

Metodi *Point Of Care Testing* (POCT) ad alta sensibilità per le troponine cardiache: il futuro è già arrivato?

Aldo Clerico

Scuola Superiore Sant'Anna e Fondazione CNR – Regione Toscana “G. Monasterio”, Pisa

Gli algoritmi rapidi (≤ 3 ore) per la diagnosi di pazienti con sospetto di sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST (SCA-NSTEMI), raccomandati dalle più recenti linee guida, sono stati implementati, sia nel nostro paese che nel mondo intero, soprattutto a livello dei Dipartimenti di Emergenza/Urgenza (DEU) di grandi strutture ospedaliere strettamente collegate a laboratori clinici che utilizzano sistemi immunometrici ad alta sensibilità per la troponina I (hs-cTnI) e T (hs-cTnT), operanti su piattaforme completamente automatizzate [1-8]. Fino all'anno 2020, i metodi *Point-of-Care-Testing* (POCT) per la misura delle troponine cardiache non erano utilizzabili per la diagnosi di SCA-NSTEMI perché non erano in grado di soddisfare le specifiche di qualità raccomandate dalle linee guida internazionali [2,9]. Tuttavia è chiaro che l'utilizzo di metodi POCT per la misura di hs-cTn può rappresentare un progresso formidabile, perché questi test di laboratorio potrebbero assicurare, se utilizzati in prossimità del paziente, una riduzione significativa del tempo di diagnosi riducendo il tempo totale della misura (*TurnAround-Time*, TAT) [4,7-11]. Inoltre, i metodi POCT per la hs-cTn potrebbero consentire di effettuare un efficiente screening del paziente con sospetto di SCA-NSTEMI già a domicilio, in ambulatori decentrati o in ambulanza con una notevole riduzione del tempo di diagnosi, agevolando in questo modo il ricovero rapido e diretto presso strutture specializzate [4-8]. È sempre importante ricordare che in un paziente con ischemia miocardica il tempo di ischemia è strettamente correlato all'ampiezza dell'area di necrosi. Un tempo di ischemia più corto comporterà un recupero clinico più rapido, una migliore prestazione funzionale del miocardio, una cicatrice miocardica più piccola, e una minore frequenza di eventi avversi (inclusi aritmie cardiache, tromboembolia, ictus) [1,4,6-9].

Tuttavia solo a partire dall'anno 2019, sono stati pubblicati i primi studi [12-15] che hanno valutato l'utilizzo di metodi POCT con prestazioni analitiche in grado di soddisfare le specifiche di qualità richieste per i metodi hs-cTn [2]. Sorensen et al. [12] hanno valutato le caratteristiche analitiche del metodo PATHFAST POC hs-cTnI che ha mostrato prestazioni analitiche tipiche di un metodo hs-cTnI (Tab. 1). Inoltre, questo studio ha valutato e confrontato l'accuratezza diagnostica di questo metodo POCT con quelle del metodo hs-cTnI Architect utilizzando sia l'algoritmo rapido 0/1h che quello standard 0/3h in un primo gruppo (n=669) e poi ancora in un secondo gruppo (n=610) per una ulteriore validazione dei risultati clinici ottenuti in questi pazienti ammessi al DEU con dolore toracico [12]. Successivamente nel 2020, Boeddinghaus et al. [13] hanno confrontato, in uno studio multicentrico internazionale, l'efficienza diagnostica del metodo POC-hs-cTnI-TriageTrue rispetto ai metodi hs-cTnI e hs-cTnT su una coorte di 1261 pazienti con sospetto di SCA-NSTEMI (di cui 178 con IMA, 14%). In questo studio, il metodo POC-hs-cTnI-TriageTrue ha fornito una prestazione analitica (Tab. 1) ed una accuratezza diagnostica non significativamente differenti da quelle dei metodi hs-cTnI o hs-cTnT di confronto utilizzati in ogni centro dello studio per la diagnosi di NSTEMI [13]. Più recentemente, nel 2021, Apple et al. [14] hanno valutato le prestazioni analitiche e calcolato i valori del 99° percentile URL del metodo POCT Atellica VTLi hs-cTnI. Questo studio [14] ha dimostrato che il metodo POCT Atellica VTLi hs-cTnI possiede le specifiche di qualità richieste dalle linee guida per essere considerato un metodo hs-cTnI [2].

I risultati di questi studi [12-14] hanno dimostrato che questi nuovi test di laboratorio sono in grado di ottenere due obiettivi, assai difficile da raggiungere insieme, cioè garantire un veloce tempo di risposta ed anche una

Tabella 1

Parametri di sensibilità e valori del 99° percentile di metodi POCT per la misura della Troponina I con prestazioni analitiche confrontabili ai metodi ad alta sensibilità (come dichiarato dai produttori).

Autore (Riferimento)	METODO	LoD (ng/L)	LoQ 10 % CV (ng/L)	99 th percentile URL (ng/L)
Sorensen NA et al. [12]	PATHFAST cTnI-II assay (LSI Medience Corporation; Mitsubishi Chemical Europe, Dusseldorf, Germany)	2,9	11,0	F: 21,1 (13,4 – 25,3) ^a M: 27,0 (18,5 – 27,7) ^a
Boeddinghaus J et al. [13]	TriageTrue High Sensitivity Troponin I Test (Quidel Corporation, San Diego, California)	0,7 – 1,6	4,4 – 8,4	F: 14,4 (13,1 – 28,7) ^b M: 25,7 (18,3 – 37,6) ^b
Apple FS et al. [14]	POC Atellica VTLi immunoassay (Siemens Healthineers, Eindhoven, The Netherlands)	1,2		F: 18,0 (9,0 – 78,0) ^b M: 27,0 (21,0 – 37,0) ^b

LoD: Limite di rilevazione (*Limit of Detection*); LoQ 10% CV: Limite di Quantificazione al 10% CV; F: donne, M: uomini.

^aIntervallo di Confidenza al 95%; ^bIntervallo di Confidenza al 90%.

prestazione analitica eccellente in termini di sensibilità e riproducibilità, senza, però, perdere in specificità della misura.

Tuttavia, il percorso di questi nuovi metodi POCT per la misura di hs-cTnI non è ancora giunto al traguardo definitivo. Come anche recentemente osservato dalle linee guida NICE [6], la più importante limitazione di questi studi [12-14] è che le misure effettuate con questi metodi POCT non sono state ottenute su campioni di pazienti con sospetto di SCA appena prelevati al DEU, ma su campioni di plasma conservati a temperature molto basse per mesi o anni. Rimane quindi la possibilità che i valori ottenuti possano non essere uguali a quelli forniti da campioni di plasma analizzati subito dopo il prelievo. Tuttavia, Gopi et al. [15] hanno recentemente valutato le prestazioni analitiche e i risultati clinici del metodo POCT PATHFAST hs-cTnI in 224 campioni di plasma raccolti da 191 pazienti ammessi al DEU con sospetto di SCA. I risultati di questo studio hanno dimostrato che, utilizzando questo metodo POCT per la misura di hs-cTnI, i campioni di sangue intero (*whole-blood*) possono essere utilizzati in maniera interscambiabile con il plasma [15].

In conclusione, in accordo con le linee-guida NICE [6], si può concludere che al momento alcuni dei più recenti metodi POCT per la misura di hs-cTnI sembrano possedere prestazioni analitiche simili a quelle dei metodi hs-cTn che utilizzano piattaforme completamente automatizzate [12-15]. Tuttavia, ulteriori studi sono necessari per stabilire se l'accuratezza dei cut-off utilizzati e soprattutto se il costo/beneficio dell'utilizzo di questi nuovi POCT per la misura di hs-cTnI sia paragonabile a quello dei metodi hs-cTnI e hs-cTnT che sono attualmente impiegati nei laboratori clinici. Tuttavia, come recentemente osservato da alcuni Autori [16], forse il futuro per i metodi POCT ad alta sensibilità per la misura delle cTn sta già arrivando.

BIBLIOGRAFIA

1. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37:267-315.
2. Wu AHB, Christenson RH, Greene DN, et al. Clinical laboratory practice recommendations for the use of cardiac troponin in acute coronary syndrome: expert opinion from the Academy of the American Association for Clinical Chemistry and the Task force on Clinical Applications of Cardiac Bio-markers of the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Clin Chem* 2018;64:645-55.
3. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J* 2019;40:237-69.
4. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2021;42:1289-387.
5. Apple FS, Collinson PO, Kavsak PA, et al. The IFCC Clinical Application of Cardiac Biomarkers Committee's Appraisal of the 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Getting cardiac troponin right. *Clin Chem* 2021, online ahead of print.
6. Body R, Collinson P, Mills N, et al. Diagnostics guidance [DG40] Diagnostics Assessment Committee National Institute for Health and Care Excellence. High-sensitivity troponin tests for the early rule out of NSTEMI. NICE 26 August 2020; pag. 1-42. <https://www.nice.org.uk/guidance/DG40>.
7. Apple FS, Sandoval Y, Jaffe AS, et al. IFCC Task Force on Clinical Application of Cardiac Bio-Markers. Cardiac troponin assays: guide to understanding analytical characteristics and their impact on clinical care. *Clin Chem* 2017;63:73-81.
8. Januzzi JL Jr, Mahler SA, Christenson RH, et al. Recommendations for institutions transitioning to high-sensitivity troponin testing. *JAAC Scientific Expert Panel. J Am Coll Cardiol* 2019;73: 1059-77.
9. Clerico A, Ripoli A, Zaninotto M, et al. Head-to-head comparison of plasma cTnI concentration values measured with three high-sensitivity methods in a large Italian population of healthy volunteers and patients admitted to emergency department with acute coronary syndrome: a multi-center study. *Clin Chim Acta* 2019;496:25-34.
10. Schols AMR, Stakenborg JPG, Dinant GJ, et al. Point-of-care testing in primary care patients with acute cardiopulmonary symptoms: a systematic review. *Family Practice* 2018;35:4-12.
11. Collinson PO, Saenger AK, Apple FS, et al. High sensitivity, contemporary and point-of-care cardiac troponin assays: educational aids developed by the IFCC Committee.
12. Sørensen NA, Neumann JT, Ojeda F, et al. Diagnostic evaluation of a high-sensitivity troponin I Point-of-Care Assay. *Clin Chem* 2019;65:1592-601.
13. Boeddinghaus J, Nestelberger T, Koechlin L, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with Point-of-Care high-sensitivity cardiac troponin I. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:1111-24.

14. **Apple FS, Schulz K, Schmidt CW, et al.** Determination of sex-specific 99th percentile upper reference limits for a point of care high sensitivity cardiac troponin I assay. Clin Chem Lab Med 2021, in press.
15. **Gopi V, Milles B, Spanuth E, et al.** Comparison of the analytical performance of the PATHFAST high sensitivity cardiac troponin I using fresh whole blood versus fresh plasma samples. Clin Chem Lab Med 2021; accepted for publication.
16. **Clerico A, Zaninotto M, Plebani M.** High-sensitivity assay for cardiac troponins with POCT methods. The future is soon. Clin Chem Lab Med 2021, Jun 4. doi: 10.1515/cclm-2021-0620. Online ahead of print.

Per corrispondenza:

Prof. Aldo Clerico
Scuola Superiore Sant'Anna e
Fondazione CNR – Regione Toscana “G. Monasterio”,
Via Trieste, 41
56126 - Pisa
Tel.: 349 3434628
E-mail: aldoclerico1948@gmail.com