


# Il tempo di risposta del Laboratorio (*turnaround time*, TAT) per la troponina (cTn). Raccomandazione del GdS MM SIPMeL

## *Troponin (cTn) Turnaround Time (TAT). GdS MM SIPMeL recommendation*

Daniela Rubin<sup>1</sup> · Matteo Cassin<sup>2</sup> · Margherita Morandini<sup>3</sup> · Piero Cappelletti<sup>4</sup>  · Francesca Veneziani<sup>5</sup> · Maria Aurora Burgio<sup>6</sup> · Massimiliano Manno<sup>7</sup> · Elisabetta Stenner<sup>8</sup> · Marco Moretti<sup>9</sup> · Giulio Marino<sup>10</sup> · Dina Di Maria<sup>11</sup> · Deborah Mazzei<sup>12</sup> · Lucia Malloggi<sup>12</sup> · Alessio Gamboni<sup>13</sup> · Gianni Antonio Galli<sup>14</sup>

Ricevuto: 14 maggio 2018 / Accettato: 25 maggio 2018 / Pubblicato online: 20 giugno 2018  
© Società Italiana di Patologia Clinica e Medicina di Laboratorio 2018

**Riassunto** *Premesse.* La tempestività della risposta della troponina (cTn), misurata come *turnaround time* (TAT), è critica nella diagnostica della sindrome coronarica acuta (SCA), ma tradizionalmente deve tenere conto della necessità di prelievi multipli con tempistiche definite dalle linee guida. Lo scopo del lavoro è la valutazione della letteratura dal 2013 a oggi nella definizione del TAT di cTn necessario nella diagnosi di SCA nel Dipartimento di Emergenza (DE).

A nome del Gruppo di Studio sui Marcatori Miocardici (GdS MM) della Società Italiana di Patologia Clinica e Medicina di Laboratorio (SIPMeL).

✉ P. Cappelletti  
[pie.cappelletti@gmail.com](mailto:pie.cappelletti@gmail.com)

- <sup>1</sup> Laboratorio Analisi AULSS2, Conegliano Veneto, TV, Italia
- <sup>2</sup> Cardiologia, AAS5, Pordenone, Italia
- <sup>3</sup> Laboratorio Analisi, AAS5, Pordenone, Italia
- <sup>4</sup> SIPMeL, Castelfranco Veneto, TV, Italia
- <sup>5</sup> Laboratorio Analisi, Ospedale S. Maria Nuova, USL Centro Toscana, Firenze, Italia
- <sup>6</sup> Patologia Clinica Ospedale Barone Lombardo, Canicattì, AG, Italia
- <sup>7</sup> Laboratorio Analisi, Città di Lecce Hospital-GVM Care&Research, Lecce, Italia
- <sup>8</sup> Patologia Clinica, ASUITS, Trieste, Italia
- <sup>9</sup> Patologia Clinica A.O. Ospedali Riuniti Marche Nord, Pesaro, Italia
- <sup>10</sup> Laboratorio Analisi, AUSL Bologna, Vergato, BO, Italia
- <sup>11</sup> Laboratorio Analisi Polimedica, Ravanusa, AG, Italia
- <sup>12</sup> Laboratorio Analisi, AOU, Pisa, Italia
- <sup>13</sup> Medicina d'Urgenza ASL2, Foligno, PG, Italia
- <sup>14</sup> Estote Misericordes, Firenze, Italia

*Metodi.* È stata condotta una ricerca bibliografica in PubMed e in siti istituzionali e di Società scientifiche per verificare, nell'arco degli ultimi 5 anni, se le linee guida cliniche e di laboratorio che affrontano la diagnosi di SCA definiscano raccomandazioni concernenti TAT di cTn e se sono emerse prove di efficacia, dirette o indirette, degli effetti di TAT cTn sugli esiti clinici e/o organizzativi dei pazienti in DE.

*Risultati.* Tre su otto linee guida cliniche e cinque su cinque linee guida di laboratorio, così selezionate, convergono nell'indicazione di un TAT di cTn di 1 ora (1 h) o inferiore, che però non si basa su "evidenze" certe del suo effetto sugli esiti organizzativi e/o clinici se non sulla permanenza (*length-of-stay*, LOS) in DE, che peraltro può produrre effetti negativi sugli *outcome* del paziente. Tuttavia, la diffusione degli algoritmi diagnostici con troponina ad alta sensibilità (*high sensitivity troponin*, hs-cTn) per il *rule in/rule out* di SCA sempre più veloci a 1 h, 30 min e all'ingresso (T0) e di protocolli (*accelerated diagnostic pathways*, ADP), che di solito contemplano anche ECG e valutazioni del rischio (*risk score*), permette una decisione clinica in 1 ora per oltre i due terzi e al tempo zero in oltre un terzo dei pazienti presenti in DE con sospetto NSTEMI (*non-ST elevation myocardial infarction*) in sicurezza (NPV per eventi avversi 98,7–100% e 95,5–100%, rispettivamente). Esiste, però, una discrepanza nell'esatta definizione del TAT di cTn, in particolare del punto di partenza (richiesta, prelievo, arrivo in Laboratorio).

*Conclusioni.* Si raccomanda che il TAT di hs-cTn sia inferiore all'ora per rispondere agli algoritmi diagnostici proposti e sia definito identificando il punto di partenza nel prelievo, secondo le linee guida valide ormai da quasi vent'anni.

**Parole chiave** Troponina · cTn · Turnaround time · TAT · Linee guida · Sindrome coronarica acuta · NSTEMI · Algoritmi diagnostici

**Summary** Background. *The timeliness, measured as turnaround time (TAT), of troponin (cTn) is a critical factor in the diagnosis and rule in / rule out of Emergency Department (ED) patients suspected of acute coronary syndromes (ACS). Nevertheless, in the past the required serial sampling could diminish the need for a very rapid TAT on any single sample.*

Methods. *A bibliographic research was conducted on PubMed and several institutional and Scientific Societies websites for clinical and laboratory guidelines (GLs) with a recommended cTn TAT and for evidences of effects of TAT on clinical and/or organizational outcomes of ED patients with suspected NSTEMI (non-ST elevation myocardial infarction), produced in the last 5 years.*

Results. *Three of eight clinical GLs and five of five Laboratory GLs recommend a cTn TAT  $\leq 1$  h, but this quality goal is not evidence-based: TAT has a clear effect only on ED length-of-stay (LOS), that could affect patients' outcomes. Nevertheless, the use of high-sensitivity troponin (hs-cTn) quick algorithms at 1 h, 30 min or at presentation (T0) and accelerated diagnostic pathways that combine hs-cTn, ECG and risk scores (ADP) allow a rapid and safe rule in / rule out for over two-thirds in 1 hour and for over one-third at T0 of ED patients suspected of NSTEMI (NPV for MACE 98.7–100% and 95.5–100%, respectively). The definition of cTn TAT and of its beginning (order, blood collection, laboratory receipt) is still uncertain.*

Conclusions. *The hs-cTn TAT should be  $\leq 1$  h or less, for an effective use in new algorithms at 1 h or T0 and in new ADPs, suggested by clinical GLs and literature evidences. The TAT should measure the time from blood collection to the availability of results.*

**Keywords** Troponin · cTn · High-sensitivity troponin · hs-cTn · Turnaround time · TAT · Acute coronary syndromes · ACS · NSTEMI · Rule in · Rule out

## Introduzione

La ri-definizione del concetto di infarto miocardico acuto (IMA) [1] nel 2000 individuò la troponina (cTn) come il biomarcatore di scelta per identificare il danno miocardico, determinando un “cambio di paradigma” dall’era dell’IMA diagnosticato prevalentemente dalla clinica e dall’ECG a quella dell’IMA diagnosticato prevalentemente dalla cTn. Il concetto della centralità della cTn nella diagnostica della malattia coronarica ischemica (sindrome coronarica acuta, SCA) e tempi e modi del suo utilizzo sono stati oggetto di numerose revisioni internazionali [2, 3], americane [4], europee [5] e italiane [6] in riferimento anche all’affinamento del biomarcatore sotto il profilo dell’accuratezza diagnostica e della sensibilità analitica e clinica (*high sensitivity troponin*, hs-cTn).

Nell’utilizzo di cTn per la diagnosi, dimissione e/o ricovero del paziente (*rule out/rule in*) e prognosi di SCA e in particolare di NSTEMI (*non-ST elevation myocardial infarction*)—data la centralità di ECG per la diagnosi e il trattamento immediato di STEMI (*ST elevation myocardial infarction*)—presso i Pronto Soccorso/Dipartimenti di Emergenza (PS/DE) e le Unità Coronariche (UCIC), la tempestività della risposta del Laboratorio clinico (*turnaround time*, TAT) rappresentò fin dall’introduzione del biomarcatore un fattore essenziale. Tuttavia, la necessità di prelievi seriati a 3, 6, 9–12 ore poteva diminuire la necessità di TAT rapidissimi per ciascun campione [7].

In effetti, quando 5 anni fa abbiamo rivisto le indicazioni delle linee guida e le prove di efficacia (evidenze) a sostegno del TAT raccomandato per cTn (*Rubin D. Il TAT è un vero problema nella richiesta di marcatori cardiaci? Sessione GdS MM “Nuovi marcatori, vecchi problemi?” 23° Congresso Nazionale SIMeL, Salerno 3–5 ottobre 2012*), abbiamo constatato che la definizione del TAT era incerta [8], non vi erano indicazioni concordi nelle linee guida cliniche e di laboratorio e il TAT prevalentemente suggerito non era *evidence-based* [9], il TAT era misurato poco e male dai Laboratori [10] e che le “evidenze” di un effetto del cTn TAT sugli esiti clinico-organizzativi dei pazienti erano indirette, contraddittorie e limitate alla permanenza (*length-of-stay*, LOS) in DE [11]. I riferimenti essenziali, in quel momento, erano: per le linee guida cliniche il documento del 2012, “*Third universal definition of myocardial infarction*” [3], che non fa menzione del TAT di cTn ma prevedeva una tempistica di prelievi seriali fino a 6 ore invece delle precedenti 9–12; per le linee guida di laboratorio le raccomandazioni NACB e IFCC del 2007 [12], che stabilivano in 1 h il *goal* per il TAT di cTn; per le evidenze dell’impatto del TAT sugli esiti del paziente la revisione sistematica di Bingsisser et al [11] del 2012. Questa revisione critica della letteratura mostrava che non esistevano evidenze che i POCT di cTn modificassero significativamente gli esiti clinici; esistevano viceversa solide evidenze che diminuissero LOS in DE ma fortemente condizionate da come il POCT riusciva a modificare l’intero processo di cura. Gli autori rilevavano, inoltre, che i POCT per cTn erano meno sensibili dei metodi del Laboratorio e spesso non comparabili e che studi clinici randomizzati sarebbero stati necessari per validare una reale *cost-effectiveness* di questi strumenti all’interno dei percorsi clinici.

Pertanto, le nostre conclusioni ricalcavano quanto espresso ancora al passaggio del secolo dalle principali linee guida [7, 13]: per la diagnosi e terapia di STEMI la cTn non è necessaria e per il *rule out* di NSTEMI è necessario seguire la cTn secondo tempi prestabiliti (*sampling times*) previsti dalle linee guida cliniche [3] che richiedono almeno due prelievi a distanza di 3–6 ore dall’ingresso. Ciò diminuiva la necessità di TAT particolarmente rapidi per la cTn: “*Moreover, rule out of AMI from the ED does require results of*

*serial sampling, which further diminishes the need for a very rapid TAT on any single sample” [7].*

## Scopo del lavoro

A 5 anni di distanza, contrassegnati dall’impetuoso diffondersi dell’hs-cTn, dal proliferare di nuove linee guida cliniche americane ed europee e dalla produzione di nuove evidenze in particolare per quanto attiene i tempi del *rule out/rule in*, ci siamo proposti di verificare se le nostre conclusioni del 2012 siano ancora valide o debbano essere modificate e con quale forza eventualmente si debba raccomandare un TAT per cTn sempre inferiore l’ora (1 h) e il più rapido possibile.

## Materiali e metodi

Sono state condotte ricerche bibliografiche in PubMed, con i limiti “5 years” e “human”, riguardo: 1) le linee guida/raccomandazioni cliniche riguardanti NSTEMI (*troponin; guidelines; acute coronary syndrome; myocardial infarction; NSTEMI*); 2) le linee guida/raccomandazioni di laboratorio riguardanti TAT di cTn (*troponin; guidelines; cardiac biomarkers medical practice; troponin turnaround time*); 3) lavori contenenti “evidenze” relative al TAT di cTn ed esiti primari o secondari nella storia clinica del paziente (*troponin turnaround time; Emergency Department length-of-stay; clinical outcome; cost-effectiveness*) e 4) gli algoritmi clinici con tempi di prelievo per cTn (*acute coronary syndrome; rule out / rule in; troponin algorithm*).

Le conoscenze personali e l’esame della bibliografia dei lavori selezionati hanno integrato le ricerche bibliografiche.

Sono inoltre stati consultati i siti istituzionali *The National Guideline Cleringhouse*, NGC (<https://www.guideline.gov>), *The Cochrane Library* (<http://www.cochranelibrary.com>), *The National Institute for Health and Care Excellence*, NICE (<https://www.nice.org.uk>), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*, CADTH (<https://www.cadth.ca>) e delle Società scientifiche *International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, IFCC (<http://www.ifcc.org>), *American Association of Clinical Chemistry*, AACC (<https://www.aacc.org>), *European Society of Cardiology*, ESC (<https://www.escardio.org>), *American College of Cardiology*, ACC (<https://www.acc.org>), *Canadian Cardiovascular Society*, CCS (<https://www.ccs.ca>), *Cardiac Society of Australia and New Zeland*, CSANZ (<http://www.csanz.edu.au>), *Pan African Society of Cardiology* (<http://www.pascar.org>), *Asian Pacific Society of Cardiology* (<http://www.apscardio.org>) e, in Italia, *Associazione Nazionale Medici Cardiologi*, ANMCO (<http://www.anmco.it>), *Società Italiana di Medicina di Emergenza-Urgenza*, SIMEU (<https://www.simeu.it>), *Società Italiana di*

*Biochimica Clinica*, SIBioC (<https://www.sibioc.it>) e *Società Italiana di Patologia Clinica e Medicina di Laboratorio*, SIPMeL (<https://www.sipmel.it>).

I criteri d’inclusione sono stati: per la prima e seconda ricerca la presenza di raccomandazioni specifiche emanate da Istituzioni o Società scientifiche per cTn nella diagnosi di NSTEMI in DE sul versante clinico e/o di laboratorio con esclusione degli articoli illustrativi o opinioni di singoli esperti; per la terza ricerca l’evidenza di esiti clinici come IMA, morte o *major adverse cardiac events* (MACE) e/o organizzativi come la degenza in DE (LOS) dipendenti dal TAT di cTn; e per la quarta ricerca la valutazione clinica degli algoritmi per il *rule in/rule out* di NSTEMI sulla base di hs-cTn, comprendendo le indagini che associano elettrocardiogramma (ECG) e valutazioni del rischio (*risk score*), ma escludendo quelle che associano altri biomarcatori (principalmente copeptina).

## Risultati

La ricerca bibliografica su PubMed per linee guida o raccomandazioni inerenti all’uso di cTn nella diagnosi di NSTEMI dal 2013 al febbraio 2018 ha fornito 217 riferimenti da cui sono stati isolati 43 riferimenti contenenti raccomandazioni specifiche per l’oggetto. Il confronto con i risultati delle ricerche sui siti istituzionali e delle Società scientifiche ha permesso di identificare otto documenti clinici principali (Tab. 1). Nelle 8 [4–6, 14–18] linee guida censite, cinque [6, 14, 15, 17, 18] non fanno alcuna menzione del TAT di cTn anche se il loro riferimento è la linea guida ESC 2015 [5], che invece stabilisce un’esplicita raccomandazione di Classe I e Livello di evidenza A sulla necessità di usare metodi sensibili o ad alta sensibilità con risultati entro 60 minuti. La linea guida australiana e neozelandese [16], anch’essa derivata da ESC 2015, specifica che è meglio usare la cTn del Laboratorio centrale (LAB) salvo che essa non sia indisponibile entro un’ora (1 h) dalla richiesta e propone 3 diversi algoritmi a seconda che venga usata una cTn POCT, una cTn contemporanea da LAB o una hs-cTn da LAB. La linea guida AHA/ACC 2014 [4] non menziona il TAT, ma avverte che cTn POCT è sostanzialmente inferiore a quella del LAB e quindi va usata solo per informazioni iniziali. La menzione di un TAT < 1 h era però presente in precedenti versioni delle linee guida AHA/ACC per SCA fin dal 2000 [13, 19].

La ricerca bibliografica su PubMed per linee guida o raccomandazioni inerenti al *turnaround time* di cTn dal 2013 al febbraio 2018 ha fornito 68 riferimenti. Il confronto con i risultati delle ricerche sui siti istituzionali e delle Società scientifiche ha permesso di identificare cinque [20–24] documenti di laboratorio rispondenti ai criteri di linee guida o raccomandazioni per l’uso di cTn, in particolare per la diagnosi di NSTEMI (Tab. 2). Tutte le linee guida menzionano

**Tabella 1** Linee guida cliniche per SCA NSTEMI, successive a “*Third universal definition of myocardial infarction*” del 2012. TAT: Turnaround Time; LAB: laboratorio centrale; POCT: Point-of-care testing

| Anno | Autori/giornale   | Titolo  | TAT di cTn  | Note  |
|------|---|---|---|---|
| 2014 | Amsterdam ED, Wenger NK, Brindis RG et al, JACC 64:e139–e228              | 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines   | cTn POCT può fornire informazioni iniziali, anche se la sensibilità è sostanzialmente inferiore a quella dei metodi del LAB | Riferimento: <i>Third universal definition of MI</i> . Tempi di prelievo: 0–3–6 h e oltre (se rischio SCA intermedio o alto)                        |
| 2014 | National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*                 | Myocardial infarction (acute): early rule out using high-sensitivity troponin tests (Elecsys Troponin T high-sensitive, ARCHITECT STAT High Sensitive Troponin-I and AccuTnI+3 assays). Diagnostics guidance n. 15  | Nessun riferimento  | Introduzione hs-cTn. Tempi di prelievo: 0–3 h   |
| 2016 | Roffi M, Patrono C, Collett JP et al, Eur Heart J 37:267–315              | 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) | È raccomandato misurare la cTn con metodi sensibili o hs e ottenere i risultati entro 60 min (Classe I Livello A)           | Raccomandata hs-cTn. Protocolli accelerati: 0–3 h e 0–1 h (anche altri algoritmi). Determinazione variazioni cTn nel tempo ( $\Delta$ assoluto o %) |
| 2016 | Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)**                      | Acute coronary syndrome SIGN n. 148   | Nessun riferimento  | Valutare l'introduzione di hs-Tn e tempi 0–3 h  |
| 2016 | Zuin G, Parato VM, Groff P et al, G It Cardiol 17:416–446                 | Documento di consenso ANMCO/SIMEU: Gestione intraospedaliera dei pazienti che si presentano con dolore toracico   | Nessun riferimento  | Riferimento: ESC 2015. Raccomandata hs-cTn e algoritmo 0–3 h  |
| 2016 | Chew DP, Scott IA, Cullen L et al, Heart, Lung and Circulation 25:895–951 | National Heart Foundation of Australia & Cardiac Society of Australia and New Zealand: Australian Clinical Guidelines for the Management of Acute Coronary Syndromes 2016   | Non sono raccomandate decisioni su base POCT, quando la cTn LAB è disponibile entro 1 h dalla richiesta                     | 3 algoritmi: POCT; LAB e cTn; LAB e hs-cTn. 6 tempistiche in base a tipologia cTn e rischio SCA (anche T0)  |
| 2016 | National Institute for Health and Care Excellence (NICE)***               | Chest pain of recent onset: assessment and diagnosis. Clinical guidance 95 (2010), updated 2016   | Nessun riferimento  | Raccomandata hs-cTn solo in SCA! Anche T0 (esclusione sotto LoD)!   |
| 2017 | Damman P, van't Hof AW, ten Berg JM et al, Neth Heart J 25:181–185        | 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: comments from the Dutch ACS working group  | Nessun riferimento  | Riferimento: ESC 2015   |

\* <https://www.nice.org.uk/guidance/dg15>\*\* <http://www.sign.ac.uk>\*\*\* <https://www.nice.org.uk/guidance/cg95>

espressamente la necessità di un TAT di cTn inferiore a 1 h o meno (30 min). Tre [22–24] esplicitano che questo TAT è dirimente per un eventuale impianto di POCT. La definizione di TAT, però, non è univoca: tre [20–22] lo indicano dal prelievo (*sampling-to-report*) e due [23, 24] dalla ricezione

del campione (*receipt-to-report*).

La ricerca bibliografica su PubMed per le eventuali prove di efficacia dell'abbreviamento di TAT per cTn sugli esti clinico-organizzativi di SCA in DE ha individuato 815 riferimenti bibliografici da cui sono stati identificati quattordici

**Tabella 2** Raccomandazioni di laboratorio per SCA NSTEMI dopo il 2012. TAT: Turnaround Time; LAB: laboratorio centrale; POCT: Point-of-care testing; SCA: sindrome coronarica acuta

| Anno | Autori/giornale   | Titolo   | TAT di cTn   | Riferimenti  |
|------|---|--|--|--|
| 2015 | McKeeman GC, Auld PW<br>Ann Clin Biochem<br>52:527–542  | A national survey of troponin testing and recommendations for improved practice  | Raccomandazione 7. Il Laboratorio deve seguire le indicazioni dei <i>key performance indicators</i> (KPI) di RCPATH: TAT < 1 h dal prelievo  | RcPath. Key Performance Indicators In Pathology 2011–13*   |
| 2016 | Cappelletti P, Morandini M, Moretti M et al, Riv Ital Med Lab 12:36–48  | Raccomandazioni del Gruppo di Studio sui marcatori miocardici (GdS MM) di SIPMeL per l'implementazione di <i>Point-of-care testing</i> (POCT) per la determinazione della troponina (cTn)  | Raccomandazione 11. Il TAT, inteso come il tempo intercorrente dal prelievo alla consegna della risposta, dovrebbe essere compreso in 1 ora e, in modo ottimale, in 30 minuti, e comunque deve essere concordato con gli utilizzatori clinici. Classe I; Evidenza B    | Storrow AB, Apple FS, Wu AHB et al (2006) Use of cardiac biomarkers for acute coronary syndromes. In: Nichols JH (Ed) Laboratory medicine practice guidelines: evidence based practice for point-of-care testing. AACC Press, Washington   |
| 2016 | Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)**  | Point-of-Care Troponin Testing in Patients With Symptoms Suggestive of Acute Coronary Syndrome: Recommendations  | Raccomandazioni. Nelle situazioni cliniche dove non vi è accesso entro 1 h al LAB, si raccomanda l'uso di cTn POCT per i pazienti con sintomi di SCA. Nelle situazioni cliniche con accesso immediato al LAB, NON è raccomandato l'uso di cTn POCT per questi pazienti | CADTH Optimal Use Report*** (2016) Point-of-Care Troponin Testing in Patients With Symptoms Suggestive of Acute Coronary Syndrome: A Health Technology Assessment  |
| 2016 | Australasian Association of Clinical Biochemists Inc (aacb)****   | Recommendations for Use of Point-of-Care (POC) Troponin Assays in Assessment of Acute Coronary Syndrome  | Raccomandazioni cliniche VIII. cTn LAB deve essere disponibile il più presto possibile con un goal di 60 min dal ricevimento del campione. Altrimenti si può considerare il POCT, anche se il LAB resta l'opzione preferibile se disponibile                           | Anderson JL, Adams CD, Antman EM et al (2007) ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 50:e1–e157   |
| 2018 | Wu AHB, Christenson RH, Green DN et al, Clin Chem 64. <a href="https://doi.org/10.1373/clinchem.2017.277186">https://doi.org/10.1373/clinchem.2017.277186</a> | 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 | Raccomandazione 9. Il risultato di cTn dovrebbe essere disponibile entro 60 minuti o meno da quando il campione è stato accettato. Dovrebbe esserci uno sforzo continuo per migliorare il TAT a 60 min da quando il campione è stato prelevato                         | Apple FS, Jesse RL, Newby LK et al (2007) National Academy of Clinical Biochemistry and IFCC Committee for Standardization of Markers of Cardiac Damage Laboratory Medicine Practice Guidelines: analytical issues for biochemical markers of acute coronary syndromes. Clin Chem 53:547–551 |

\* <https://www.rcpath.org/profession/clinical-effectiveness/key-performance-indicators-kpi.htm>\*\* [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/OP0519\\_POC\\_Troponin\\_Recs.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/OP0519_POC_Troponin_Recs.pdf)\*\*\* [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/OP0519\\_POC\\_Troponin\\_Report.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/OP0519_POC_Troponin_Report.pdf)\*\*\*\* <https://www.aacb.asn.au/resources/recommendations-for-use-of-troponin-poc>

lavori [25–38] utili per la nostra ricerca volta alle “evidenze” sull’impatto del TAT di cTn nell’iter diagnostico-terapeutico di NSTEMI e negli esiti per il paziente (Tab. 3). Nove [25–30, 34–36] studiano gli effetti di cTn TAT sugli esiti clinico-

organizzativi (2 presuntivamente [25, 36]; 1 è una ricerca sistematica [27]): sette [25–30, 34, 37] sul LOS (*length-of-stay*) in DE con dimostrazioni positive, tre [27, 35, 36] altri esiti. Tuttavia effetti sugli esiti clinici primari non sono di-

**Tabella 3** Effetti di interventi sul TAT cTn e sugli esiti del paziente nella letteratura dopo il 2012. DE: Dipartimento di Emergenza; LAB: laboratorio centrale; LOS: *length-of-stay*; POCT: *Point-of-Care testing*; TLA: *Total Laboratory Automation*; M: mediana; OP: *outlier*; SCA: sindrome coronarica acuta; SR: revisione sistematica; TAT: *Turnaround Time*; 90 pc: 90° percentile

| Anno | Autori/giornale  | Titolo   | Effetti TAT di cTn   | Note   |
|------|--|--|--|--|
| 2013 | Blick KE. Am J Clin Pathol 140:193–202                                     | Providing critical laboratory results on time, every time to help reduce emergency department length of stay: how our laboratory achieved a Six Sigma level of performance                     | Metodo Lean/6 sigma e TLA/POCT raggiungono 6 sigma per TAT 60 min, eliminandolo come teorico determinante di LOS di DE   | Focus NON su cTn. Prototipo metodologico, focus TLA (POCT integrato) e riferimenti bibliografici                       |
| 2013 | Koehler J, Flarity K, Hertner G et al, Adv Emerg Nurs J 35:270–277         | Effect of troponin I Point-of-Care testing on emergency department throughput measures and staff satisfaction  | POCT diminuisce cTn TAT door-to-result del 100% (105–51 min; $p < 0.0000$ ) e LOS DE del 12% (290–255 min; NS)   | Focus POCT. Soddissfazione del personale DE  |
| 2014 | Owen JJ, Worster A, Waines BM et al, CJEM 16:20–24                         | Root cause analysis of delays to discharge for patients held for serial cardiac troponin levels  | RCA per TAT totale di cTn seriali. In questo caso, i fattori predominanti non sono preanalitici (come negli altri studi RCA) ma analitici e postanalitici (TAT da risultati a decisione clinica) | Originale l'approccio a cTn seriali (situazione comune) e la valutazione del TAT clinico, dalla richiesta della 2° cTn |
| 2015 | Layfield C, Rose J, Alford A et al, Clin Biochem 48:2014–2012              | Effectiveness of Practices for Improving the Diagnostic Accuracy of Non-ST Elevation Myocardial Infarction in the Emergency Department: A Laboratory Medicine Best Practices Systematic Review | La SR mostra che POCT diminuisce TAT $\leq 60$ min ma è insufficiente per mostrare effetti sull'accuratezza diagnostica o sugli esiti  | Focus POCT. La SR raccoglie dati 1996–2013 ed è meno forte di Bingisser et al 2012                                     |
| 2015 | Li L, Georgiu A, Vecellio E et al, Acad Emerg Med 22:38–46                 | The effect of laboratory testing on emergency department length of stay: a multihospital longitudinal study applying a cross-classified random-effect modeling approach                        | Il TAT determina il 19% del LOS DE: aumento di 30 min di TAT determina aumento di 17 min di LOS; 60 min di TAT, 35 min di LOS DE (M)   | Focus NON su cTn. Evidenza più forte della relazione TAT LAB e LOS DE  |
| 2015 | Boelster AM, Rowland R, Theoret J et al, Clin Biochem 48:308–312           | Decreasing troponin turnaround time in the emergency department using the central laboratory: A process improvement study  | La diminuzione del TAT cTn $\leq 60$ min (M, door-to-result) porta a una diminuzione di 43 min (12%) di LOS DE di pazienti con sospetta SCA  | Focus su cTn! Prototipo di metodo multidisciplinare e interventi multipli e interconnessi                              |
| 2015 | Sander JH, Karr T. IJHCQA 28:428–440                                       | Improving ED specimen TAT using Lean Six Sigma   | Diminuzione di TAT esami DE, anche cTn (diminuzione 10%). Non studia effetti DE  | Metodologia Lean/6 sigma   |
| 2015 | White BS, Baron JM, Dighe AS et al, Am J Emerg Med 33:1572–1576            | Applying Lean methodologies reduces ED laboratory turnaround times   | Diminuzione TAT LAB, anche cTn (40% T, 12% I). Non studia effetti DE   | Metodologia Lean   |
| 2015 | Angeletti S, De Cesaris M, Hart JG et al, J Lab Autom 20:652–658           | Laboratory Automation and Intra-Laboratory Turnaround Time: Experience at the University Hospital Campus Bio-Medico of Rome  | Diminuzione TAT LAB, anche cTn (OP a 60 min da 11 a 5%). Non studia effetti DE   | Focus TLA  |
| 2015 | Westwood M, van Asselt T, Ramaekers B et al, Health Technol Assess 19(44)* | High-sensitivity troponin assays for the early rule-out or diagnosis of acute myocardial infarction in people with acute chest pain: a systematic review and cost-effectiveness analysis       | L'utilizzo di cTn ad alta sensibilità consentirebbe di centrare l'obiettivo di 1 h per il TAT di cTn e di 4 h per LOS di DE in SCA   | Focus hs-cTn   |
| 2016 | Ialongo C, Porzio O, Giambini I et al, J Lab Autom 21:451–458              | Total Automation for the Core Laboratory: Improving the Turnaround Time Helps to Reduce the Volume of Ordered STAT Tests   | Diminuzione TAT LAB cTn (M –26%; 90 pc –34%) diminuisce n° richieste cTn non da DE   | Focus TLA  |
| 2016 | Ison T, Morris L, Wilkerson G et al, Crit Pathw Cardiol 15:95–97           | Process Improvements to Reduce Cardiac Troponin Turnaround Time in the Emergency Department  | Diminuzione TAT cTn (14,7%) presuntivamente accelera diagnosi  | Metodo multidisciplinare e interventi multipli e interconnessi   |

**Tabella 3** (Continuazione)

| Anno | Autori/giornale  | Titolo  | Effetti TAT di cTn   | Note   |
|------|--|---|--|--|
| 2017 | Verma A, Wang AS, Feldman MJ et al. Ann Emerg Med 70:348–356   | Push-Alert Notification of Troponin Results to Physician Smartphones Reduces the Time to Discharge Emergency Department Patients: A Randomized Controlled Trial | L'allerta automatica via Smartphone diminuisce il TAT post (result-to-discharge) di 26 min (27,4%) e il LOS DE di 17 min (345–328; NS) | Focus sulla fase postanalitica clinica                         |
| 2018 | Morandini M, Sica E. Riv Ital Med Lab 14 <a href="https://doi.org/10.1007/s13631-018-0180-3">https://doi.org/10.1007/s13631-018-0180-3</a> | La tempestività come qualità e strategia. L'esperienza di Pordenone   | Diminuzione TAT cTn (da 19 a 5% OP). Non studia effetti DE   | Metodo multidisciplinare e interventi multipli e interconnessi |

\*<https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/hta19440/#/abstract>

mostrabili [27] o solo in via presuntiva [36]. Quattro lavori [31–33, 38] non esaminano gli effetti del TAT sugli *outcome*, anche se contengono utili analisi del TAT di cTn e dei metodi per abbreviarlo. Complessivamente due lavori [26, 28] esaminano il POCT di cTn, tre [25, 33, 35] le riorganizzazioni con *Total Laboratory Automation* (TLA), due [27, 37] le fasi non pre-analitiche, tre [25, 31, 32] i risultati della metodologia Lean/6 sigma e tre [30, 36, 38] quelli del metodo interdisciplinare.

La ricerca bibliografica su PubMed per articoli inerenti al *rule in/rule out* in SCA dal 2013 al febbraio 2018 ha fornito 1154 riferimenti da cui sono stati isolati 50 articoli specifici per il ruolo di cTn in NSTEMI in DE secondo protocolli a 3 h, 2 h, 1 h e T0. Tra il 2013 e il 2017 sono stati selezionati sette [39–45] lavori che validano il protocollo a 3 h suggerito da ESC 2015 da solo o in confronto con altri, uno dei quali [40] utilizzato come “evidenza” dagli estensori della linea guida soprariocordata (Tab. 4) e dieci lavori [42, 46–54] che valutano il protocollo a 2 h proposto da Than et al nel 2011 [55] (Tab. 5). Tra il 2015 e il febbraio 2018, sedici lavori [48, 56–70] validano il protocollo a 1 h suggerito da ESC 2015—due [56, 57] sono “evidenze” utilizzate per la stesura delle stesse linee guida—su popolazioni differenti (europee, australi, asiatiche, americane) e sottogruppi (malattie renali) [69], stimando la percentuale di allocazione sicura focalizzando principalmente su *rule out* e NPV; otto [48, 56–58, 61–63, 67] valutano anche *rule in* e PPV, uno [64] esclusivamente PPV. Un interessante lavoro [66] valuta oltre che l'accuratezza diagnostica anche il decremento di costi e di LOS. Infine un lavoro [71] sperimenta un protocollo a 30 minuti (Tab. 6). Tra il 2013 e il febbraio 2018, sedici lavori [65, 72–86] validano il singolo valore di hs-cTn a tempo zero (T0) sotto LoB (limite del bianco), LoD (limite di rilevazione) o LoQ (limite di quantificazione) per il *rule out*; tre di essi [73–75] sono utilizzati come evidenze da ESC 2015; due sono metanalisi [74, 82]. Un lavoro [87] valuta il valore di hs-cTn a T0 per il *rule in* (Tab. 7). L'unico limite evidente nell'uso del dato T0 riguarda i pazienti *early presenter*

(definiti come i pazienti con l'esordio della sintomatologia nelle 2 ore prima dell'ingresso in DE), per i quali il singolo dato di hs-cTn non raggiunge sensibilità e NPV sufficienti per un uso clinico. La combinazione con ECG e *risk score* ha migliori performance. L'uso del singolo valore a T0 non è possibile con troponina contemporanea. Le diverse troponine ad alta sensibilità hanno comportamenti differenti che devono essere conosciuti dal clinico.

## Discussione

Il presente lavoro intende valutare che cosa sia cambiato tra il 2012 e oggi dal punto di vista delle evidenze e delle linee guida a proposito del TAT di cTn richiesto nella diagnosi di SCA e in particolare di NSTEMI per pazienti afferenti al Dipartimento di Emergenza/Pronto Soccorso. In questi anni l'aspetto predominante è stato il progressivo diffondersi dell'uso della hs-cTn secondo la definizione condivisa di “alta sensibilità” [88], con l'aumento dei metodi ad alta sensibilità disponibili, con l'approvazione della FDA americana nel 2017 [89], per l'assunzione della centralità di hs-cTn negli algoritmi diagnostici di SCA dalle linee guida ESC 2015 in poi [5] e per la consapevolezza dei laboratoristi e clinici delle caratteristiche analitiche e diagnostiche di hs-cTn.

Per quanto riguarda le linee guida cliniche, il riferimento è diventato ESC 2015 [5] con i protocolli accelerati 0–3 h e 0–1 h basati sulle potenzialità di hs-cTn. Conseguentemente, un TAT di 60 minuti è ribadito come il tempo necessario per ottenere il risultato dal momento della richiesta. Il POCT è meno performante, ma deve essere preso in considerazione se il TAT di 1 h non è rispettato. Le linee guida locali (scozzesi, italiane, australi, inglesi e olandesi) che a essa si ispirano non ne fanno menzione, a eccezione di quelle australiane/neozelandesi [16] che propongono algoritmi diversi a seconda che venga usata una cTn contemporanea o ad alta sensibilità da LAB oppure da POCT.

**Tabella 4** Algoritmo per NSTEMI con hs-cTn a 0–3 h (ore): evidenze dalla letteratura dopo il 2012. \* linee guida utilizzate da ESC 2015. cTn: troponina; FN: falsi negativi; IMA: infarto acuto del miocardio; NPV: valore predittivo negativo; NSTEMI: sindrome coronarica acuta senza soprasslivellamento S–T; PPV: valore predittivo positivo; pz: pazienti; SCA: sindrome coronarica acuta

| Anno | Autori/giornale   | Titolo   | N° pz/validazione   | Note   |
|------|---|--|---|--|
| 2013 | Mahler SA, Miller CD, Hollander JE, et al, Int J Cardiol 168:795–802        | Identifying patients for early discharge: performance of decision rules among patients with acute chest pain   | 1005 pz cTn 0–3 h con e senza score (NACPR, HEART) <i>rule out</i> 4.4%, 20%, 13% con sensibilità per ACS 100%, 99%, 95% rispettivamente  | Combinazione cTn 0–3 h + score HEART migliore per dimissione rapida e sicura   |
| 2013 | *Bahrman P, Christ M, Bahrman A et al, J Am Med Dir Assoc 14:409–416        | A 3-hour diagnostic algorithm for non-ST-elevation myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin T in unselected older patients presenting to the emergency department   | 306 pazienti anziani (età media 81 anni) cTn 0–3 h e delta assoluto <i>rule in</i> in 23% e <i>rule out</i> in 35%  | L'algoritmo definisce in 3 h circa il 60% dei pazienti   |
| 2015 | Storrow AB, Christenson RH, Nowak RM et al, Clin Biochem 48:254–259         | Diagnostic performance of cardiac Troponin I for early rule-in and rule-out of acute myocardial infarction: Results of a prospective multicenter trial                                   | 1929 pazienti hs-cTnI 0–3 h: a 3 h NPV 99,5% e PPV 58%  | Conferma protocollo 0–3 h; 6 h per pazienti ad alto rischio non diagnosticati prima  |
| 2015 | Westwood M, van Asselt T, Ramaekers B et al, Health Technol Assess 19:1–234 | High-sensitivity troponin assays for the early rule-out or diagnosis of acute myocardial infarction in people with acute chest pain: a systematic review and cost-effectiveness analysis | 1000 pazienti teorici hs-cTnI < 3,4 ng/L <i>rule out</i> 29,1% (0% IMA) e a 3 h < 99° pc <i>rule out</i> un altro 48,6% (0,38% IMA). A 3 h <i>rule in</i> 98,2% IMA   | Algoritmo a 3 step <i>rule out</i> 77,7% pazienti con 0,38% FN IMA   |
| 2016 | Pickering JW, Greenslade JH, Cullen L et al, Heart 102:1270–1278            | Validation of presentation and 3 h high-sensitivity troponin to rule-in and rule-out acute myocardial infarction   | 1061 pazienti hs-cTnI e 985 hs-cTnT PPV <i>rule in</i> IMA 83,5% e 72,0% IMA <i>rule in</i> 65,1% e 53,8% 99°pc <i>rule out</i> 93,2% e 94,8%   | Algoritmo ESC <i>rule in</i> buon PPV con hs-cTnI e accettabile con hs-cTnT ( <i>rule in</i> oltre 50% IMA). Sensibilità 99° pc per <i>rule out</i> IMA troppo bassa per l'uso clinico |
| 2016 | Wildi K, Nelles B, Twerenbold R et al, Am Heart J 181:16–25                 | Safety and efficacy of the 0 h/3 h protocol for rapid rule out of myocardial infarction  | 2727 pazienti protocollo 0–3 h con 4 hs-cTn e 3 cTn; a 3 h 40–60% <i>rule out</i> senza morti a 3 mesi; per i pazienti <6 h dall'esordio la performance a 3 h di hs è 99,9, 99,5, 100, 100% rispettivamente | L'algoritmo è valido e sicuro  |
| 2017 | Chapman AR, Anand A, Boeddinghaus J et al, Circulation 135:1586–1596        | Comparison of the Efficacy and Safety of Early Rule-Out Pathways for Acute Myocardial Infarction   | 1218 pazienti confrontati per algoritmi ESC e High STEAC (cTn < 5 ng/L o < 3 ng/L delta) a 0 e 3 h per <i>rule out</i> ed eventi  | ESC <i>rule out</i> a 0 h 28,1% e a 3 h 78,9% con NPV 97,9% per eventi; High STEAC 40,7% e 7,2% con NPV 99,5%  |

Le linee guida di laboratorio [22–24] riprendono le precedenti posizioni di NACB 1999 e 2007 [7, 12] e affermano la necessità di un TAT entro 1 h o meno e l'opportunità di un uso di POCT nel caso che il LAB non sia tempestivo. Tuttavia non c'è chiarezza sulla definizione di TAT. La raccomandazione 7 della *survey* UK fa riferimento ai KPI del *Royal College of Pathologists* che prevede un TAT < 60 min, calcolato dal momento del prelievo [20]. La raccomandazione 11 del lavoro del GdS MM SIPMeL per il POCT di cTn [21] recita: “Il TAT, inteso come il tempo intercorrente dal prelievo alla consegna della risposta, dovrebbe essere compreso in 1 ora e, in modo ottimale, in 30

minuti, e comunque deve essere concordato con gli utilizzatori clinici. CLASSE: I; LIVELLO DI EVIDENZA: B” e ripropone la n. 17 delle *Laboratory Medicine Practice Guidelines* (LMPG) di *National Academy of Clinical Biochemistry* (NACB) e le motivazioni da esse riportate [90]. Le più recenti posizioni del *panel* di esperti di AACC sono più morbide [24]. La raccomandazione 9, infatti, recita: “Il risultato di cTn dovrebbe essere disponibile entro 60 minuti o meno da quando il campione è stato accettato. Dovrebbe esserci uno sforzo continuo per migliorare il TAT a 60 min da quando il campione è stato prelevato”. Anche il Documento dell'*Australasian Association of Clinical Bioche-*



**Tabella 5** Algoritmo per NSTEMI con cTn a 0–2 h (ore): evidenze dalla letteratura dopo il 2012. \* linee guida utilizzate da ESC 2015. ADP: protocollo diagnostico accelerato; cTn: troponina; FN: falso negativo; IMA: infarto acuto del miocardio; LoB: limite del bianco; LoD: limite di rilevazione; SCA: sindrome coronarica acuta; MACE: eventi cardiaci avversi maggiori; PPV: valore predittivo positivo; NPV: valore predittivo negativo

| Anno | Autori/giornale   | Titolo   | N° pz/validazione   | Note  |
|------|---|--|---|---|
| 2013 | *Cullen L, Mueller C, Parsonage WA et al, J Am Coll Cardiol 62:1242–1249    | Validation of high-sensitivity troponin I in a 2-hour diagnostic strategy to assess 30-day outcomes in emergency department patients with possible acute coronary syndrome               | 2 coorti di 1635 e 909 pazienti esaminati con l'integrazione di hs-cTnI ( $\leq 26,2$ ng/L), ECG (neg) e score TIMI (0 o $\leq 1$ ): a basso rischio 19,6%/41,5% e 25,3%/38,6%, rispettivamente in 1 e 2 coorte e TIMI 0 o $\leq 1$ | Rule-out sicuro con algoritmo 0–2 come precedenti 0–3 (MACE: 0 e 0,8% a 30 giorni, per TIMI 0 o $\leq 1$ )  |
| 2014 | Parsonage WA, Greenslade JH, Hammett CJ et al, Med J Aust 200:161–165       | Validation of an accelerated high-sensitivity troponin T assay protocol in an Australian cohort with chest pain  | 764 pazienti, 99° pc hs-cTnT NPV 99,7% e PPV 30,5% con perdita 0,26% MACE   | Algoritmo accelerato funziona anche quando integrato in protocolli clinici complessi  |
| 2015 | Westwood M, van Asselt T, Ramaekers B et al, Health Technol Assess 19:1–234 | High-sensitivity troponin assays for the early rule-out or diagnosis of acute myocardial infarction in people with acute chest pain: a systematic review and cost-effectiveness analysis | 1000 pazienti teorici, hs-cTnT < 3 ng/L <i>rule out</i> 40,6% (9% IMA) e a 3 h < 99° pc+ < 20% $\Delta$ <i>rule out</i> un altro 28,6% (5% IMA). A 3 h <i>rule in</i> 96,7% IMA   | Algoritmo a 2 step <i>rule out</i> 68,7% pazienti con 1,7% FN IMA   |
| 2015 | Druey S, Wildi K, Twerenbold R et al, Int J Cardiol 195:163–170             | Early rule-out and rule-in of myocardial infarction using sensitive cardiac Troponin I   | 677 pazienti, hs-cTnI 65% gruppo <i>rule out</i> (0,2% MACE) con NPV 98,7%; 12% gruppo <i>rule in</i> con PPV 76,3%; 23% gruppo “observe”   | Algoritmi a 2 h e 1 h sovrapponibili  |
| 2015 | Reichlin T, Cullen L, Parsonage WA et al, Am J Med 128:369–379.e4           | Two-hour algorithm for triage toward rule-out and rule-in of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin T   | 517 pazienti nella coorte di validazione con algoritmo hs-cTnT 99° pc e $\Delta$ assoluto: 78% <i>rule out</i> con NPV 99,5% e 0% MACE; 8% <i>rule in</i> con PPV 85% e 5% MACE; 14% “observe” con 0% MACE                          | Conferma validità algoritmo   |
| 2016 | Parsonage WA, Mueller C, Greenslade JH et al, Heart 102:1279–1286           | Validation of NICE diagnostic guidance for rule out of myocardial infarction using high-sensitivity troponin tests   | 3128 pazienti con algoritmo NICE hs-cTnI <i>rule out</i> 80,1% con 2% IMA (30,1% < LoD con 0,2% IMA) e hs-cTnT <i>rule out</i> 53,1% con 0,4% IMA (14,5% < LoB con 0% IMA)  | MACE a 30 giorni 10,7% con hs-cTnI e 8,5% con hs-cTnT. Algoritmo non conferma risultati NICE. hs-cTn deve essere usata in un protocollo clinico complesso |
| 2016 | Boeddinghaus J, Reichlin T, Cullen L et al, Clin Chem 62:494–504            | Two-Hour Algorithm for Triage toward Rule-Out and Rule-In of Acute Myocardial Infarction by Use of High-Sensitivity Cardiac Troponin I   | In 1194 pazienti in coorte di validazione algoritmo 99° pc e $\Delta$ assoluto hs-cTnI: 60% <i>rule out</i> con NPV 99,7%, 13% <i>rule in</i> con PPV 81,2% e 27% “observe”   | Nessuna morte a 30 giorni   |
| 2017 | McRae AD, Innes G, Graham M et al, Can J Cardiol 33:1006–1012               | Comparative Evaluation of 2-Hour Rapid Diagnostic Algorithms for Acute Myocardial Infarction Using High-Sensitivity Cardiac Troponin T   | 722 pazienti da 4 DE valutati con algoritmo 0–2 h di Reichlin e NICE: <i>rule out</i> 59,4% con NPV 99,8% e <i>rule in</i> 16,5% con PPV 58,5%  | Algoritmo di Reichlin meglio di NICE in <i>rule out</i> (59,4 vs 50,3%) ma insufficiente PPV  |
| 2017 | Wildi K, Cullen L, Twerenbold R et al, Clin Chem 63:1227–1236               | Direct Comparison of 2 Rule-Out Strategies for Acute Myocardial Infarction: 2-h Accelerated Diagnostic Protocol vs 2-h Algorithm   | 2 coorti APACE e ADAPT esaminate con 2 algoritmi 0–2 h con solo hs-cTn i o T e 2 ADP (hs, ECG, risk score). Sovrapponibili  | Solo hs-cTn <i>rule out</i> più di ADP (55–68% vs 36–43%) ma ADP più sensibili a MACE a 30 giorni   |
| 2017 | Lindahl B, Jernberg T, Badertscher P et al, Heart 103:125–131               | An algorithm for rule-in and rule-out of acute myocardial infarction using a novel troponin I assay  | 592 pazienti in coorte di validazione con hs-cTnI: a 2 h 54,6% <i>rule out</i> NPV 99,4%; 15,8% <i>rule in</i> con PPV 72,5% e 26,9% observe  | Morti a 30 giorni: 0%   |

mists (AABC) [23], avallato da *Royal College of Pathologists of Australasia (RCPA)*, *The Integrated Cardiovascular Clinical Network CHSA*, *New South Wales Health Pathology* e *Pathology Queensland*, fa riferimento al TAT intra-laboratorio. Va ricordato che il TAT cui si fa riferimento nei documenti precedenti al 2012 è quello intercorrente tra il prelievo e la disponibilità del risultato [90].

Fino al 2012 non esistono ricerche che dimostrino l'evidenza di un rapporto tra TAT ed esiti per il paziente: i risultati di *trials* clinici focalizzati a dimostrare il ruolo del TAT sulla LOS e in generale sul percorso ospedaliero del paziente non sono conclusivi [11]. La maggior parte dei lavori di letteratura si è dedicata allo studio dei TAT che compongono il TAT totale e che ne determinano l'allungamento. La fase considerata più delicata è quella pre-analitica [10, 38]. La molteplicità delle soluzioni per abbreviare i TAT, presente in letteratura da diversi decenni, può essere riassunta in alcune linee d'intervento [38]: potenziamento periferico delle prestazioni di laboratorio, con Laboratori satellite e strumentazione POCT; potenzialità informatiche del LIS e del CPOE; trasporto meccanico; riorganizzazione dei processi intra-laboratorio ed extra-laboratorio, secondo metodologie conosciute di miglioramento della qualità. È proprio verso questi ultimi punti che pare si focalizzi l'attenzione negli ultimi 5 anni, ancora verso l'impianto di POCT ma maggiormente alla revisione dei processi con *Total Laboratory Automation (TLA)* e all'applicazione di metodiche Lean e/o 6 sigma, anche perché l'impatto prevalente della fase pre-analitica sul TAT totale è messo in discussione [27, 37]. Appare chiaro, d'altro canto, che le misure d'intervento devono essere interdisciplinari, multiprofessionali e interconnesse per dare un efficace risultato finale [30, 36, 38]. Un certo numero di evidenze mostra che la riduzione del TAT di cTn ha effetti anche importanti su LOS di DE [25–30, 34, 37]. Il lavoro più rilevante [29] non riguarda esattamente cTn, ma mostra con chiarezza che il TAT determina il 19% del LOS. Nel 2015 una ricerca sistematica [28] su letteratura 1996–2013 mostra che il POCT diminuisce il TAT (e LOS di DE), ma non ha dati sufficienti per un'evidenza di effetti del TAT sugli esiti diagnostici o clinici del paziente. Sono conclusioni simili a quelle di Bingisser et al [11] del 2012, ma meno forti sotto il profilo delle evidenze, probabilmente anche per l'eterogeneità di lavori dispersi in un arco di tempo così lungo in cui sono state introdotte molte innovazioni tecnologiche e organizzative. L'effetto del TAT cTn sugli esiti clinici può essere solo dedotto, quasi sillogisticamente, dai dimostrati effetti di LOS sugli esiti successivi dei pazienti [91]. Il lavoro più interessante è quello del Gruppo HTA canadese del 2016 [22] che indica come i POCT siano meno sensibili dei metodi del Laboratorio centrale (LAB), ma più specifici per la diagnosi di infarto, SCA e NSTEMI, la loro utilità clinica sia legata ad *outcome* intermedi (TAT, LOS, *Time for Clinical Decision* e tempo di dimissione; la

soddisfazione dello staff) e non sia legata agli *outcome* finali come la mortalità o gli eventi cardiovascolari ischemici (MACE) seguiti fino a 1 anno di follow-up o la qualità della vita, quando il POCT sia concomitante a un LAB. Se non è presente un LAB, ci sono prove che i POCT diminuiscono l'invio in ospedale di pazienti con sospetta SCA dal territorio, diminuiscono i costi diretti dei pazienti e sono, quindi, molto utili nelle aree rurali o lontane e in ambulanza per un *triage* concomitante al trasporto del paziente. Tuttavia, le evidenze sul rapporto LOS-*outcome* per quanto riguarda le SCA non sono omogenee [92].

Viceversa, l'introduzione di hs-cTn e la sua assunzione come pietra angolare nella diagnostica di SCA dalle linee guida cliniche ha determinato un numero assai elevato di proposte algoritmiche tendenti ad abbreviare i tempi di decisione, in particolare del *rule out*, per liberare i PS/DE dall'affollamento dei pazienti in sicurezza. In particolare (Tab. 6), con il protocollo ESC 0–1 h sono stati esaminati più di 19.000 pazienti (oltre 10.000 con hs-cTnT e oltre 9000 con hs-cTnI). L'algoritmo è stato in grado di allocare correttamente il 50–78% dei pazienti (69,8–78% con hs-cTnT e 50–77% con hs-cTnI), dimetterne il 39–65,8% (41,4–64,1% con hs-cTnT e 39–65,8% con hs-cTnI) e ricoverarne il 10–30,7% (13,1–30,7% con hs-cTnT e 10–14% con hs-cTnI), con rispettivamente NPV 98,7–100% (99,1–100% con hs-cTnT e 98,7–100% con hs-cTnI) e PPV 33,1–82,8% (33,1–78,2% con hs-cTnT e 70–82,8% con hs-cTnI). Nei gruppi *rule out*, i MACE sono stati, quando valutati, da 0% a 30 giorni a 4,3% a 6 settimane, 1% a 1 anno e 1,8% a 2 anni. A parità di accuratezza diagnostica con lo standard di cura, LOS è diminuito del 33% e i costi del 46%. Con l'uso del valore di cTn all'ingresso (T0) (Tab. 7), in più di 60.000 pazienti (oltre 55.000 con hs-cTnT e oltre 5500 con hs-cTnI) l'uso di LoB, LoD o LoQ secondo FDA, di solito associati a ECG e/o a valutazione del rischio (*risk score*), ha consentito di dimettere l'11,4–78,8% dei pazienti (11,4–61% con hs-cTnT e 28–78,8% con hs-cTnI) con NPV per IMA e/o MACE 95,5%–100% sia per hs-cTnT che hs-cTnI. Il protocollo non è suggerito per gli *early presenter* (meno di 2 ore dall'esordio dei sintomi). È interessante notare come il numero dei lavori di validazione aumenti con l'andare degli anni, focalizzandosi progressivamente sui protocolli più veloci: nel 2013 due lavori per l'algoritmo a 3 h, uno per 2 h, uno per T0 e nei primi 2 mesi del 2018 nessuno per 3 h e 2 h, tre per 1 h, uno (l'unico) per 30 min, tre per T0. Il continuo abbassarsi dei tempi di decisione porta inevitabilmente con sé la necessità di tempestive e adeguate risposte del Laboratorio e cioè inferiori a 1 ora e, in ogni caso, più rapide possibile. Infatti, benché l'insieme dei lavori raccomandi l'uso di protocolli accelerati (ADP) in cui hs-cTn è usata insieme ad altri strumenti come ECG e *risk score* in una valutazione globale clinica, il dato della troponina re-

**Tabella 6** Algoritmo per NSTEMI con cTn a 0–1 h (ore) e 30 min (in corsivo): evidenze di letteratura dopo il 2012. \* linee guida utilizzate da ESC 2015. cTn: troponina;  $\Delta$ : differenza tra valori di tempi diversi di prelievo (T0, T1, T3); IMA: infarto acuto del miocardio; LD: livello decisionale; LoD: limite di rilevazione; MACE: eventi cardiaci avversi maggiori; NPV: valore predittivo negativo; PPV: valore predittivo positivo; pz: pazienti; RD: malattie renali; SCA: sindrome coronarica acuta

| Anno | Autori/giornale   | Titolo  | N° pz/validazione   | Note   |
|------|---|---|---|--|
| 2015 | *Reichlin T, Twerenbold R, Wildi K et al, CMAJ 187:E243–E252              | Prospective validation of a 1-hour algorithm to rule-out and rule-in acute myocardial infarction using a high-sensitivity cardiac troponin T assay              | 1320 pazienti hs-cTnT 99° pc e $\Delta$ assoluto: <i>rule out</i> 59,5% NPV 99,9% e morte a 30 giorni 0%; <i>rule in</i> 16,4% PPV 78,2%, morte a 30 giorni 1,9%; “observe” 24,1% morti 30 giorni 1,6%  | Consente allocazione di circa il 75% dei pazienti in 1 h                                   |
| 2015 | *Rubini Gimenez M, Twerenbold R, Jaeger C et al, Am J Med 128:861–870.e4  | One-hour rule-in and rule-out of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin I  | 905 pazienti nella coorte di validazione con hs-cTnT: <i>rule out</i> 50,5% NPV 99,6, <i>rule in</i> 19% PPV 73,9%, “observe” 30,5%   | Allocazione del 70% dei pazienti in 1 h  |
| 2015 | Druey S, Wildi K, Twerenbold R et al, Int J Cardiol 195:163–170           | Early rule-out and rule-in of myocardial infarction using sensitive cardiac Troponin I  | 677 pazienti, hs-cTnI 65% gruppo <i>rule out</i> (0,2% MACE) con NPV 98,7%; 12% gruppo <i>rule in</i> con PPV 76,3%; 23% gruppo “observe”   | Algoritmi a 1 h e 2 h sovrapponibili   |
| 2016 | Jaeger C, Wildi K, Twerenbold R et al, Am Heart J 171:92–102.e1–5         | One-hour rule-in and rule-out of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin I  | 750 pazienti della coorte di validazione hs-cTnI <i>rule out</i> 57% NPV 100%, <i>rule in</i> 10% PPV 70%, “observe” 33%  | Algoritmo alloca in sicurezza il 67% dei pazienti  |
| 2016 | Nestelberger T, Wildi K, Boeddinghaus J et al, Int J Cardiol. 207:238–245 | Characterization of the observe zone of the ESC 2015 high-sensitivity cardiac troponin 0 h/1 h-algorithm for the early diagnosis of acute myocardial infarction | 2213 pazienti con hs-cTnT: 22% “observe”. Più vecchi, maschi (75%), con CAD (57%), minore sopravvivenza a 2 anni (86%).   | Allocato il 78% dei pazienti. Studia gruppo “observe”                                      |
| 2016 | Mokhtari A, Borna C, Gilje P et al, J Am Coll Cardiol 67:1531–1540        | A 1-h Combination Algorithm Allows Fast Rule-Out and Rule-In of Major Adverse Cardiac Events  | 1038 pazienti valutati con hs-cTnT ed <i>extended algorithm</i> (hs+anamnesi+ECG) vs MACE 30 giorni. <i>Rule out</i> 60% ( <i>extended</i> sensibilità 97,5% vs hs solo 87,6%) NPV 99,5% <i>extended</i> vs 97,8% hs solo; <i>rule in</i> 14% <i>extended</i> | Allocato il 74% con algoritmo combinato ( <i>extended</i> ) piuttosto che con sola hs-cTnT |
| 2016 | Neumann JT, Sørensen NA, Schwemer T et al, JAMA Cardiol 1:397–404         | Diagnosis of Myocardial Infarction Using a High-Sensitivity Troponin I 1-Hour Algorithm   | 1040 pazienti con hs-cTnI LD 6 ng/L: <i>rule out</i> 39% NPV 99,8, mortalità a 12 m 1%; <i>rule in</i> 11% PPV 82,8% (con $\Delta$ 18 ng/L).  | Algoritmo sovrapponibile o migliore allo 0–3 h   |
| 2016 | Mueller C, Giannitsis E, Christ M et al, Ann Emerg Med 68:76–87.e4        | Multicenter Evaluation of a 0-Hour/1-Hour Algorithm in the Diagnosis of Myocardial Infarction With High-Sensitivity Cardiac Troponin T                          | 1282 pazienti hs-cTnT algoritmo <i>rule out</i> < 12 ng/L T = < 3 ng/L $\Delta$ T1 e <i>rule in</i> > 52 ng/L T = e > 5 ng/L $\Delta$ T1: <i>rule out</i> 63,4% con NPV per IMA 99,1%, <i>rule in</i> 14,4% PPV 77,2%; “observe” 22,2%. Studio TRAPID-AMI     | Alloca il 78% dei pazienti   |
| 2016 | Pickering JW, Greenslade JH, Cullen L et al, Circulation 134:1532–1541    | Assessment of the European Society of Cardiology 0-Hour/1-Hour Algorithm to Rule-Out and Rule-In Acute Myocardial Infarction                                    | 2222 pazienti con algoritmo LD + $\Delta$ : a 1h hs-cTnT <i>rule out</i> 64,1% NPV 99,5 e <i>rule in</i> 13,1% PPV 63,4%; hs-cTnI 54,2% NPV 99,8 e 14% PPV 68,1%  | Differenze ma efficienti entrambe  |
| 2017 | Neumann JT, Sørensen NA, Ojeda F et al, PLoS One. 12:e0174288             | Early diagnosis of acute myocardial infarction using high-sensitivity troponin I  | 1516 pazienti con hs-cTnI il $\Delta$ a 1 h 20 ng/L ha PPV 86,5% vs algoritmo ESC 3 h 85,5%, algoritmo ESC 1 h 65,8%, hs-cTn base > 150 ng/L 87,8%. Utilizzo combinato ECG porta PPV 90,5%  | Focalizzato su PPV, non su NPV, e su $\Delta$  |

**Tabella 6** (Continuazione)

| Anno | Autori/giornale   | Titolo   | Effetti TAT di cTn   | Note   |
|------|---|--|--|--|
| 2017 | Boeddinghaus J, Nestelberger T, Twerenbold R et al, <i>Circulation</i> . 135:1597–1611  | Direct Comparison of 4 Very Early Rule-Out Strategies for Acute Myocardial Infarction Using High-Sensitivity Cardiac Troponin I  | 2828 pazienti hs-cTnI 4 strategie di <i>rule out</i> : 1) <LoD 2 ng/L 16% con sensibilità 100% e sopravvivenza a 2 anni 100%; 2) singolo <i>cut-off</i> 5 ng/L 54% sensibilità 97,1%; 3) 1 h < 5 ng/L o $\Delta < 2$ ng/L 52%, sensibilità 98,4%; 4) ESC 0–1 h (LoD + algoritmo 1 h) 52% sensibilità 98,4%. Sopravvivenza a 2 anni per le ultime 3 strategie 98,1% | Singolo <i>cut-off</i> non può essere usato nelle presentazioni precoci (<2 h). Meglio 1 h   |
| 2017 | Ambavane A, Lindahl B, Giannitsis E et al, <i>PLoS One</i> 12:e0187662                  | Economic evaluation of the one-hour rule-out and rule-in algorithm for acute myocardial infarction using the high-sensitivity cardiac troponin T assay in the emergency department | 1282 pazienti dello studio TRAPID-AMI confronto performance di algoritmo 0–1 h vs <i>standard of care</i> (SoC) per accuratezza diagnostica (sensibilità/specificità 87/96% vs 69/98%), LOS in DE (4,3 h vs 6,5 h), uso di risorse (diminuzione legata a LOS), costi (£ 2480 vs 4561)  | A sostanziale parità di accuratezza diagnostica, lieve decremento di risorse, –33% LOS e –46% costi                                    |
| 2017 | Shiozaki M, Inoue K, Suwa S et al, <i>Int J Cardiol</i> 249:32–35                       | Utility of the 0-hour/1-hour high-sensitivity cardiac troponin T algorithm in Asian patients with suspected non-ST elevation myocardial infarction                                 | 413 pazienti hs-cTnT algoritmo ESC 1 h <i>rule out</i> 41,4% NPV 100% e <i>rule in</i> 30,7% PPV 33,1%. FRS <i>risk score</i> funziona meglio di GRACE   | Applicazione di ESC 1 h in pazienti asiatici (Giappone e Taiwan)   |
| 2017 | Röttger E, de Vries-Spithoven S, Reitsma JB et al, <i>Crit Pathw Cardiol</i> 16:129–134 | Safety of a 1-hour Rule-out High-sensitive Troponin T Protocol in Patients With Chest Pain at the Emergency Department   | 374 pazienti <i>ruled out</i> con hs-cTnT in algoritmo ESC 0–1 h, 16 (4,3%) MACE a 6 settimane: 3 ripresentano con UA, nessuno IMA o morte   | Algoritmo sicuro, applicabile in Olanda  |
| 2018 | Twerenbold R, Badertscher P, Boeddinghaus J et al <i>Circulation</i> 137:436–451        | 0/1-Hour Triage Algorithm for Myocardial Infarction in Patients With Renal Dysfunction   | I 3254 pazienti, 487 RD (eGFR<60): hs-cTnT mostra nei due gruppi (RD vs tot) sensibilità 100 vs 99,2%, specificità 88,7 vs 96,5%, efficienza 51 vs 81% (per diminuito <i>rule out</i> 18 vs 68%); hs-cTnI sensibilità 98,6 vs 98,5%, specificità 84,4 vs 91,7%, efficienza 54 vs 76% ( <i>rule out</i> 18 vs 58%).   | ESC in RD funziona ma con minore specificità ed efficienza. Modificazione dei livelli decisionali non migliora sicurezza ed efficienza |
| 2018 | Pettersson A, Ljung L, Johansson C et al, <i>Crit Pathw Cardiol</i> 17:6–12             | Experiences of a One-hour Algorithm in Chest Pain Patients With a Nonelevated Troponin T at Presentation   | 1091 pazienti hs-cTnT $\Delta \geq 3$ ng/L 1 h identifica piccola popolazione (2,1%) con alto tasso di <i>rule in</i> (65%) e di MI (26,6%)  | Focalizzato su <i>rule in</i> in popolazione svedese   |
| 2018 | Yokoyama H, Higuma T, Endo T et al, <i>J Cardiol</i> 71:144–148                         | “30-minute-delta” of high-sensitivity troponin I improves diagnostic performance in acute myocardial infarction  | 71 pazienti (55 IMA!) hs-cTnI $\Delta$ a 30 min differenza $p < 0,01$ (min 13,5 ng/L vs max 6,3 ng/L)  | In piccola coorte giapponese con elevata prevalenza IMA $\Delta$ a 30 min differenza <i>pos e neg</i>                                  |

sta centrale nel *rule in/rule out* di SCA e in particolare di NSTEMI.

Le limitazioni del lavoro sono fondamentalmente legate alla revisione della letteratura, che poggiando sul solo PubMed, seppure integrato dall’esame di siti istituzionali e dalle conoscenze personali, può essere non comprensiva di tutte le evidenze e ai criteri di inclusione/esclusione dettati dall’obiettivo di individuare supporti di letteratura per una raccomandazione finale rispetto al TAT di cTn, così che la ricerca può apparire quasi-sistematica [93].

## Conclusioni

Le linee guida cliniche e di laboratorio convergono nell’indicazione di un TAT di cTn di 1 h o inferiore. La necessità di un TAT siffatto non discende tanto dallo studio dei fattori determinanti dello stesso (è un obiettivo definito per convenzione), né da “evidenze” certe dell’effetto sugli esiti organizzativi e/o clinici se non sulla permanenza in DE (che può produrre effetti negativi sugli outcome del paziente), ma dalla diffusione della troponina ad alta sensibilità e degli al-

**Tabella 7** Algoritmo per NSTEMI con hs-cTn singola (T0): evidenze dalla letteratura dopo il 2012. \* linee guida utilizzate da ESC 2015. cTn: troponina;  $\Delta$ : differenza tra valori di tempi diversi di prelievo (T0, T1, T3); IMA: infarto acuto del miocardio; LoB: limite del bianco; LoD: limite di rilevazione; LoQ: limite di quantificazione; MACE: eventi cardiaci avversi maggiori; PPV: valore predittivo positivo; NPV: valore predittivo negativo; URL: livello superiore dell'intervallo di riferimento

| Anno | Autori/giornale   | Titolo  | N° pz/validazione   | Note   |
|------|---|---|---|--|
| 2013 | *Rubini Giménez M, Hoeller R, Reichlin T et al, Int J Cardiol 168:3896–3901     | Rapid rule out of acute myocardial infarction using undetectable levels of high-sensitivity cardiac troponin  | 2072 pazienti con 4 hs-cTn (3T, 2I) valori non rilevabili a T0 <i>rule out</i> da 26,5% a 11,4% con NPV da 98,6 a 100%  | Hs-cTnT sembra <i>rule out</i> quasi il doppio dei pz vs hs-cTnI   |
| 2014 | *Bandstein N, Ljung R, Johansson M, Holzmann MJ. J Am Coll Cardiol 63:2569–2578 | Undetectable High-Sensitivity Cardiac Troponin T Level in the Emergency Department and Risk of Myocardial Infarction  | 14.636 pazienti, 61% hs-cTnT < 5 ng/L: NPV per IMA 30 giorni 99,8% e per morte 100%   | Pazienti con hs-cTnT sotto LoB e ECG neg possono essere dimessi in sicurezza (0,44% eventi)                              |
| 2015 | *Zhelev Z, Hyde C, Youngman E et al, BMJ 350:15                                 | Diagnostic accuracy of single baseline measurement of Elecsys Troponin T high-sensitive assay for diagnosis of acute myocardial infarction in emergency department: systematic review and meta-analysis | Metanalisi. hs-cTnT 20 studi 99° pc 14 ng/L con sensibilità 89,5% e specificità 77,1%; 6 con <i>cut-off</i> 3–5 ng/L con sensibilità 97,4% e specificità 42,4%. Su 100 pazienti 21 IMA (prevalenza media), con 99° pc 10% FN e 22,7% FP; con LoB < 3% FN e 58,2% FP | Metanalisi. Il singolo <i>cut-off</i> può essere utilizzato in un protocollo globale (ECG, anamnesi, <i>risk score</i> ) |
| 2015 | Body R, Burrows G, Carley S et al, Ann Clin Biochem 52:543–549                  | Rapid exclusion of acute myocardial infarction in patients with undetectable troponin using a sensitive troponin I assay  | 414 pazienti, cTnI contemporanea (cTn Ultra Siemens) sotto LoD (6 ng/L) <i>rule out</i> 49,5% con sensibilità 94,3%; aggiungendo ECG neg <i>rule out</i> 41,8% con sensibilità 97,1% e NPV 98,8%  | LoD di cTn contemporanea non sufficiente per <i>rule out</i> sicuro (no FN IMA)  |
| 2015 | Kelly AM, Klim S. Emerg Med J 32:760–763  | Does undetectable troponin I at presentation using a contemporary sensitive assay rule out myocardial infarction? A cohort study  | 1076 pazienti, cTnI contemporanea (cTn Ultra Siemens) non dosabile e fTIMI score 0, 0–1, 0–2 e 0–6, presentano sensibilità 98,7%, 98,1%, 97,4%, 97,4% e NPV 99%, 99,2%, 99,2% e 99,4%. Escludendo <i>early presenters</i> (<2 h) 100% sensibilità e NPV             | Sensibilità e NPV alti ma non perfetti se non escludendo i presentatori precoci  |
| 2015 | Carlton EW, Khattab A, Greaves K. Ann Emerg Med 66:635–645.e1                   | Identifying Patients Suitable for Discharge After a Single-Presentation High-Sensitivity Troponin Result: A Comparison of Five Established Risk Scores and Two High-Sensitivity Assays                  | 959 pazienti con hs-cTnT e 867 pazienti con hs-cTnI uno <i>score</i> TIMI 0 o $\leq 1$ e lo <i>score</i> Goldman modificato $\leq 1$ con hs-cTn T, TIMI 0 e HEART $\leq 3$ con cTnI hanno NPV $\leq 99,5%$ e <i>rule out</i> 30% pazienti                           | Le cTn hs T o I hanno differenti comportamenti che devono essere conosciuti  |
| 2016 | Chenevier-Gobeaux C, Meune C, Lefevre G et al, Clin Biochem 49:1113–1117        | A single value of high-sensitive troponin T below the limit of detection is not enough for ruling out non ST elevation myocardial infarction in the emergency department                                | 413 pazienti hs-cTnT <i>rule out</i> 32% con LoB (3 ng/L) NPV 99,3% e 43% con LoD (5 ng/L) NPV 99,5%; ma 1 <i>early presenter</i> (<3 h da sintomi) neg   | NPV LoB/LoD in popolazione non selezionata alto ma non per <i>early presenter</i> (<3 h)                                 |
| 2017 | Neumann JT, Sørensen NA, Ojeda F et al, Clin Chem 63:394–402                    | Immediate Rule-Out of Acute Myocardial Infarction Using Electrocardiogram and Baseline High-Sensitivity Troponin I  | 1040 pazienti hs-cTnI 3 ng/L <i>rule out</i> 35% pazienti con NPV 99,3%; + ECG 28% pazienti con NPV 100%; in 3566 pazienti coorti di validazione a 6/12 mesi zero mortalità con <i>risk score</i> BACC e stenocardia e 1 con ADAPT                                  | LoB + ECG hs-cTnI <i>rule out</i> in sicurezza   |
| 2017 | Shortt C, Xie F, Whitlock R, Ma J et al, Clin Chem 63:593–602                   | Economic Considerations of Early Rule-In/Rule-Out Algorithms for The Diagnosis of Myocardial Infarction in The Emergency Department Using Cardiac Troponin and Glycemic Biomarkers                      | 1137 pazienti, algoritmo ESC 0 h valutate cTn, hs-cTn T e I, glucosio e HbA1c. hs-cTn e glucosio max costo-efficacia (<1 IMA): AbA1c aumenta costi non efficacia  | Combinazione hs-cTn e glicemia a 0 h miglior schema per rapido e sicuro <i>rule out</i>                                  |

**Tabella 7** (Continuazione)

| Anno | Autori/giornale   | Titolo  | Effetti TAT di cTn   | Note  |
|------|---|---|--|---|
| 2017 | Boeddinghaus J, Nestelberger T, Twerenbold R et al, <i>Circulation</i> 135:1597–1611  | Direct Comparison of 4 Very Early Rule-Out Strategies for Acute Myocardial Infarction Using High-Sensitivity Cardiac Troponin I   | 2828 pazienti hs-cTnI 4 strategie di <i>rule out</i> : 1) < LoD 2 ng/L 16% con sensibilità 100% e sopravvivenza a 2 anni 100%; 2) singolo <i>cut-off</i> 5 ng/L 54% sensibilità 97,1%; 3) 1 h < 5 ng/L o $\Delta$ < 2 ng/L 52%, sensibilità 98,4; 4) ESC 0–1 h (LoD + algoritmo 1 h) 52% sensibilità 98,4%. Sopravvivenza a 2 anni per le ultime 3 strategie 98,1% | <i>Cut-off</i> singolo non può essere usato degli <i>early presenter</i> (<2 h da esordio sintomi)                            |
| 2017 | McRae AD, Innes G, Graham M et al, <i>Acad Emerg Med</i> 24:1267–1277   | Undetectable Concentrations of a Food and Drug Administration-approved High-sensitivity Cardiac Troponin T Assay to Rule Out Acute Myocardial Infarction at Emergency Department Arrival                      | 7130 pazienti retrospettivi LoB (3 ng/L), LoD (5 ng/L) e LoQ FDA (6 ng/L) di hs-cTnT mostrano NPV a 7 giorni per IMA 100%, 99,95%, 99,95% e per MACE 99,8%, 99,5% e 99,4%. In sottogruppo ad alto rischio 3549 pazienti, NPV MACE a 7 giorni 99,7%, 98,5%, 98,4%   | NPV per MACE non accettabile: utilizzare LoB/LoD/LoQ FDA insieme con <i>risk score</i>  |
| 2017 | Pickering JW, Than MP, Cullen L et al, <i>Ann Intern Med</i> 166:715–724  | Rapid Rule-out of Acute Myocardial Infarction With a Single High-Sensitivity Cardiac Troponin T Measurement Below the Limit of Detection: A Collaborative Meta-analysis                                       | Metanalisi. 2008–2016: 9269 pazienti in 11 coorti. 30,5% a basso rischio e 0,5% IMA. Sensibilità per IMA 87,5–100%, media 98,7; per MACE 87,9–100%, media 97,9; nessuna morte  | Metanalisi. Pochi studi ed eterogenei ma <i>rule out</i> sicuro   |
| 2017 | Marjot J, Kaier TE, Henderson K et al, <i>Eur Heart J Acute Cardiovasc Care</i> 1:2048872617746850  | A single centre prospective cohort study addressing the effect of a rule-in/rule-out troponin algorithm on routine clinical practice  | 4644 pazienti hs-cTnT 0 h <i>rule out</i> 40,4%, <i>rule in</i> 7,6% e ripetizioni di hs-cTn in 1,5 h in 37,5%   | Studia implementazione pratica (UK). Algoritmo <i>rule (out/in)</i> 48% dei pazienti e velocità <i>rule in</i> un altro 37,5% |
| 2018 | Peacock WF, Baumann BM, Bruton D et al, <i>JAMA Cardiol.</i> <a href="https://doi.org/10.1001/jamacardio.2017.4625">https://doi.org/10.1001/jamacardio.2017.4625</a>        | Efficacy of High-Sensitivity Troponin T in Identifying Very-Low-Risk Patients With Possible Acute Coronary Syndrome   | 1690 pazienti hs-cTnT LoQ (6 ng/L) a 0 h NPV 99,4% per IMA. A 0 e 3 h 19 ng/L (URL in 1301 sani) NPV 99,3% per MACE  | LoQ e URL valutano bene rischio IMA e MACE a 30 giorni, rispettivamente   |
| 2018 | Brichko L, Schneider HG, Chan W et al, <i>Emerg Med Australas.</i> <a href="https://doi.org/10.1111/1742-6723.12919">https://doi.org/10.1111/1742-6723.12919</a>            | Rapid and safe discharge from the emergency department: A single troponin to exclude acute myocardial infarction  | 11.970 pazienti hs-cTnI < 5 ng/L <i>rule out</i> 34,9% NPV 98,9%. Di questi 1,3% seconda cTn sopra 99° pc, 0,8 NSTEMI e 0,4% STEMI   | hs-cTnI < 5 ng/L 0 h utile insieme con <i>risk score</i>  |
| 2018 | Greenslade J, Cho E, Van Hise C, Hawkins T et al, <i>Clin Chem.</i> <a href="https://doi.org/10.1373/clinchem.2017.283887">https://doi.org/10.1373/clinchem.2017.283887</a> | Evaluating Rapid Rule-out of Acute Myocardial Infarction by Use of a High-Sensitivity Cardiac Troponin I Assay at Presentation  | 1871 pazienti hs-cTnI (Beckmann) 0 h < 2 ng/L <i>rule out</i> 34,1% NPV 99,8%; <6 ng/L <i>rule out</i> 78,8% NPV 99,5%   | hs-cTnI < 2 ng/L <i>rule out</i> circa metà dei pazienti che < 6 ng/L ma in sicurezza   |
| 2017 | Mueller-Hennessen M, Mueller C, Giannitsis E et al, <i>Clin Chem</i> 63:542–551   | Serial Sampling of High-Sensitivity Cardiac Troponin T May Not Be Required for Prediction of Acute Myocardial Infarction Diagnosis in Chest Pain Patients with Highly Abnormal Concentrations at Presentation | 1281 pazienti hs-cTnT 0 h > 60 ng/L hanno PPV 87,2% che non aumenta con aumento hs-cTn, con T1 e T3 aggiungendo $\Delta$ relativo (20%)  | In pazienti con hs-cTnT elevata, il valore diagnostico non è aumentato da hs-cTn seriali                                      |

goritmi diagnostici per il *rule in/rule out* di SCA sempre più veloci (1 h, 30 min, T0), che essa consente e che sono efficaci soprattutto nel percorso diagnostico di NSTEMI. La troponina ad alta sensibilità, inserita in protocolli che di solito contemplano ECG e *risk score*, permette in 1 ora o meno

una decisione clinica per oltre uno/due terzi dei pazienti con sospetto NSTEMI.

Esiste, tuttavia, discrepanza nell'esatta definizione del TAT di cTn, in particolare del punto di partenza (richiesta, prelievo, arrivo in Laboratorio). Ci pare opportuno riferir-

si alla definizione di NACB del 1999 [7], più volte ripresa, che identifica il punto di partenza nel prelievo, anche perché oggi quel momento è di solito immediatamente successivo alla richiesta informatica e all'emissione delle etichette che rappresentano passaggi ben tracciati dai sistemi informativi.

Il GdS MM SIPMeL, pertanto, ritiene debba essere ribadita con forza la seguente raccomandazione “Il TAT, inteso come il tempo intercorrente dal prelievo alla consegna della risposta, deve essere il più veloce possibile con l'obiettivo massimo di 60 minuti e ottimale di 30 minuti, in ogni caso concordato con gli utilizzatori clinici” e che tale raccomandazione debba avere una forza di Classe I, poggiando su un Livello di Evidenza B.

**Conflitti di interesse** Nessuno.

**Studi condotti su esseri umani e animali** Non applicabile.

## Bibliografia

- Alpert JS, Thygesen K, Antman E et al (2000) Myocardial infarction redefined—a consensus document of the joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 36:959–969
- Thygesen K, Alpert JS, White HD, Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction (2007) Universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 50:2173–2195
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS et al (2012) Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 60:1581–1598
- Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG et al (2014) 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 64:e139–e228
- Roffi M, Patrono C, Collet JP et al (2016) 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* 37:267–315
- Zuin G, Parato VM, Groff P et al (2016) Documento di consenso ANMCO/SIMEU: gestione intraospedaliera dei pazienti che si presentano con dolore toracico. *G Ital Cardiol* 17:416–446
- Wu AHB, Apple FS, Gibler WB et al (1999) National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice: recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases. *Clin Chem* 45:1104–1121
- Breil B, Fritz F, Thiemann V et al (2011) Mapping Turnaround Time (TAT) to a general timeline: a systematic review of TAT definition in clinical domains. *BMC Med Inform Decis Mak* 11:34–46
- Novis DA, Jones BA, Dale JC (2004) Biochemical markers of myocardial injury test turnaround time: a College of American Pathologists Q-Probes study of 7020 troponin and 4368 creatin kinase-MB determinations in 159 institutions. *Arch Pathol Lab Med* 128:158–164
- Hawkins RC (2007) Laboratory turnaround time. *Clin Biochem Rev* 28:179–194
- Bingisser R, Cairns C, Christ M et al (2012) Cardiac troponin: a critical review of the case for point-of-care testing in the ED. *Am J Emerg Med* 30:1639–1649
- Apple FS, Jesse RJ, Newby LK et al (2007) National Academy of Clinical Biochemistry and IFCC Committee for Standardization of Markers of Cardiac Damage Laboratory Medicine Practice Guidelines: analytical issues for biochemical markers of acute coronary syndromes. *Clin Chem* 53:547–551
- Braunwald E, Antman EM, Beasley JW et al (2000) ACC/AHA Guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients with Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol* 36:970–1062
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2014) Myocardial infarction (acute): early rule out using high-sensitivity troponin tests (Elecsys Troponin T high-sensitive, ARCHITECT STAT High Sensitive Troponin-I and AccuTnI+3 assays). Diagnostics guidance n. 15. <https://www.nice.org.uk/guidance/dg15> (Accesso 5 marzo 2018)
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (2016) Acute coronary syndrome SIGN n. 148. <http://www.sign.ac.uk> (Accesso 5 marzo 2018)
- Chew DP, Scott IA, Cullen L et al (2016) National Heart Foundation of Australia & Cardiac Society of Australia and New Zealand: Australian Clinical Guidelines for the Management of Acute Coronary Syndromes 2016. *Heart Lung Circ* 25:895–951
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2016) Chest pain of recent onset: assessment and diagnosis. Clinical guidance 95 (2010), updated 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/dg15> (Accesso 5 marzo 2018)
- Damman P, van't Hof AW ten Berg JM et al (2017) 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: comments from the Dutch ACS working group. *Neth Heart J* 25:181–185
- Hamm CW, Bassand JP, Agewall S et al (2011) ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: the task force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 32:2999–3054
- McKeeman GC, Auld PW (2015) A national survey of troponin testing and recommendations for improved practice. *Ann Clin Biochem* 52:527–542
- Cappelletti P, Morandini M, Moretti M et al (2016) Raccomandazioni del Gruppo di Studio sui marcatori miocardici (GdS MM) di SIPMeL per l'implementazione di Point-of-care testing (POCT) per la determinazione della troponina (cTn). *Riv Ital Med Lab* 12:36–48
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) (2016) Point-of-Care Troponin Testing in Patients With Symptoms Suggestive of Acute Coronary Syndrome: Recommendations. [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/OP0519\\_POC\\_Troponin\\_Recs.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/OP0519_POC_Troponin_Recs.pdf) (Accesso 5 marzo 2018)
- Australasian Association of Clinical Biochemists Inc. (AABC) (2016) Recommendations for Use of Point-of-Care (POC) Troponin Assays in Assessment of Acute Coronary Syndrome. <https://www.aacb.asn.au/resources/recommendations-for-use-of-troponin-poc> (Accesso 5 marzo 2018)
- Wu AHB, Christenson RH, Green DN et al (2018) 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 Interna-

- tional Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Clin Chem* 64:645–655
25. Blick KE (2013) Providing critical laboratory results on time, every time to help reduce emergency department length of stay: how our laboratory achieved a Six Sigma level of performance. *Am J Clin Pathol* 140:193–202
  26. Koehler J, Flarity K, Hertner G et al (2013) Effect of troponin I Point-of-Care testing on emergency department throughput measures and staff satisfaction. *Adv Emerg Nurs J* 35:270–277
  27. Owen JJ, Worster A, Waines BM et al (2014) Root cause analysis of delays to discharge for patients held for serial cardiac troponin levels. *CJEM* 16:20–24
  28. Layfield C, Rose J, Alford A et al (2015) Effectiveness of practices for improving the diagnostic accuracy of Non-ST Elevation Myocardial Infarction in the Emergency Department: a Laboratory Medicine Best Practices systematic review. *Clin Biochem* 48:204–212
  29. Li L, Georgiou A, Vecellio E et al (2015) The effect of laboratory testing on emergency department length of stay: a multi-hospital longitudinal study applying a cross-classified random-effect modeling approach. *Acad Emerg Med* 22:38–46
  30. Boelstler AM, Rowland R, Theoret J et al (2015) Decreasing troponin turnaround time in the emergency department using the central laboratory: a process improvement study. *Clin Biochem* 48:308–312
  31. Sander JH, Karr T (2015) Improving ED specimen TAT using Lean Six Sigma. *Int J Health Care Qual Assur* 28:428–440
  32. White BS, Baron JM, Dighe AS et al (2015) Applying Lean methodologies reduces ED laboratory turnaround times. *Am J Emerg Med* 33:1572–1576
  33. Angeletti S, De Cesaris M, Hart JG et al (2015) Laboratory automation and intra-laboratory turnaround time: experience at the University Hospital Campus Bio-Medico of Rome. *J Lab Autom* 20:652–658
  34. Westwood M, van Asselt T, Ramaekers B et al (2015) High-sensitivity troponin assays for the early rule-out or diagnosis of acute myocardial infarction in people with acute chest pain: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess* 19(44) <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/hta19440/#/abstract> (Accesso 5 marzo 2018)
  35. Ialongo C, Porzio O, Giambini I et al (2016) Total automation for the core laboratory: improving the turnaround time helps to reduce the volume of ordered STAT tests. *J Lab Autom* 21:451–458
  36. Ison T, Morris L, Wilkerson G et al (2016) Process improvements to reduce cardiac troponin turnaround time in the emergency department. *Crit Pathw Cardiol* 15:95–97
  37. Verma A, Wang AS, Feldman MJ et al (2017) Push-alert notification of troponin results to physician smartphones reduces the time to discharge emergency department patients: a randomized controlled trial. *Ann Emerg Med* 70:348–356
  38. Morandini M, Sica E (2018) La tempestività come qualità e strategia. L'esperienza di Pordenone. *Riv Ital Med Lab* 14:32–40
  39. Mahler SA, Miller CD, Hollander JE et al (2013) Identifying patients for early discharge: performance of decision rules among patients with acute chest pain. *Int J Cardiol* 168:795–802
  40. Bahrman P, Christ M, Bahrman A et al (2013) A 3-hour diagnostic algorithm for non-ST-elevation myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin T in unselected older patients presenting to the emergency department. *J Am Med Dir Assoc* 14:409–416
  41. Storrow AB, Christenson RH, Nowak RM et al (2015) Diagnostic performance of cardiac Troponin I for early rule-in and rule-out of acute myocardial infarction: results of a prospective multicenter trial. *Clin Biochem* 48:254–259
  42. Westwood M, van Asselt T, Ramaekers B et al (2015) High-sensitivity troponin assays for the early rule-out or diagnosis of acute myocardial infarction in people with acute chest pain: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess* 19:1–234
  43. Pickering JW, Greenslade JH, Cullen L et al (2016) Validation of presentation and 3 h high-sensitivity troponin to rule-in and rule-out acute myocardial infarction. *Heart* 102:1270–1278
  44. Wildi K, Nelles B, Twerenbold R et al (2016) Safety and efficacy of the 0 h/3 h protocol for rapid rule out of myocardial infarction. *Am Heart J* 181:16–25
  45. Chapman AR, Anand A, Boeddinghaus J et al (2017) Comparison of the efficacy and safety of early rule-out pathways for acute myocardial infarction. *Circulation* 135:1586–1596
  46. Cullen L, Mueller C, Parsonage WA et al (2013) Validation of high-sensitivity troponin I in a 2-hour diagnostic strategy to assess 30-day outcomes in emergency department patients with possible acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 62:1242–1249
  47. Parsonage WA, Greenslade JH, Hammett CJ et al (2014) Validation of an accelerated high-sensitivity troponin T assay protocol in an Australian cohort with chest pain. *Med J Aust* 200:161–165
  48. Druey S, Wildi K, Twerenbold R et al (2015) Early rule-out and rule-in of myocardial infarction using sensitive cardiac Troponin I. *Int J Cardiol* 195:163–170
  49. Reichlin T, Cullen L, Parsonage WA et al (2015) Two-hour algorithm for triage toward rule-out and rule-in of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin T. *Am J Med* 128:369–379.e4
  50. Parsonage WA, Mueller C, Greenslade JH et al (2016) Validation of NICE diagnostic guidance for rule out of myocardial infarction using high-sensitivity troponin tests. *Heart* 102:1279–1286
  51. Boeddinghaus J, Reichlin T, Cullen L et al (2016) Two-hour algorithm for triage toward rule-out and rule-in of acute myocardial infarction by use of high-sensitivity cardiac troponin I. *Clin Chem* 62:494–504
  52. McRae AD, Innes G, Graham M et al (2017) Comparative evaluation of 2-hour rapid diagnostic algorithms for acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin t. *Can J Cardiol* 33:1006–1012
  53. Wildi K, Cullen L, Twerenbold R et al (2017) Direct comparison of 2 rule-out strategies for acute myocardial infarction: 2-h accelerated diagnostic protocol vs 2-h algorithm. *Clin Chem* 63:1227–1236
  54. Lindahl B, Jernberg T, Badertscher P et al (2017) An algorithm for rule-in and rule-out of acute myocardial infarction using a novel troponin I assay. *Heart* 103:125–131
  55. Than M, Cullen L, Reid CM et al (2011) A 2-h diagnostic protocol to assess patients with chest pain symptoms in the Asia-Pacific region (ASPECT): a prospective observational validation study. *Lancet* 377:1077–1084
  56. Reichlin T, Twerenbold R, Wildi K et al (2015) Prospective validation of a 1-hour algorithm to rule-out and rule-in acute myocardial infarction using a high-sensitivity cardiac troponin T assay. *CMAJ* 187:E243–E252
  57. Rubini Gimenez M, Twerenbold R, Jaeger C et al (2015) One-hour rule-in and rule-out of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin I. *Am J Med* 128:861–870.e4
  58. Jaeger C, Wildi K, Twerenbold R et al (2016) One-hour rule-in and rule-out of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin I. *Am Heart J* 171:92–102.e1–5
  59. Nestelberger T, Wildi K, Boeddinghaus J et al (2016) Characterization of the observe zone of the ESC 2015 high-sensitivity cardiac troponin 0 h/1 h-algorithm for the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 207:238–245
  60. Mokhtari A, Borna C, Gilje P et al (2016) A 1-h combination algorithm allows fast rule-out and rule-in of major adverse cardiac events. *J Am Coll Cardiol* 67:1531–1540



61. Neumann JT, Sørensen NA, Schwemer T et al (2016) Diagnosis of myocardial infarction using a high-sensitivity troponin I 1-hour algorithm. *JAMA Cardiol* 1:397–404
62. Mueller C, Giannitsis E, Christ M et al (2016) Multicenter evaluation of a 0-hour/1-hour algorithm in the diagnosis of myocardial infarction with high-sensitivity cardiac troponin T. *Ann Emerg Med* 68:76–87.e4
63. Pickering JW, Greenslade JH, Cullen L et al (2016) Assessment of the European society of cardiology 0-hour/1-hour algorithm to rule-out and rule-in acute myocardial infarction. *Circulation* 134:1532–1541
64. Neumann JT, Sørensen NA, Ojeda F et al (2017) Early diagnosis of acute myocardial infarction using high-sensitivity troponin I. *PLoS ONE* 12:e0174288
65. Boeddinghaus J, Nestelberger T, Twerenbold R et al (2017) Direct comparison of 4 very early rule-out strategies for acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin I. *Circulation* 135:1597–1611
66. Ambavane A, Lindahl B, Giannitsis E et al (2017) Economic evaluation of the one-hour rule-out and rule-in algorithm for acute myocardial infarction using the high-sensitivity cardiac troponin T assay in the emergency department. *PLoS ONE* 12:e0187662
67. Shiozaki M, Inoue K, Suwa S et al (2017) Utility of the 0-hour/1-hour high-sensitivity cardiac troponin T algorithm in Asian patients with suspected non-ST elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol* 249:32–35
68. Röttger E, de Vries-Spithoven S, Reitsma JB et al (2017) Safety of a 1-hour rule-out high-sensitive troponin T protocol in patients with chest pain at the Emergency Department. *Crit Pathw Cardiol* 16:129–134
69. Twerenbold R, Badertscher P, Boeddinghaus J et al (2018) 0/1-hour triage algorithm for myocardial infarction in patients with renal dysfunction. *Circulation* 137:436–451
70. Pettersson A, Ljung L, Johansson C et al (2018) Experiences of a one-hour algorithm in chest pain patients with a nonelevated troponin T at presentation. *Crit Pathw Cardiol* 17:6–12
71. Yokoyama H, Higuma T, Endo T et al (2018) “30-minute-delta” of high-sensitivity troponin I improves diagnostic performance in acute myocardial infarction. *J Cardiol* 71:144–148
72. Rubini Giménez M, Hoeller R, Reichlin T et al (2013) Rapid rule out of acute myocardial infarction using undetectable levels of high-sensitivity cardiac troponin. *Int J Cardiol* 168:3896–3901
73. Bandstein N, Ljung R, Johansson M et al (2014) Undetectable high-sensitivity cardiac troponin T level in the Emergency Department and risk of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 63:2569–2578
74. Zhelev Z, Hyde C, Youngman E et al (2015) Diagnostic accuracy of single baseline measurement of elecsys troponin T high-sensitive assay for diagnosis of acute myocardial infarction in emergency department: systematic review and meta-analysis. *BMJ, Br Med J* 350:h15
75. Body R, Burrows G, Carley S et al (2015) Rapid exclusion of acute myocardial infarction in patients with undetectable troponin using a sensitive troponin I assay. *Ann Clin Biochem* 52:543–549
76. Kelly AM, Klim S (2015) Does undetectable troponin I at presentation using a contemporary sensitive assay rule out myocardial infarction? A cohort study. *Emerg Med J* 32:760–763
77. Carlton EW, Khattab A, Greaves K (2015) Identifying patients suitable for discharge after a single-presentation high-sensitivity troponin result: a comparison of five established risk scores and two high-sensitivity assays. *Ann Emerg Med* 66:635–645.e1
78. Chenevier-Gobeaux C, Meune C, Lefevre G et al (2016) A single value of high-sensitive troponin T below the limit of detection is not enough for ruling out non ST elevation myocardial infarction in the emergency department. *Clin Biochem* 49:1113–1117
79. Neumann JT, Sørensen NA, Ojeda F et al (2016) Immediate rule-out of acute myocardial infarction using electrocardiogram and baseline high-sensitivity troponin I. *Clin Chem* 63:394–402
80. Shortt C, Xie F, Whitlock R et al (2017) Economic considerations of early rule-in/rule-out algorithms for the diagnosis of myocardial infarction in the emergency department using cardiac troponin and glyceimic biomarkers. *Clin Chem* 63:593–602
81. McRae AD, Innes G, Graham M et al (2017) Undetectable concentrations of a food and drug administration-approved high-sensitivity cardiac troponin T assay to rule out acute myocardial infarction at emergency department arrival. *Acad Emerg Med* 24:1267–1277
82. Pickering JW, Than MP, Cullen L et al (2017) Rapid rule-out of acute myocardial infarction with a single high-sensitivity cardiac troponin T measurement below the limit of detection: a collaborative meta-analysis. *Ann Intern Med* 166:715–724
83. Marjot J, Kaier TE, Henderson K et al (2017) A single centre prospective cohort study addressing the effect of a rule-in/rule-out troponin algorithm on routine clinical practice. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. <https://doi.org/10.1177/2048872617746850>
84. Peacock WF, Baumann BM, Bruton D et al (2018) Efficacy of High-Sensitivity Troponin T in Identifying Very-Low-Risk Patients with Possible Acute Coronary Syndrome. *JAMA Cardiol* 3:104–111
85. Brichko L, Schneider HG, Chan W et al (2018) Rapid and safe discharge from the emergency department: a single troponin to exclude acute myocardial infarction. *Emerg Med Australas*. <https://doi.org/10.1111/1742-6723.12919>
86. Greenslade J, Cho E, Van Hise C et al (2018) Evaluating rapid rule-out of acute myocardial infarction by use of a high-sensitivity cardiac troponin I assay at presentation. *Clin Chem*. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2017.283887>
87. Mueller-Hennessen M, Mueller C, Giannitsis E et al (2017) Serial sampling of high-sensitivity cardiac troponin T may not be required for prediction of acute myocardial infarction diagnosis in chest pain patients with highly abnormal concentrations at presentation. *Clin Chem* 63:542–551
88. Apple FS, Collinson PO IFCC Task Force on Clinical Applications of Cardiac Biomarkers (2012) Analytical characteristics of high-sensitivity cardiac troponin assays. *Clin Chem* 58:54–61
89. Wu AHB, Christenson R (2017) The era of high-sensitivity cardiac troponin has begun in the US (Finally). *J Appl Lab Med* 2:1–3. <http://jalm.aaccjnls.org/content/2/1/1> (Accesso 25 maggio 2018)
90. Storrow AB, Apple FS, Wu AHB et al (2006) Use of cardiac biomarkers for acute coronary syndromes. In: Nichols JH (ed) *Laboratory medicine practice guidelines: evidence based practice for point-of-care testing*. AACC Press, Washington, pp 13–20. <https://www.aacc.org/~media/practice-guidelines/point-of-care-testing/poet-entire-imp.pdf?la=en> (Accesso 5 marzo 2018)
91. Bernstein SC, Aronsky D, Dursej R et al (2009) The effect of Emergency Department crowding on clinically oriented outcomes. *Acad Emerg Med* 16:1–10
92. Pines JM, Pollack CV, Dierks DB et al (2009) The association between emergency department crowding and adverse cardiovascular outcomes in patients with chest pain. *Acad Emerg Med* 16:617–625
93. Ryś P, Władysiuk M, Skrzekowska-Baran I et al (2009) Review articles, systematic reviews and meta-analyses: which can be trusted? *Pol Arch Med Wewn* 119:148–156