

ARTICOLO ORIGINALE

Il problema dei falsi positivi e falsi negativi di troponina. Parte III: il ruolo dell'industria biomedica

The issue of false positive and false negative results of troponin. Part III: the role of the biomedical industry

Francesca VENEZIANI ¹ *, Massimiliano MANNO ², Lucia MALLOGGI ³, Marco MORETTI ⁴,
Margherita MORANDINI ⁵, Gianni A. GALLI ⁶, Maria A. BURGIO ⁷, Elisabetta STENNER ⁸,
Giulio MARINO ⁹, Dina DI MARIA ¹⁰, Deborah MAZZEI ³, Daniela RUBIN ¹¹, Matteo CASSIN ¹²,
Alessio GAMBONI ¹³, Piero CAPPELLETTI ¹⁴ a nome del Gruppo di Studio sui Marcatori Miocardici
(GdS MM) della Società Italiana di Patologia Clinica e Medicina di Laboratorio (SIPMeL)

¹SOS Laboratorio Analisi, Ospedale S. Maria Nuova, USL Centro Toscana, Firenze, Italia; ²Laboratorio Analisi, GVM Care&Research, Ospedale di Lecce, Lecce, Italia; ³Laboratorio Analisi, Azienda Ospedaliera Universitaria di Pisa, Pisa, Italia; ⁴Dipartimento di Patologia Clinica, Azienda Ospedaliera Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona, Ancona, Italia; ⁵Struttura Complessa Laboratorio Analisi, AAS5, Pordenone, Italia; ⁶Estote Misericordes, Firenze, Italia; ⁷Dipartimento di Patologia Clinica, Ospedale Barone Lombardo, Canicatti, Agrigento, Italia; ⁸Struttura Complessa di Patologia Clinica, ASUITS, Trieste, Italia; ⁹Laboratorio Analisi, AUSL Bologna, Vergato, Bologna, Italia; ¹⁰Laboratorio Analisi Polimedica, Ravanusa, Agrigento, Italia; ¹¹Laboratorio Analisi AULSS2, Conegliano Veneto, Treviso, Italia; ¹²Dipartimento di Cardiologia, Casa di Cura San Giorgio, Pordenone, Italia; ¹³Unità di Medicina d'Urgenza, ASL2 Foligno, Perugia, Italia; ¹⁴SIPMeL, Castelfranco Veneto, Treviso, Italia

*Autore di contatto: Francesca Veneziani, Laboratorio Analisi, Ospedale S. Maria Nuova, piazza S. Maria Nuova 1, 50122 Firenze, Italia.
E-mail: francesca.veneziani@uslcentro.toscana.it

RIASSUNTO

Premesse: La letteratura scientifica dovrebbe essere il riferimento principale per la diagnostica di laboratorio. Tuttavia, nella realtà, le fonti dei comportamenti routinari all'interno dei Laboratori paiono essere legate alle informazioni derivanti dall'industria produttrice dei metodi e strumenti in uso. Poiché il problema dei risultati falsi positivi (FP) e falsi negativi (FN) di troponina (cTn) è rilevante nella diagnostica cardiologica, il GdS MM SIPMeL ha voluto verificare la tipologia e la qualità delle informazioni sul problema dei FP/FN di cTn fornite dal supporto tecnico industriale ai laboratori italiani.

Metodi: I foglietti illustrativi delle metodiche di troponina ad alta sensibilità (hs-cTn) presenti sul mercato italiano (Abbott - Roma, Italia, Beckman - Cassina De' Pecchi, MI, Italia, bioMérieux - Bagno a Ripoli, FI, Italia, Mitsubishi Chemical Europe - Düsseldorf, Germany, Roche - Monza, MB, Italia, Siemens - Milano, Italia) sono stati esaminati e le informazioni relative alle interferenze comparate con lo schema messo a punto per il *position paper* del GdS MM "Raccomandazioni per la gestione dei falsi positivi (FP) e dei falsi negativi (FN) di troponina (cTn)".

Risultati: Dei cinque produttori che presentano dati comparabili, tutti indicano i valori entro i quali non vi sono interferenze per emolisi, lipemia, bilirubina e indicano le caratteristiche della matrice, la stabilità di cTn a diverse temperature e la possibile interferenza da fattore reumatoide. Quattro su cinque segnalano i livelli interferenti di biotina, i possibili problemi da fibrina e la possibilità di interferenza da anticorpi eterofili. Tre su cinque avvertono che possono esistere anticorpi contro i reagenti del metodo. Due su cinque indicano gli strumenti analitici per cui è consentito l'uso della metodica. Solo uno su cinque segnala la possibile interferenza da iperfosfatemia, quella da anticorpi anti cTn e indica quali provette sono validate per il metodo. Nessu-

no cita l'interferenza da macrotroponina I. Tutti valutano le possibili interferenze da farmaci, ma in numero e caratteristiche del tutto disomogenee.

Conclusioni: Rispetto al problema delle interferenze e dei FP/FN di cTn, i foglietti illustrativi dei kit dei metodi di hs-cTn presenti in Italia forniscono informazioni assai disomogenee per tipologia e metodo di rilevazione delle interferenze e, in generale non sufficientemente dettagliate. Esse vanno integrate con la migliore letteratura disponibile. Le Società Scientifiche dovrebbero fornire materiali informativi e apposite raccomandazioni.

(Per citare questo articolo: Veneziani F, Manno M, Malloggi L, Moretti M, Morandini M, Galli GA, et al.; Gruppo di Studio sui Marcatori Miocardici (GdS MM) della Società Italiana di Patologia Clinica e Medicina di Laboratorio (SIPMeL). Il problema dei falsi positivi e falsi negativi di troponina. Parte III: il ruolo dell'industria biomedica. Riv Ital Med Lab 2019;15:144-9. DOI: 10.23736/S1825-859X.19.00018-5)

Parole chiave: Troponina; Valore predittivo dei test; Falsi positivi; Falsi negativi.

ABSTRACT

Background: The scientific literature should be the primary reference for laboratory practice. However, the source of routine behavior often depends on the information from the manufacturing industry. Since the problem of false positive (FP) and false negatives (FN) of Troponin (cTn) is relevant in cardiac diagnostics, the GdS MM SIPMeL verified the type and quality of information about the issue of FP/FN of cTn provided by industrial information to Italian laboratories.

Methods: Data sheets of high sensitive troponin assays (hs-cTn) available on the Italian market (Abbott - Rome, Italy, Beckman - Cassina De' Pecchi, MI, Italy, bioMérieux - Bagno a Ripoli, FI, Italy, Mitsubishi Chemical Europe - Düsseldorf, Germany, Roche - Monza, MB, Italy, Siemens - Milan, Italy) were examined and the information on analytical interferences compared with scheme developed by the GdS MM for the position paper on the recommendations for managing FPs and FNs of cTn.

Results: All of the five manufacturers providing comparable data specify the interference by hemolysis, lipemia, and bilirubin, and indicate the characteristics of the assay, cTn stability at different temperatures, and the possible interference from rheumatoid factor. Four out of five report the interference by biotin, fibrin, and heterophilic antibodies. Three out of five warn about antibody against the reagents of the method. Two out of five indicate the correct analytical instruments for the specific method. Only one out of five declares the interference from hyperphosphatemia and from the antibodies against cTn, and indicates the validated test tubes. Nobody mentions the interference from macrotroponin. All evaluate potential interference from medications, but in different numbers and characteristics.

Conclusions: Data sheets of hs-cTn kits available in Italy provide very different quality of information, and generally not sufficiently detailed, about the issue of FP/FN of hs-cTn, and methods of detecting interferences. This information must be integrated with the best literature available. Moreover, the Scientific Societies should provide educational materials and specific recommendations.

Key words: Troponin; Predictive value of tests; False positive reactions; False negative reactions.

Introduzione

La letteratura scientifica con i suoi articoli originali, le linee guida cliniche e le raccomandazioni di buona pratica di laboratorio dovrebbe essere il riferimento principale per la diagnostica di Laboratorio in generale e per quella cardiologica fondata sui marcatori miocardici in particolare.¹

Tuttavia, nella realtà, le fonti dei comportamenti routinari all'interno dei Laboratori paiono essere diverse, con una prevalenza delle informazioni derivanti dall'industria produttrice dei metodi e strumenti in uso, attraverso varie forme illustrative (*meeting*, *dépliant*, materiale illustrativo) tra le quali prevalgono i dati provenienti dai foglietti informativi (*data sheet*) che accompagnano i kit.

Nelle diverse indagini sull'uso dei marcatori miocardici in Italia²⁻⁴ svolte dal Gruppo di studio sui marcatori miocardici della Società Italiana di Patologia Clinica e Medi-

cina di Laboratorio (GdS MM SIPMeL), è apparso che i *data sheet* sono la principale fonte di informazione di punti molto delicati della diagnostica come, per esempio, i livelli decisionali (LD) di troponina (cTn) e dei peptidi natriuretici (PNC). Il 64% dei rispondenti alla IV Indagine del 2017² usa un LD di cTn suggerito dalla ditta, contro il 56% del 2012 (II Indagine).³ Di pari passo diminuiscono i laboratori che fanno una verifica dei LD (11,5% nel 2017 contro il 18% nel 2012) o che lo confrontano con i dati di letteratura (24% vs. 26%).

Come si può vedere, il numero di chi si affida al supporto industriale senza operare confronti tecnico-scientifici è aumentato nel tempo. Inoltre, dati sovrapponibili sono rilevati anche in chi ha adottato la troponina ad alta sensibilità (hs-cTn).⁵ Analoghe considerazioni, infine, derivano dall'inchiesta sui PNC: il 71% dei rispondenti alla IV Indagine utilizza come fonte di LD i valori forniti dalla ditta (60% nel 2012) e il 26,5% la letteratura (23% nel

2012), verificando i LD in laboratorio solo nel 2,5% dei casi (8,3% nel 2012).⁶

Poiché il problema dei risultati falsi positivi (FP) e falsi negativi (FN) di cTn è, seppur sottostimato, conosciuto dalla comunità dei laboratori italiani,⁷ è presumibile che anche in questo campo essi si affidino alle informazioni derivanti dalle ditte produttrici dei metodi e strumenti in uso.² Il GdS MM SIPMeL ha voluto verificare la tipologia e la qualità delle informazioni sul problema dei FP/FN di cTn fornite dal supporto tecnico industriale ai laboratori italiani.

Materiali e metodi

I foglietti illustrativi delle metodiche di troponina ad alta sensibilità (hs-cTn) presenti sul mercato italiano (Abbott - Roma, Italia, Beckman - Cassina De' Pecchi, MI, Italia, bioMérieux - Bagno a Ripoli, FI, Italia, Mitsubishi Chemi-

cal Europe - Düsseldorf, Germany, Roche - Monza, MB, Italia, Siemens - Milano, Italia, Tosoh - Rivoli, TO, Italia), ottenuti direttamente dai kit e/o verificati sui siti delle ditte in questione, sono stati esaminati e le informazioni relative alle interferenze comparate con lo schema, modificato da Herman *et al.*,⁸ messo a punto per il *Position Paper* del GdS MM "Raccomandazioni per la gestione dei falsi positivi (FP) e dei falsi negativi (FN) di troponina (cTn)", rinvenibile per commenti dal 12 settembre 2018 sul sito della Società Scientifica SIPMeL (www.sipmel.it/notizie/112061-RaccomandazioniGdS-MM-cTN_2018.pdf). Sono stati consultati i documenti Abbott 3P25-35-27.pdf; Beckman B52699-hsTnI_IFU.pdf; PATHFAST PF_hs_Troponin_181018_WEB; Roche document.pdf tnt hs_stat.pdf; Siemens TNIH Instruction for use (IFU).pdf; TOSOH ST AIA PACK cTnI 3nd.pdf, VIDAS Package Insert 415386.pdf.

TABELLA I.—Interferenze dichiarate nei data sheet delle ditte produttrici di metodi hs-cTn disponibili in Italia.

Fasi TTP	Interferenti	hs-cTnT Roche	hs-cTnI Siemens	hs-cTnI Beckman	hs-cTnI Abbott	hs-cTnI bioMérieux
<i>Preanalitiche</i>						
<i>Paziente</i>						
	Biotina	20 ng/ml	100 ng/ml	ND	No interferenza	20 ng/ml
	Lipemia	-	Col. 500 mg/dl	-	TG 3000 mg/dl	3000 mg/dl
	Intralipid	1500 mg/dl	TG 3000 mg/dl	3000 mg/dl		
	Iperfosfatemia	-	-	Segnala	-	-
	Ittero (bilirubina)	25 mg/dl	40 mg/dl	40 mg/dl	20 mg/dl	12 mg/dl
	Farmaci <i>et al.</i> (compreso alb, prot)	(N.=52)	(N.=51)	(N.=20)	(N.=53)	(N.=21)
<i>Prelievo</i>						
	Emolisi	0.1 g/dl	0.5 g/dl	0.4 g/dl	0.5 g/dl	0.48 g/dl
	Fibrina	-	Segnala in siero	Segnala	Raccomanda RCF	Segnala
	Materiali	-	-	-	-	Segnala provette validate
	Matrice	No eparina	No EDTA	Differenze EDTA/eparina/ siero	Differenze EDTA/eparina/ siero	No EDTA
<i>Analitiche</i>						
<i>Strumento</i>						
	Metodo	-	Solo Centaur	-	No Architect i2000	-
		Anticorpi anti-streptavidina, anti-rutenio raro	ND	ND	Segnala anticorpi anti-materiali	Segnala anticorpi anti-materiali
<i>Analita</i>						
		Segnala stabilità a temperature diverse	Segnala stabilità a temperature diverse	Segnala stabilità a temperature diverse	Segnala stabilità a temperature diverse	Segnala stabilità a temperature diverse
<i>Campione</i>						
	HA/HAMA	ND	Segnala	Segnala	Segnala (-2.8%)	>2000 ng/mg
	Fattore reumatoide	>1500 U/ml	Segnala	Segnala	Segnala (-3.4%)	>800 U/ml
	Macrotrponina	-	-	-	ND	-
	Autoanticorpi anti-cTn	raro	ND	ND	ND	ND

TTP: total testing process; ND: dati non disponibili; Col.: colesterolo; TG: trigliceridi; Farmaci: tra parentesi il numero dei principi attivi testati, comprese albumina e proteine, secondo la dichiarazione dei produttori; RCF: ricentrifugazione.

TABELLA II.—*Interferenze da farmaci nei metodi di troponina ad alta sensibilità (hs-cTn).*

Farmaco	Roche	Siemens	Beckman	Abbott	Vidas	Farmaco	Roche	Siemens	Beckman	Abbott	Vidas
Abciximab		x		x	x	Fenilbutazone				x	
Acetaminofene		x	x			Fenitoina		x		x	
Acido acetilsalicilico		x	x		x	Fenobarbitale		x	x	x	
Acido salicilico				x		Fondaparinux				x	x
Adrenalina				x		Furosemide		x	x	x	
Allopurinolo		x		x		Ibuprofene		x	x	x	x
Ambroxolo				x		Isosorbide dinitrato		x			
Amiodarone		x				Levodopa				x	
Amoxicillina					x	Lisinopril		x			
Ampicillina		x		x		Lovastatina		x			
Acido ascorbico		x		x		Metildopa		x	x	x	
Atenololo		x	x	x	x	Metilprednisolone		x		x	
Atorvastatina			x			Metotrexate		x			
Bivalirudina			x	x		Metronidazolo				x	
Caffeina		x	x	x	x	Mexiletina		x			
Captopril		x	x	x		Nicotina		x		x	x
Carvedilolo				x		Nifedipina		x		x	
Cefoxitina		x		x		Nitrofurantoina		x	x	x	
Chinidina		x		x		Nitroglicerina		x			x
Cinnarizina		x	x	x		Nistatina			x	x	
Clopidogrel		x		x	x	Ossitetraciclina				x	
Cocaina		x	x	x		Paracetamolo				x	x
Codeina					x	Prasugrel					x
Ciclosporina			x	x		Primidone		x		x	
Diclofenac				x		Propanololo		x		x	x
Digossina		x	x	x		Rifampicina			x	x	
Diltiazem		x				Rosuvastatina			x		
Digitossina		x				Simvastatina		x			
Disopiramide		x				Streptochinasi				x	
Dopamina			x	x		Teofillina		x		x	x
Doxiciclina		x		x		Ticagrelor					x
Eparine bpm		x		x	x	Tiroxina		x			
Eparina Na			x	x	x	TPA		x	x	x	
Eptifibadite				x	x	Trimetoprim		x		x	
Eritromicina		x		x		Verapamile		x	x	x	
Etanolo					x	Warfarina		x		x	x

Roche dichiara di aver testato 52 farmaci di uso comune ma non li elenca.

Risultati

Il prodotto dell'analisi dei *data sheet* secondo lo schema delle interferenze preanalitiche ed analitiche prefissato è sintetizzato nella Tabella I. Nella Tabella II sono elencati i farmaci testati per eventuali interferenze dalle diverse ditte produttrici. Nelle tabelle mancano i dati relativi a P-THFAST e al test di hs-cTn AIA Tosoh. Nel primo caso i documenti consultabili online sono generici e lacunosi. Qualche maggiore informazione è ottenibile dal lavoro di valutazione del metodo/strumento pubblicato nel 2009⁹ ma non sufficiente per una comparazione con gli altri produttori esaminati. Il test AIA è in via di introduzione,¹⁰ la valutazione analitica presente in letteratura non fornisce dati sufficienti al nostro scopo¹¹ e il *data sheet* fa riferimen-

to solo all'interferenza da emoglobina, bilirubina, trigliceridi, acido ascorbico, EDTA ed eparina.

Dei cinque produttori che presentano dati comparabili, tutti (cinque su cinque) indicano i valori entro i quali non vi sono interferenze per emolisi, lipemia (variamente misurata come colesterolo, trigliceridi, intralipid) e ittero (due su cinque indicano anche i livelli di bilirubina non coniugata). Tutti (cinque su cinque), inoltre, indicano le caratteristiche della matrice (obbligata o differenze EDTA/eparina/siero), la stabilità di cTn a diverse temperature e la possibile interferenza da fattore reumatoide (FR). Quattro su cinque segnalano i livelli interferenti di biotina, i possibili problemi da fibrina (uno consiglia velocità e tempi di centrifugazione) e la possibilità di interferenza da anticor-

pi eterofili e di anticorpi umani anti-topo (HA/HAMA), per la quale due danno indicazioni quantitative. Tre su cinque avvertono che possono esistere anticorpi contro i reagenti del metodo. Due su cinque indicano gli strumenti analitici per cui è consentito l'uso della metodica. Uno su cinque segnala la possibile interferenza da iperfosfatemia: d'altra parte questa interferenza riguarda solo i metodi che impiegano fosfatasi alcalina (ALP); solo uno quella da anticorpi anti cTn e uno indica quali provette sono validate per il metodo. Nessuno cita l'interferenza da macrotroponina I, sebbene in letteratura esistano segnalazioni a questo proposito.

Tutti i produttori con *data sheet* consultabili (cinque su cinque totali) valutano le possibili interferenze da farmaci, scelti discrezionalmente sulla base dell'uso più frequente nei pazienti per i quali viene richiesta hs-cTn (Tabella II). Tuttavia, il quadro è del tutto disomogeneo: un produttore dichiara di averne testati 52 ma non li elenca; il numero dei farmaci dichiarati dagli altri quattro produttori varia da 22 a 53; solo tre farmaci sono testati da quattro produttori e solo sette da almeno tre di essi. Infine, non vi è comparabilità con le concentrazioni di farmaco utilizzate per saggiare le interferenze: una ditta non cita le concentrazioni ematiche di farmaco utilizzate; due ditte fanno riferimento a una singola concentrazione "massima" o "aggiunta"; due ditte dichiarano i valori delle due concentrazioni "terapeutiche" e "tossiche" dei farmaci alle quali hanno testato le interferenze.

Tutti i produttori esaminati (cinque su cinque), rendono pubbliche le reattività crociate, ampiamente vicine allo zero e non significative, con la omologa troponina scheletrica e le altre componenti troponiniche cardiache (la C e la I o T, a seconda della cTn determinata dal metodo in questione); due su cinque esaminano anche le interferenze da actina, miosina, tropomiosina, mioglobina e CK-MB. Le concentrazioni utilizzate sono 1000 ng/ml per tutte le specie molecolari citate, eccetto che per un produttore che utilizza concentrazioni intorno a 250 ng/ml per misurare le interferenze dalle altre componenti troponiniche cardiache e dalla omologa troponina scheletrica.

Discussione e conclusioni

Rispetto al problema delle interferenze e dei FP/FN di cTn, i foglietti illustrativi dei kit dei metodi di hs-cTn presenti in Italia forniscono informazioni assai disomogenee per tipologia e metodo di rilevazione delle interferenze, in generale non sufficientemente dettagliate e, quindi, difficilmente comparabili. Se i dati sulla reattività crociata sono precisi in tutti i casi, la presentazione delle interferenze da farmaci in quattro casi su cinque non è ade-

guata. Per quanto riguarda le interferenze preanalitiche e analitiche, solo le più comuni (emolisi, lipemia, ittero) sono ampiamente studiate, mentre altre interferenze sono citate solo da una parte dei *data sheet* e spesso in modo incompleto. Tra i produttori si possono notare importanti differenze di completezza e chiarezza di esposizione del problema.

I foglietti informativi possono rappresentare un punto di vista iniziale seppur del tutto insufficiente per la presa di coscienza del problema ma non offrono alcuno spunto per la messa a punto di sistemi di prevenzione e correzione di FP/FN di cTn. Necessitano, quindi, di un adeguato approfondimento nella letteratura scientifica, che peraltro non può limitarsi agli articoli di valutazione analitica e/o diagnostica dei nuovi metodi commercializzati, perché di solito prestano poca attenzione al tema delle interferenze e dei FP/FN, ma deve rivolgersi alle rassegne più avvedute.^{8, 12, 13}

La ricerca, seppur con i limiti di una revisione di supporti tecnici industriali rinvenibili nelle confezioni dei reagenti, e le conseguenti riflessioni confermano la necessità di indicazioni strutturate da parte delle Società Scientifiche per affrontare opportunamente il problema delle interferenze sui metodi di cTn.

Bibliografia

1. Wu AH, Christenson RH, Greene DN, Jaffe AS, Kavsak PA, Ordonez-Llanos J, *et al.* Clinical Laboratory Practice Recommendations for the Use of Cardiac Troponin in Acute Coronary Syndrome: Expert Opinion from the Academy of the American Association for Clinical Chemistry and the Task Force on Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers of the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Clin Chem* 2018;64:645–55.
2. Galli GA, Malloggi L, Moretti M, Morandini M, Veneziani F, Burgio MA, *et al.*; Gruppo di Studio sui Marcatori Miocardici (GdS MM) della Società Italiana di Patologia Clinica e Medicina di Laboratorio (SIPMeL). La IV indagine del GdS MM SIPMeL: i marcatori miocardici di "necrosi" in Italia. *Riv Ital Med Lab* 2018;14:87–96.
3. Cappelletti P, Galli GA, Malloggi L, Stenner E, Moretti M, Morandini M, *et al.* Stato dell'arte dei marcatori cardiaci in Italia: la III indagine del GdS MM SIPMeL. *Riv Ital Med Lab* 2014;10:212–23.
4. Galli GA, Gambetta C, Caputo M, Cappelletti P. Indagine sull'utilizzo dei marcatori miocardici in Italia. *RIMeL/IJLaM* 2005;1:44–53.
5. Moretti M, Burgio MA, Cappelletti P, Morandini M, Veneziani F, Malloggi L, *et al.*; Gruppo di Studio sui Marcatori Miocardici (GdS MM) della Società Italiana di Patologia Clinica e Medicina di Laboratorio (SIPMeL). La troponina ad alta sensibilità in Italia. *Riv Ital Med Lab* 2018;14:97–104.
6. Stenner E, Malloggi L, Veneziani F, Manno M, Moretti M, Morandini M, *et al.*; Gruppo di Studio sui Marcatori Miocardici (GdS MM) della Società Italiana di Patologia Clinica e Medicina di Laboratorio (SIPMeL). Stato dell'arte dei peptidi natriuretici cardiaci (PNC) in Italia. La IV Indagine del GdS MM SIPMeL. *Riv Ital Med Lab* 2018;14:234–40.
7. Veneziani F, Galli GA, Malloggi L, Moretti M, Morandini M, Manno M, *et al.*; Gruppo di Studio sui Marcatori Miocardici (GdS MM) della

Società Italiana di Patologia Clinica e Medicina di Laboratorio (SIPMeL). Il problema dei falsi positivi e falsi negativi di troponina. Parte II: dati e riflessioni dalla IV indagine del GdS MM SIPMeL. Riv Ital Med Lab 2019;15:000-000.

8. Herman DS, Kavsak PA, Greene DN. Variability and Error in Cardiac Troponin Testing: An ACLPS Critical Review. Am J Clin Pathol 2017;148:281-95.

9. Di Serio F, Caputo M, Zaninotto M, Ottomano C, Plebani M. Evaluation of analytical performance of the Pathfast cardiac troponin I. Clin Chem Lab Med 2009;47:829-33.

10. Masotti S, Musetti V, Prontera C, Storti S, Passino C, Zucchelli G, et

al. Evaluation of analytical performance of a chemiluminescence enzyme immunoassay (CLEIA) for cTnI using the automated AIA-CL2400 platform. Clin Chem Lab Med 2018;56:e174-6.

11. Clerico A, Lippi G. The state-of-the-art of “high-sensitivity” immunoassay for measuring cardiotroponin I and T. J Lab Precis Med 2018;3:53

12. Vafaie M, Biener M, Mueller M, Schnabel PA, André F, Steen H, et al. Analytically false or true positive elevations of high sensitivity cardiac troponin: a systematic approach. Heart 2014;100:508-14.

13. Mair J, Lindahl B, Müller C, Giannitsis E, Huber K, Möckel M, et al. What to do when you question cardiac troponin values. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care 2018;7:577-86.

Conflitti di interesse.—Gli autori dichiarano di non aver alcun conflitto di interesse.

Studi condotti su esseri umani e animali.—Per questo tipo di studio non è richiesto l’inserimento di alcuna dichiarazione relativa agli studi effettuati su esseri umani e animali.

Consenso informato.—Il consenso informato è stato ottenuto da tutti i pazienti inclusi nello studio.

Pubblicato online: 1 luglio 2019. - Accettato: 20 marzo 2019. - Ricevuto: 14 febbraio 2019.