò che propone e ciò che è richiesto dall'organizzazione sanitaria, in un rapporto di trasparenza e chiarezza, che porti all'acquisizione di un prodotto congruente con le aspettative del paziente, del clinico e del laboratorio. In fase di post-vendita, l'industria ha il ruolo di supportare il gruppo operativo di POCT attraverso la formazione e il periodico aggiornamento delle tecnologie e dei servizi offerti, da strutturarsi in relazione ai differenti livelli di responsabilità e di operatività degli utilizzatori.

### CONNETTIVITÀ

La connettività tra i sistemi informatici è una componente essenziale per una gestione efficace di

POCT all'interno di una organizzazione; essa consente che gli strumenti siano controllati e gestiti centralmente e facilita lo scambio di informazioni dal sito remoto POCT al laboratorio e al sistema informativo ospedaliero. La connettività è il fulcro dello sviluppo dei POCT (39). Gli effetti della mancanza di un'adeguata connettività si riscontrano più facilmente nelle grandi istituzioni o all'interno di sistemi multi-sito con centinaia di dispositivi e migliaia di operatori con considerevoli problemi di gestione dei dati. Revisionare manualmente le registrazioni del CQI da centinaia di dispositivi, calcolare la deviazione standard, gestire i grafici, garantire che gli errori del controllo di qualità siano considerati e corretti prima di eseguire l'esame del paziente è un'attività difficile e rischiosa se attuata con un sistema completamente manuale. I risultati manuali comportano anche il rischio di errori di trascrizione e creazione di duplicati. L'attuale presenza sul mercato di software, molto efficaci e al contempo semplici, permette di gestire anche i sistemi per la determinazione della glicemia (glucometri), la cui larghissima diffusione rende particolarmente impegnativa la loro sorveglianza. Il sistema di controllo remoto è indispensabile e dovrebbe essere previsto nel capitolato di gara.

I criteri fondamentali per la scelta e la valutazione della piattaforma informatica sono:

- possibilità di verificare lo stato di tutti gli analizzatori POCT in rete;
- tracciabilità dei risultati;
- tracciabilità dell'operatore che esegue l'esame;
- possibilità di registrare tutti gli operatori, classificati secondo i livelli di operatività;
- possibilità di bloccare l'analizzatore in caso di malfunzionamento per strumento, operatore, reparto, paziente;
- possibilità di valutare i risultati del CQI;
- possibilità di disporre di un'interconnessione con altri software in grado di supportare la gestione esperta del CQI;
- possibilità di ottenere statistiche per analizzatore, reparto, operatore, paziente;
- massima automazione della gestione dei dati per evitare errori nell'inserimento manuale e risparmiare tempo;
- possibilità di storicizzare i dati nelle cartelle cliniche e di poterne disporre nel repository aziendale per assicurare la distinzione dei risultati prodotti dai POCT da quelli provenienti dal Laboratorio centrale.

### GESTIONE DEI DATI E REFERTAZIONE

Il referto dei risultati ottenuti con sistemi POCT dev'essere distinguibile immediatamente rispetto al referto del Laboratorio e dev'essere corredata da contenuti aggiuntivi che offrano più informazioni al medico (o all'operatore sanitario) fruitore dei risultati.

I dati dovrebbero essere:

- tracciati (data e ora del prelievo, dell'accettazione e del rilascio del referto);

- riferiti all'operatore che ha eseguito l'analisi, allo strumento utilizzato e al tipo di matrice (arteriosa, venosa, capillare o altro);
- riconosciuti come provenienti da un POCT (che deve essere identificato) e distinti da quelli provenienti dal Laboratorio centrale;
- trasferiti nel sistema gestionale del laboratorio;
- registrati nella cartella clinica informatizzata.

È auspicabile che il referto contenga:

- data e ora di raccolta del campione e il tempo della sua presa in carico;
- commenti sulla qualità del campione;
- interpretazione del risultato, dove e se appropriato;
- data e ora del rilascio del referto stesso;

Inoltre occorre:

- definire le procedure per la notifica immediata al medico (o altro personale clinico responsabile del paziente) quando i risultati evidenziano criticità o valori che richiedono un intervento immediato sul paziente (risultati critici);
- annotare l'errore e indicare la correzione come modifica, in caso di errori in risultati già refertati, evitando di cancellare e rendere illeggibile il dato originale.

Solo una realtà che ha implementato una gestione basata sul controllo di sistema, sulla tracciabilità delle operazioni e sulla riduzione del rischio clinico può garantire l'affidabilità dei dati forniti dai POCT e la loro immediata validazione, da parte del clinico richiedente che li utilizza in tempo reale. La tracciabilità di chi esegue l'esame costituisce, infatti, di per sé una forma di validazione tecnica. È indispensabile tracciare anche qualsiasi modifica a registrazioni o a risultati, indicando la data, l'ora e la persona che ha effettuato le modifiche.

## RISCHIO CLINICO

Il rischio clinico è la probabilità che un paziente sia vittima di un evento avverso imputabile alle cure mediche prestate, tale che causi un prolungamento della degenza, un peggioramento dello stato di salute o la morte. La gestione del rischio clinico è l'insieme delle attività cliniche e amministrative intraprese per identificare, valutare e ridurre il rischio per i pazienti, per gli operatori sanitari, per i visitatori e, complessivamente, per l'organizzazione stessa. La filosofia del rischio clinico si basa quindi su una visione partecipata della sicurezza che coinvolga tutti gli operatori; il processo sistematico di identificazione e trattamento dei rischi attuali e potenziali del processo di cura (40), diventa requisito da soddisfare in base alle norme di accreditamento dei laboratori clinici (20). Poiché i processi che attengono all'utilizzo dei POCT sono diversi da quelli di un laboratorio, specialmente in relazione al flusso di lavoro, la quantificazione del rischio, che tiene conto della frequenza, della gravità e dell'individuazione del danno (41), è misurabile solo in stretta collaborazione tra laboratorio e operatori POCT. Il ruolo del laboratorio è di rendere consapevoli gli operatori

delle attività del processo a rischio di errore e di stimolare l'indagine delle potenziali cause di rischio, come quelle emanate da enti qualificati (24,42,43) che raccomandano di pianificare una strategia di assicurazione della qualità. Il piano dovrebbe essere concordato tra laboratorio e gruppo degli operatori del sito dove si usa il POCT. Di seguito alcune delle azioni da mettere in atto per mitigare il rischio di errore:

- segregazione dei dispositivi non conformi ai requisiti in modo da evitare un uso inappropriato;
- contenimento del numero di analisi da eseguire su sistemi POCT a quelle effettivamente necessarie;
- scelta di strumentazioni il più possibile semplici ed automatiche;
- certificazione delle responsabilità e delle competenze acquisite;
- riduzione delle possibilità di contatto con il materiale biologico;
- stesura di procedure di sanificazione degli strumenti periodiche e in caso di spostamento.

Il contesto specifico del POCT presenta comunque alcune tipiche criticità legate all'ambiente di utilizzo, alle condizioni cliniche e all'operatore non professionista. Tra i molti rischi identificabili vanno particolarmente riconosciuti e gestiti i seguenti:

- identificazione del paziente con modalità sicure;
- immagazzinamento corretto dei materiali di consumo;
- limitazione di ogni trascrizione manuale, in particolare dei risultati;
- impiego di un sistema analitico funzionale allo scopo clinico per il quale è stato introdotto, senza estensioni arbitrarie ad altri contesti.

Il recente esplodere della pandemia di Coronavirus ha evidenziato la necessità di indagare a fondo la gestione dei POCT, che per le loro caratteristiche possono rappresentare una possibile fonte di infezione. Infatti, l'essere trasportati da un reparto all'altro e l'uso indiscriminato in situazioni di emergenza può rappresentare un rischio aggiuntivo. I glucometri sono un esempio di POCT estremamente significativo per l'aspetto di cross-contaminazione, in quanto manipolati da molte più persone rispetto agli strumenti di laboratorio (44). Il personale utilizzatore non è sempre consapevole del rischio infettivo, specie per quanto riguarda il trasporto dei materiali e lo smaltimento dei rifiuti biologici connessi all'uso. Questi aspetti sono richiamati nel lavoro di Nichols et al. (40) e nelle Linee Guida CLSI (45). Si sottolinea, ancora una volta, l'importanza della formazione, anche in situazioni critiche, o forse, soprattutto in situazioni critiche. Un recente documento (46) sottolinea la necessità di accreditare un percorso formativo per gli utilizzatori dei POCT e si propone, tra le altre finalità, l'obiettivo di rendere più consapevole l'opinione pubblica dei benefici derivanti dal corretto utilizzo POCT. In situazioni di crisi e in aree geografiche in cui le risorse sanitarie sono fortemente limitate, una valida formazione potrebbe abilitare gli operatori ad effettuare diagnosi e triage nel "luogo di necessità" (point

of need) sempre tuttavia assicurando il supporto di una consulenza da parte dei professionisti di laboratorio.

### ESEMPI DI POCT TERRITORIALI

Di seguito sono illustrati alcuni esempi integrativi di impiego dei POCT: i glucometri e i coagulometri portatili (INR Portable Monitor) sono stati scelti per il loro largo impiego, mentre i test molecolari per le particolari criticità interpretative che presentano.

Si accenna, anche, all'utilizzo di test estremamente semplificati (test rapidi spesso denominati "saponette") il cui uso indiscriminato, in tempi recenti ha posto e porrà ancora parecchi problemi. Le informazioni sull'avanzamento tecnologico devono circolare tempestivamente tra chi ha la responsabilità di scelta e gestione dei POCT, per ridurre il rischio clinico ed aumentare la sicurezza nell'uso degli strumenti. Per questi motivi le "reti" informatiche, informative e professionali sono fondamentali per tutto ciò che attiene alla medicina di laboratorio delocalizzata, che costituisce, per sua stessa natura, un network di strumenti e di persone.

Gli esempi riportati non si limitano ai sistemi POCT gestiti all'interno di contesti ospedalieri, come trattato fino ad ora, ma riportano anche esempi per diverse finalità di utilizzo.

### Glucometri e glicemia

Il glucometro portatile con strisce reattive è lo strumento per analisi decentrate più diffuso ed utilizzato in assoluto. Diverse altre tipologie di strumenti sono impiegate per la determinazione decentrata della glicemia, in particolare gli emogasanalizzatori presso reparti di cura ospedalieri. Le considerazioni relative a questi analizzatori sono assimilabili a quelli della chimica clinica POCT, mentre di seguito ci si riferisce ai glucometri portatili. La semplificazione del metodo analitico, con l'impiego di chimica secca reidratata direttamente dal campione biologico, ed il tempo di analisi limitato a pochi secondi non consentono di ottenere prestazioni confrontabili con quelle del laboratorio, in particolare per quanto attiene alla precisione, alla sensibilità, agli interferenti. Quindi il ruolo del laboratorio dovrebbe considerare obiettivi diversificati a seconda dello scopo per il quale sono utilizzati questi strumenti.

I campi di applicazione possono essere distinti con la seguente classificazione basata sulla possibilità e capacità del laboratorio di fornire raccomandazioni e monitorarne le prestazioni.

**Autocontrollo del paziente diabetico**

- controllo multiorario da sangue capillare;
- monitoraggio glicemico continuo;

**Impiego da parte di personale sanitario senza l'intervento diretto del laboratorio**

- strutture residenziali assistite (residenze per anziani, case di reclusione, farmacie);

- sul territorio (urgenze sanitarie, ambulatori medici) Impiego in strutture sanitarie con gestione del laboratorio;
- reparti di degenza ospedaliera;
- terapie intensive per il controllo stretto della glicemia.

### Autocontrollo

La norma ISO 15197:2015 è un documento specifico che tende a garantire la disponibilità sul mercato di metodi con prestazioni analitiche adeguate all'uso personale da parte del paziente diabetico o di un suo familiare, finalizzato alla determinazione della dose insulinica da somministrare (47). Questo documento ha anche introdotto due modelli specifici di valutazione dell'accuratezza rappresentati dalla "Error grid" e dal "Mean absolute relative difference (MARD)". Si tratta di strumenti che comunque presentano limitazioni nell'applicazione diffusa in quanto richiedono modalità molto rigorose di metodi di riferimento per la determinazione del glucosio sullo stesso campione, generalmente rappresentato dal sangue capillare. Queste valutazioni sono quindi a carico dei produttori e assegnate a laboratori di prova. Nel diabete di tipo 1 l'automonitoraggio è documentato da prove di efficacia di livello elevato; nel diabete di tipo 2 prove di efficacia limitate sono documentate per i pazienti in terapia con insulina, ancor meno al di fuori della terapia insulinica (48-50). Il controllo di qualità nell'automonitoraggio può consistere nelle semplici due fasi: il controllo elettronico presente nel sistema analitico e le verifiche periodiche per confronto con metodo alternativo in occasione dei controlli diabetologici periodici.

Un caso diverso è il monitoraggio continuo della glicemia condotto sul liquido interstiziale, matrice che introduce ulteriori variabili per la valutazione di accuratezza. Vi sono prove di efficacia per questa applicazione in particolare nel diabete tipo 1 e nei sistemi con pompa insulinica collegata (51). Più recentemente è stato sviluppato il monitoraggio transcutaneo nell'infrarosso che offre delle prospettive interessanti ma richiede ulteriori sviluppi ed una sorveglianza del laboratorio. Per queste tipologie di analisi le raccomandazioni per i laboratori sono limitate alle seguenti fasi:

- il laboratorio dovrebbe essere coinvolto nella valutazione e scelta degli strumenti adottati dalle strutture sanitarie e diabetologiche;
- il laboratorio dovrebbe offrire supporto alle strutture diabetologiche nella definizione della formazione dei pazienti o di loro assistenti.

### Impiego da parte di personale sanitario nel territorio

Si tratta di condizioni di impiego dove la connettività con il laboratorio presenta al momento difficoltà sia tecniche che pratiche, ma vi è un'assunzione di responsabilità da parte di sanitari addetti alla cura. In questi casi l'adozione di un programma di controllo di qualità con materiali liquidi è necessario, a tutela dei

pazienti ed anche degli operatori. I livelli minimi qualitativi sono quelli della norma ISO 15197 che assicura un livello di accuratezza sufficiente per la gestione di urgenze mediche e terapia nel paziente diabetico, ma non è adeguato a porre diagnosi di diabete mellito (52).

Di conseguenza le indicazioni sono:

- il laboratorio dovrebbe essere coinvolto nelle fasi di scelta dei glucometri e nella formazione degli operatori;
- tale formazione dovrebbe includere anche informazioni sulle prestazioni analitiche, i rischi legati alle sostanze interferenti e il controllo di qualità;
- la verifica esterna di qualità, o approcci alternativi basati sul confronto periodico di dati, sono raccomandati;
- questa tipologia di strumenti non va utilizzata per programmi di screening diagnostici.

#### *Impiego in strutture sanitarie con il coinvolgimento diretto del laboratorio*

Si tratta principalmente di ambito ospedaliero dove l'esigenza riguarda un'attività analitica frequente e dedicata a pazienti fragili. In queste condizioni infatti le prestazioni vanno attentamente monitorate perché i risultati determinano decisioni immediate, vi è una responsabilità cogente nella cura dei pazienti e più frequentemente in questo contesto si possono incontrare situazioni limitanti l'accuratezza analitica. Vanno a questo proposito ricordati i seguenti aspetti: il sito di prelievo (è necessario sempre verificare che la matrice usata sia stata validata dal produttore); l'anemia o un elevato ematocrito; lo stato di ipo-perfusione periferico; la vasocostrizione; lo shock; la presenza di interferenti (acido urico, destrosio, acido ascorbico, altre sostanze o farmaci). Per mantenere attivo il presidio del laboratorio, è in primo luogo indispensabile la connettività e personale dedicato a questa sorveglianza sugli strumenti POCT, che possono anche essere numerosi. Un caso particolare è rappresentato dal controllo stretto della glicemia in terapia intensiva con limiti particolarmente stringenti (generalmente di 4,5-6,0 mmol/L; 80-110 mg/dL). Diversi studi hanno ottenuto risultati contraddittori, dimostrando un miglioramento degli esiti dei pazienti ma esponendo gli stessi a gravi rischi di ipoglicemia. Un monitoraggio con il solo glucometro risulta comunque non idoneo a questo scopo, a causa dei limiti mostrati nell'identificare l'ipoglicemia, la possibile sovrastima da interferenti, il mancato controllo dell'ipo-potassiemia che si sviluppa a seguito dell'uso dell'insulina (53).

Le indicazioni di conseguenza sono le seguenti:

- pianificazione dell'impiego dei glucometri coordinata dal laboratorio, dalla scelta del sistema alla formazione, alla vigilanza;
- piena connettività con applicazioni adeguate a monitorare le prestazioni, inibizione dell'uso degli strumenti in caso di prestazioni non accettabili,

identificazione degli operatori e la loro storia formativa, possibilmente anche integrando i risultati in tempo reale;

- rapporti periodici gestiti dal laboratorio per ogni strumento in uso e per i dati della verifica esterna di qualità;
- adozione di un sistema sicuro di identificazione del paziente;
- non impiegare glucometri in "critical care" e/o in pazienti critici per il monitoraggio stretto della glicemia, a meno di utilizzare glucometri certificati per tale uso.

#### **INR e portable monitor**

La terapia anticoagulante orale (TAO) è un trattamento salva-vita che oggi coinvolge in Italia più del 2% della popolazione generale, ovvero circa 1 500 000 pazienti. Sino a pochi anni fa tutti i pazienti in terapia anticoagulante orale assumevano farmaci ad azione anti-vitamina K (AVK, i dicumarolici Coumadin o Sintrom) per i quali, a causa della stretta finestra terapeutica, è necessario il monitoraggio di laboratorio tramite l'International Normalized Ratio (INR), modalità di espressione del risultato del tempo di protrombina per i pazienti in TAO. Il notevole incremento del numero dei pazienti in TAO (15% su base annua) (54) ha reso affollati i Centri di Sorveglianza e ha reso difficile la loro gestione creando inoltre disagi importanti ai pazienti. La decentralizzazione della TAO, utilizzando coagulometri portatili, riduce in maniera significativa queste problematiche; l'uso degli INR-Portable Monitor (INR-PM) (55) è quindi sempre più diffuso, soprattutto in presidi sul territorio (case della salute, case di riposo, ambulatori medici, farmacie); questo generale incremento è dovuto principalmente a due fattori. Nonostante la diffusione dei farmaci DOAC (Direct Oral AntiCoagulants) rimane una quota importante di pazienti scoagulati (quasi il 50% del totale) (56) che per diversi motivi (valvole cardiache, insufficienza renale e/o epatica, scarsa compliance) deve essere trattata con gli AVK. Inoltre esistono in Italia, (data la natura del territorio e la carenza di infrastrutture) molte zone geografiche con difficoltà logistiche, dove i coagulometri portatili sono estremamente utili per rendere facilmente accessibili ai pazienti i controlli dell'INR e le relative decisioni terapeutiche.

Alcuni problemi sono tuttavia da sottolineare:

- allineamento con i risultati del laboratorio di riferimento: diversi lavori però hanno ormai dimostrato da anni ottimi fattori di correlazione tra le misure di INR ottenuti sui PM e sui coagulometri dei laboratori, con valori fino all'85-90% di concordanza (57,58);
- modalità di trasmissione dati; non tutti i POCT hanno una trasmissione wireless, che rimane un fattore importante per facilitare la comunicazione tra i diversi soggetti interessati (paziente, medico curante, laboratorio di riferimento). La connettività

con le unità di cura periferiche dev'essere ottenuta mediante sistemi di telemedicina;

- formazione per il personale che esegue l'esame; spesso tale personale manca di una specifica preparazione di laboratorio e occorre sempre sottolineare l'importanza della fase pre-analitica vista la possibilità di una immediata attivazione della cascata coagulativa.

L'assicurazione di qualità è uno dei principali problemi riguardanti gli INR-PM. I produttori degli strumenti forniscono usualmente il software per la gestione del CQI insieme al materiale di controllo; il problema fondamentale è costituito dalla matrice, di solito un plasma liofilizzato da sciogliere e preparare. In alcune realtà sono stati sviluppati dei sistemi per la gestione del CQI e ormai su diversi apparecchi il coefficiente di variabilità (CV) intra-serie è del circa il 5% (59). Laddove non sia possibile eseguire una VEQ, almeno la valutazione della congruità dei risultati con quelli ottenuti nel laboratorio di riferimento e un programma di confronto inter-laboratori costituiscono un'alternativa importante (60).

#### *Opportunità dell'utilizzo degli INR-PM sul territorio*

C'è una forte motivazione per il medico di base, per conoscere immediatamente il risultato dell'esame; l'INR-PM evita ritardi ed errori nella trasmissione del risultato e nella conseguente decisione terapeutica. Valutare il risultato insieme al paziente è poi rassicurante sia per il medico che per la persona in trattamento. (61). L'automonitoraggio dell'INR da parte del paziente ha portato in Germania ad un ottimo risultato del Time in Therapeutic Range (TTR) che (a seconda dei pazienti) raggiunge il 70-90%. Nell'84-87% di misure parallele i risultati dell'INR non differivano di più di 0,5 unità INR dai coagulometri di laboratorio. Esiste anche una forte spinta verso l'autogestione del paziente (patient self management -PSM) (41).

#### *Punti fondamentali*

La collaborazione tra gli utilizzatori, i medici curanti, i laboratori di riferimento e i produttori dei POCT è assolutamente essenziale. In molte pubblicazioni non viene però tenuto conto della valutazione da parte del Medico Curante (62), aspetto che riveste invece un'importanza maggiore in ambito di cure primarie.

Rimane nel nostro Paese lo scoglio del rimborso dell'esame, laddove in molte nazioni (ad esempio UK, Germania, Olanda), il servizio sanitario o le assicurazioni contribuiscono alla spesa. In Italia viene talvolta formulata l'obiezione sul maggior costo dell'esame singolo rispetto all'esame eseguito in laboratorio, senza però che sia valutata l'economicità degli INR-PM che escludendo i costi aggiuntivi del trasporto dei campioni al laboratorio, il costo del trasferimento dei pazienti (costo anche psicologico) fino al Centro TAO e l'impegno del personale di laboratorio.

In conclusione:

- il laboratorio dovrebbe essere coinvolto nelle fasi di scelta degli strumenti e nella formazione degli utilizzatori;
- tale formazione dovrebbe includere anche indicazioni riguardo il controllo di qualità, da eseguire secondo le indicazioni dei Centri di Sorveglianza della TAO o dei laboratori di riferimento;
- i programmi di VEQ (o programmi di confronto con i laboratori di riferimento) sono fortemente raccomandati.

#### **Esami molecolari**

Relativamente agli esami volti a rilevare la presenza (ed eventualmente misurare) materiale genetico, DNA e/o RNA, la necessità, a livello mondiale, di individuare la presenza di SARS-CoV-2 ha generato una fortissima espansione di ricerca con nuove tecnologie analitiche che stanno comparando insieme alla possibilità di applicazioni su smartphone per ottenere il collegamento di POCT a reti integrate. La maggior parte degli esami molecolari eseguiti con strumentazione POCT interessa attualmente la microbiologia, dove l'uso dei POCT è ormai una realtà consolidata, con ampia scelta tra strumenti diversi e un gran numero di esami per vari agenti patogeni quali virus (HIV, HBV, HCV, virus influenzali, RSV, SARS-CoV-2,) batteri, parassiti e funghi (63). Tecnologie come Multiplex (MPOCT) (64), CRISPR-based diagnostic (65), amplificazione isotermica Loop-mediated-Isothermal Amplification (LAMP) e altri, consentono di ottenere in tempi brevi i risultati (66). La disponibilità di simili dispositivi consente una diagnostica infettivologica anche in situazioni di urgenza e al di fuori del Laboratorio. Essi permettono anche una più adeguata e veloce applicazione della terapia antibiotica e la verifica di eventuali resistenze. Nondimeno esiste sempre la necessità di integrare il singolo risultato nel quadro clinico, anche per dirimere eventuali dubbi (risultati borderline, o incoerenti con la situazione del paziente o con risultati precedenti). L'uso corretto, come viene fatto in alcune realtà (ad esempio nella giurisdizione della Medicina Penitenziaria), è di eseguire l'esame *in loco* e di inviare il dato al laboratorio, così che sia integrato nel contesto clinico pertinente. Purtroppo la semplicità d'uso e la facilità d'installazione determinano il rischio di una diffusione inopportuna (e irrecuperabile) di tali strumenti in ambiti che mancano della necessaria competenza, con costi fuori controllo e situazioni pericolose a livello d'intervento medico.

Esistono poi strumenti POCT che indagano varianti genetiche. Nell'ambito delle indagini coagulative, pochissimi strumenti eseguono esami per varianti genetiche. I più validi e diffusi si limitano alla ricerca di poche mutazioni quali, ad esempio, la mutazione G20210 A del Fattore II e la mutazione G1691A del Fattore V, meglio nota come FV Leiden. Tuttavia, il singolo riscontro di presenza/assenza di mutazione

deve essere interpretato nel contesto clinico e di altri risultati di laboratorio, per evitare pericolosi equivoci.

Analogamente, nell'ambito della genetica oncoematologica, un esempio è la determinazione del prodotto del gene *BCR ABL* assai importante per il monitoraggio della terapia antineoplastica (67), oggi eseguibile con POCT (68). Poiché la regolare e frequente misura del trascritto genico è indispensabile anche per l'accertamento di eventuali ricadute, la semplicità d'uso e la rapidità della risposta *in loco* rendono possibile, un accurato monitoraggio (69).

Lo sviluppo di tecnologie nuove si sussegue a ritmo serrato (70) rendendo molto difficile la scelta dei dispositivi e l'attendibilità dei risultati che, senza il contesto del quadro clinico, di altri dati genetici e di laboratorio, possono ingenerare gravi errori terapeutici. Fortunatamente, in Italia, l'esecuzione di esami di genetica umana richiede due condizioni vincolanti quali il consenso del paziente e la richiesta di uno specialista (ematologo, oncologo) (71).

Indicazioni:

- mantenere un aggiornamento costante su letteratura e stato dell'arte;
- riservare l'uso dei POCT solo a ristretti ambiti sanitari gestiti;
- promulgare la necessità di una normativa che regoli l'uso dei POCT

### Test rapidi (o speditivi)

I test rapidi sono definiti come *"test qualitativi o semi-quantitativi, per uso singolo e/o in piccole serie, che non richiedono particolare strumentazione e sono progettati per dare il risultato in tempi rapidi, di solito intorno ai 30 minuti"* (72). Già utilizzati in molti ambiti diagnostici, si sono diffusi enormemente a causa della pandemia dovuta al SARS-CoV-2, durante la quale necessità e urgenza hanno spinto sul mercato un gran numero di questi dispositivi. La loro attuale proliferazione, legata all'effetto pandemico rappresenta un paradigma per valutare utilizzo e limiti di tali test, applicabile anche ad altri campi della diagnostica delocalizzata.

La pandemia da COVID-19 ha evidenziato che i test rapidi, che rappresentano una vasta e varia realtà, possono incidere sulle decisioni di operatori sanitari e responsabili politici; la comprensione dei loro punti di forza e dei loro limiti è quindi fondamentale per definire la corretta strategia di utilizzo (73,74). La conoscenza dei loro limiti, infatti, permette di valutarne l'applicabilità in contesti di emergenza in cui si evidenziano situazioni critiche e in continua evoluzione (75). La scarsa qualità analitica di alcuni test ha fatto scendere la credibilità complessiva, tanto che il diffuso appellativo di "saponette" assume un significato vagamente spregiativo. È pertanto assolutamente indispensabile, prima dell'utilizzo, valutare la sensibilità e specificità diagnostica dei test utilizzati, al fine di accertarne la conformità ai requisiti richiesti dalle normative vigenti (ad esempio Ministero della Salute, Istituto Superiore di

Sanità) e dalle raccomandazioni di Organismi Internazionali riconosciuti (ad esempio Organizzazione Mondiale della Sanità, Centre for Disease Control -US-, IFCC) e definire le specifiche del loro utilizzo mediante approvati algoritmi diagnostici.

Il termine "saponette", utilizzato da tempo per indicare i test speditivi (inevitabilmente oggi ancora più diffusi) è da ritenersi inadeguato e fuorviante, per gli aspetti di "falsa sicurezza e banalità" collegati al vocabolo. Si propone qui invece l'esempio della Francia, dove è usato l'acronimo TROD (Test Rapides d'Orientation Diagnostique - test rapidi d'orientamento diagnostico), secondo il disciplinare che ne regola l'utilizzo (76). Questa sigla rende l'idea di una risposta in tempi veloci, insieme al valore "orientativo" del risultato, come ben specificato nella norma francese, che potrebbe essere un interessante riferimento anche per lo sviluppo di una disposizione normativa italiana.

Poiché la diagnostica da SARS-CoV-2 su sistemi POCT è in continua evoluzione e innovazione, si è ritenuto di non affrontare la tematica specifica in questo documento, ma di rimandare gli approfondimenti alla letteratura scientifica.

### RINGRAZIAMENTI

Si ringraziano sentitamente i molti colleghi e colleghe, di varie Regioni italiane, che hanno fornito nel tempo utili indicazioni alla stesura del documento.

Particolare gratitudine va riservata a: Ada Aita (Padova), Laura Auriemma (Seriante), Massimo De Paschale (Legnano), Chiara Novelli (Legnano), Sophie Testa (Cremona), Matteo Vidali (Milano), che hanno contribuito, con le loro osservazioni ed esperienza specifica, ad arricchire e aggiornare il contenuto di queste raccomandazioni.

Many thanks to Maria Gabriella Hartley Pezzo (New York) for revising the English Abstract. We are also grateful to Prof Michel Vaubourdolle (Paris) Prof Ian Farrance (Melbourne) and Prof Mark Shepard Adelaide) for useful suggestions and relevant indications.

### CONFLITTO DI INTERESSI

Nessuno.

### BIBLIOGRAFIA

1. Di Serio F, Trenti T, Carraro P. Raccomandazioni per l'implementazione e la gestione del "point-of-care testing" (POCT). *Biochim Clin* 2011;35:242-52.
2. Point Of Care Diagnostics & Testing Market Worth \$35.74 Billion By 2028 <https://www.grandviewresearch.com/press-release/global-point-of-care-diagnostics-market> (ultimo accesso: marzo 2021)
3. Global Point of Care Testing (POCT) market insights, Forecast to 2025 <https://www.360marketupdates.com/global-point-of-care-testing-poct-market-13717053> (ultimo accesso: marzo 2021)
4. Point of Care Diagnostic Market in US – Industry Outlook and Forecast 2019-2024. <https://www.360marketupdates.com/global-point-of-care-testing-poct-market-13717053>

- [//www.researchandmarkets.com/reports/4749338/point-of-care-diagnostics-market-in-us-industry/](http://www.researchandmarkets.com/reports/4749338/point-of-care-diagnostics-market-in-us-industry/) (ultimo accesso marzo: 2021)
5. Vashist SK, Luong JHT. Point of care technologies enabling next generation healthcare monitoring and management. Springer Edition. 2019.
  6. Greaves RF, Bernardini S, Ferrari M, et al. Key questions about the future of laboratory medicine in the next decade of the 21st century: a report from the IFCC-Emerging Technologies Division. *Clin Chim Acta* 2019;495:570-89.
  7. Coppolecchia P, Drago C, Rossi L, et al. PoCT e diagnostica decentrata. UPDATE 2016. Posizione SIPMeL del GdS Point of Care Testing. *Riv Ital Med Lab* 2016;12:14-25.
  8. Academy of Medical Laboratory Science, Association of Clinical Biochemists in Ireland, Irish Medicines Board et al. (AMLS-ACBI). Guidelines for Safe and Effective Management and Use of Point of Care Testing. 2007. <https://www.hse.ie/eng/services/publications/clinical-strategy-and-programmes/guidelines-for-point-of-care-testing.pdf> (ultimo accesso: aprile 2021)
  9. Academy of Medical Laboratory Science, Association of Clinical Biochemists in Ireland, Irish Medicines Board et al. (AMLS-ACBI). Guidelines for Safe and Effective Management and Use of Point of Care Testing in Primary and Community Care. 2009. <https://www.hse.ie/eng/services/publications/poc-primary-and-community.pdf> (ultimo accesso: aprile 2021)
  10. Dutch Society for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (NVKC). Guideline Point of care testing in primary care in the Netherlands. National Institute for public health and the environment (RIVM) Report 360121001/2012. <https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/360121001.pdf> (ultimo accesso: aprile 2021)
  11. Oliver Saez P, Diaz RA, Liron Hernández J, et al. Guía sobre las pruebas de laboratorio en el lugar de asistencia al paciente (POCT). *Rev Lab Clín* 2016;2:60-80.
  12. Académie nationale de Pharmacie. Rapport de l'Académie nationale de Pharmacie - Autotests-TROD Rôle du pharmacien d'officine. Décembre 2017. Académie nationale de Pharmacie. Rapport de l'Académie nationale de Pharmacie - Autotests-TROD Rôle du pharmacien d'officine. Décembre, 2017. [https://www.acadpharm.org/dos\\_public/Rapport\\_autotests\\_TROD\\_VF9\\_2018.03.22.pdf](https://www.acadpharm.org/dos_public/Rapport_autotests_TROD_VF9_2018.03.22.pdf) (ultimo accesso: aprile 2021)
  13. Shepard M. ed. A Practical Guide to Global Point-of-Care Testing. CSIRO Publisher 2016.
  14. Farrance I. Policies, procedures and guidelines for Point of care testing. RCPA quality Assurance Programs Pty Ltd. Review. 2012. <https://www.aacb.asn.au/documents/item/635> (ultimo accesso: aprile 2021).
  15. Murff HJ, Patel VL, Hripcsak G, et al. Detecting adverse events for patient safety research: a review of current methodologies. *J Biomed Inform* 2003;36:131-43.
  16. College of American Pathologists (CAP). Point of Care Testing Toolkit. <http://ebooks.cap.org/product/pointofcare-testing-toolkit> (ultimo accesso: marzo 2021).
  17. Dubai Health Authority. Point-of-Care-Testing Guidelines. Health Regulation Department. 2016 <https://www.dha.gov.ae/Documents/HRD/Point%20of%20Care%20Testing%20Guidelines.PDF> (ultimo accesso: aprile 2021).
  18. Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI). Essential tools for implementation and management of Point-of-Care-Testing; approved guideline, 3th ed. CLSI document POCT04.CLSI Wayne, PA, 2016.
  19. ISO 22870:2017 Point of care testing (POCT). Requirements for quality and competence. International Organization for Standardization: Geneva 2017.
  20. ISO15189:2012 Medical laboratories - Requirements for quality and competence. International Organization for Standardization: Geneva 2012.
  21. Rampoldi E, Patrucco G. Disposizioni normative in Italia per la gestione dei Point of Care Testing: un'indagine SIBioC nelle regioni italiane. *Biochim Clin* 2018;42:313-7.
  22. Florkowski C, Don-Wauchope A, Gimenez N, et al. Point-of-care testing (POCT) and evidence-based laboratory medicine (EBLM) – does it leverage any advantage in clinical decision making? *Crit Rev Clin Lab Sci* 2017;54:471-94.
  23. Nichols JH, Alter D, Chen Y, et al. AACC Guidance Document on Management of Point-of-Care Testing. *J Appl Lab Med* 2020 doi:10.1093/jalm/jfaa059.
  24. Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI). Quality Management: Approaches to Reducing Errors at the Point of Care; approved guideline, 1st ed. CLSI Document POCT07-A. CLSI Wayne, PA, 2010.
  25. Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI). Selection Criteria for Point-of-Care Testing Device; approved guideline, 1st ed. POCT09-A. Wayne, PA, 2010.
  26. Ottomano D, Ceriotti F, Galeazzi M, et al. Linee Guida per gestione dei programmi di Controllo di Qualità Interno. *Biochim Clin* 2008;32:102-21.
  27. Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI). Statistical Quality Control for Quantitative Measurement Procedures: Principles and Definitions; approved guideline, 3th ed. CLSI Document C24-A3. CLSI Wayne, PA, 2006.
  28. Commission suisse pour l'assurance de qualité dans le laboratoire médical (QUALAB) [https://www.qualab.swiss/view/data/6254/Interne%20Qualit%C3%A4tskontrolle/Text%20direkt/CQI\\_Position\\_QUALAB\\_f.pdf](https://www.qualab.swiss/view/data/6254/Interne%20Qualit%C3%A4tskontrolle/Text%20direkt/CQI_Position_QUALAB_f.pdf) (ultimo accesso : marzo 2021).
  29. Ceriotti F, Secchiero S, Sciacovelli L, et al. Linee Guida per la gestione dei programmi di Valutazione Esterna di Qualità. *Biochim Clin* 2011;35:107-26.
  30. Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI). Using Proficiency Testing and Alternative Assessment to Improve Medical Laboratory Quality, 3rd ed. CLSI Document QMS24. CLSI Wayne, PA, 2016.
  31. Directive 98/79/EC of the European Parliament and of the Council of 27 October 1998 on in vitro diagnostic medical devices <http://data.europa.eu/eli/dir/1998/79> (ultimo accesso: marzo 2021).
  32. Vidali M, Tronchin M, Dittadi R. Protocollo per la comparazione di due metodi analitici di laboratorio. *Biochim Clin* 2016;40:129-42.
  33. Vidali M, Padoan A, Dittadi R. Protocollo operativo per la verifica della comparabilità dei risultati di laboratorio ottenuti su più procedure analitiche. *Biochim Clin* 2019;43:228-43.
  34. Cantero M, Redondo M, Martín E et al. Use of quality indicators to compare point-of-care testing errors in a neonatal unit and errors in a STAT central laboratory. *Clin Chem Lab Med* 2015; 53:239-47.
  35. Sciacovelli L, Plebani M. The IFCC Working Group on laboratory errors and patient safety. *Clin Chim Acta* 2009;404:79-85.
  36. Oliver P, Fernandez-Calle P, Mora R, et al. Real-world use of key performance indicators for Point-of-Care Testing network accredited by ISO 22870. *Pract Lab Med* 2020 doi.org/10.1016/j.plabm.2020.e00188;
  37. Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI). Development and using of Quality Indicators for Laboratory Medicine improvement, 2nd ed. CLSI Document QMS12.CLSI Wayne, PA, 2019.
  38. Briggs C, Guthrie D, Hyde K, et al. Guidelines for POCT in haematology. *British J Haem* 2008;6:857-1002.

39. Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI). Point-of-Care Connectivity; approved standard, 2nd ed. CLSI document POCT01-A2. CLSI Wayne, PA, 2006.
40. Nichols JH. Risk management for point-of-care testing. *JIFCC* 2014;25:154-61.
41. Luppá PB, Junker R. Point-of-Care Testing Principles and clinical applications Ed. Springer Verlag 2018.
42. ISO 22367:2020 Medical laboratories - Application of risk management to medical laboratories. International Organization for Standardization: Geneva 2020.
43. Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI). Implementation Guide of POCT01 for Health Care Providers; approved guideline. CLSI document POCT02-A. CLSI Wayne, PA, 2008.
44. Vanhaeren S, Dupont C, Magneney M, et al. Bacterial contamination of glucose test strips: not to be neglected. *Am J Infect Control* 2011;39:611-3.
45. Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI). Planning for Laboratory Operations During a Disaster; approved guideline. CLSI Document GP-A. CLSI Wayne, PA, 2014.
46. Kost GJ, Zadran A, Zadran L, et al. Point-Of-Care-Testing Curriculum and Accreditation for Public Health-Enabling Preparedness, Response and Higher Standards of Care at Points of Need. *Frontiers in public health*. *Front Public Health* 2019;6:385.
47. ISO 15197:2013 In vitro diagnostic test systems. Requirements for blood-glucose monitoring systems for self testing in managing diabetes mellitus. International Organization for Standardization: Geneva 2013.
48. American Diabetes Association. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care* 2020; 43(Supplement 1): S32-S36.
49. National Institute for Health and Care Excellence. 2020. Managing blood glucose in adults with type 2 diabetes. <http://pathways.nice.org.uk/pathways/type-2-diabetes-in-adults> (ultimo accesso: agosto 2020).
50. Gruppo di lavoro AMD - SID - SIEDP - OSDI - SIBiOC - SIMeL. Documenti di Consenso Intersocietario: Raccomandazioni per l'autocontrollo della glicemia nel paziente diabetico. *JAMD* 2013;16:199-202.
51. Langendam M, Luijck YM, Hooft L, et al. Continuous glucose monitoring systems for type 1 diabetes mellitus (2012). *Cochrane database of systematic reviews*. doi/10.1002/14651858.CD008101.pub2 (ultimo accesso: marzo 2021).
52. Klonoff DC. Point-of-Care Blood Glucose Meter Accuracy in the Hospital Setting. *Diabetes Spectr* 2014;27:174-9.
53. Boyd JC, Bruns DE. Performance requirements for glucose assays in intensive care units. *Clin Chem* 2014;60:1463-5.
54. Parretti D, Grilli P, Bastiani F, et al. Documento di consensus SIMG-FCSA sulle corrette procedure di anticoagulazione di anticoagulazione. <http://www.centrifcsa.it/Content/DocumentiChiSiamo/DOCUMENTO%20FINALE%20CONSENSUS%20SIMG%20FCSA%20febbraio%202018.pdf> (ultimo accesso: marzo 2021)
55. Testa S, Paoletti O, Alatri A, et al. TAO: meglio la Medicina di Base o i Centri di sorveglianza? *RIMeL - IJLaM* 2009;5:160-5.
56. L'uso dei farmaci in Italia - Rapporto OsMed 2019 <https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1205984/rapporto-osmed-2019.pdf> (ultimo accesso: marzo 2021)
57. Ryan F, O'Shea S, Byrne S. The reliability of point-of-care prothrombin time testing. A comparison of CoaguChek S® and XS® INR measurements with hospital laboratory monitoring F. *Int J Lab Hematol* 2010;32:e26-33
58. Dauphin C, Legault B, Jaffeux P, et al. Comparison of INR stability between self-monitoring and standard laboratory method: Preliminary results of a prospective study in 67 mechanical heart valve patients. *Archiv Cardiovasc Dis* 2008;101:753-61.
59. Testa S, Paoletti O, Bassi L, et al. A global quality control system to check PT-INR portable monitor for antivitamin K antagonists. *Int J Lab Hematol* 2015;37:71-8.
60. Mooney C, Byrne M, Kapuya P et al. Point of care testing in general haematology. *Br J Haematol* 2019;187:296-306.
61. Murray ET, Fitzmaurice DA, Mc Cahon D. Point of care testing for INR monitoring: where are we now? *Br J Haematol* 2004;127:373-8.
62. Lindervelder D, Koffijberg H, Kusters R, et al. Point-of-care testing in primary care: A systematic review on implementation aspects addressed in test evaluations. *Int J Clin Pract* 2019;73:e13392.
63. Shimetani N. Potential of Next-generation POCT in Infectious Disease Rapid Test. *Med Mycol J* 2017;58:91-4.
64. Alp A. Advancement in POCT Molecular Testing: The Multiplex PCR POCT Devices for Infectious Diseases. *EJIFCC* 2018;29:205-9.
65. Hou T, Zeng W, Yang M, et al. Development and evaluation of a rapid CRISPR-based diagnostic for SARS-CoV-2. *PLOS Pathog* 2020;16: e1008705.
66. John Hopkins Medical School. <https://www.centerforhealthsecurity.org/resources/SARS-CoV-2/molecular-based-tests/index.html> (ultimo accesso: marzo 2021).
67. McDermott U, Downing JR, Stratton MR. Genomics and the Continuum of Cancer Care. *N Engl J Med* 2011;364:340-50.
68. Day GJ, Lockwood C, Payton JE, et al. Development of Xpert® BCR-ABL Ultra, an Automated and Standardized Multiplex Assay with Required Performance Characteristics for BCR-ABL1 Quantitative Measurement on an International Reporting Scale. *Blood* 2015;126:2793.
69. Shanmuganathan N, Hughes TP. Molecular monitoring in CML: how deep? How often? How should it influence therapy? *Hematol Am Soc Hematol Educ Program* 2018;1:168-76.
70. Hayes B, Murphy C, Crawley A, et al. Developments in Point-of-Care Diagnostic Technology for Cancer Detection. *Diagnostics* 2018;8:39-56.
71. Accordo tra il Ministro della salute, le regioni e le province autonome di Trento e Bolzano sul documento recante: «Linee-guida per le attività di genetica medica». (Accordo ai sensi dell'art. 4, del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281). *Gazzetta Ufficiale Serie Generale n.224 del 23-09-2004*.
72. Official Journal of the European Union 2009/108/EC. Amending Decision 2002/364/EC on common technical specifications for in vitro -diagnostic medical devices. Document number C (2009) 565. [https://eur-lex.europa.eu/eli/dec/2009/108\(1\)/oj](https://eur-lex.europa.eu/eli/dec/2009/108(1)/oj) (ultimo accesso: marzo 2021).
73. <https://www.finndx.org/SARS-COV-2/sarsCOV2-eval/> (ultimo accesso: marzo 2021).
74. Shah A, Shuren J. Insight into FDA's revised policy on antibody tests; prioritizing access and accuracy. *Food and Drug Administration*. 05/04/2020. (<https://www.fda.gov/news-events/fda-voices/insight-fdas-revised-policy-antibody-tests-prioritizing-access-and-accuracy>) (ultimo accesso: marzo 2021)
75. Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, et al. Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2.

- Cochrane Database Syst Rev 2020;6:CD013652. doi: 10.1002/14651858.CD013652.
76. Académie Nationale de Pharmacie. Rapport de l'Académie nationale de Pharmacie - Autotests-TROD Rôle du pharmacien d'officine. Décembre 2017. [https://www.acadpharm.org/dos\\_public/Rapport\\_autotests\\_TROD\\_VF9\\_2018.03.22.pdf](https://www.acadpharm.org/dos_public/Rapport_autotests_TROD_VF9_2018.03.22.pdf) (ultimo accesso : marzo 2021).