

**MARCATORI MIOCARDICI NELLA DIAGNOSI E PROGNOSI
DI INFARTO DEL MIOCARDIO **NSTEMI**.**

**RACCOMANDAZIONI DEL GRUPPO DI STUDIO SUI MARCATORI MIOCARDICI
(GdS MM) SIPMeL**

Introduzione.

Il termine Sindrome Coronarica Acuta (SCA; *Acute Myocardial Syndrome, ACS*) è un concetto operativo coniato alla fine del secolo scorso [1] per comprendere tutte le situazioni cliniche che erano riferibili ad una ischemia miocardica acuta [angina instabile (*Unstable Angina, UA*) e infarto miocardico acuto (IMA; *Acute Myocardial Infarction, AMI*) con/senza onda Q] e che rappresentavano un *continuum* di rischio. Dopo la “Ridefinizione dell’infarto miocardico” (RDMI) nel 2000 [2], SCA comprende STEMI (*ST-elevation myocardial infarction*) caratterizzato dalla tipica alterazione elettrocardiografica del sopraslivellamento del tratto ST, NSTEMI (*non-ST elevation myocardial infarction*) che non ha l’alterazione ECG patognomonica [2] e UA (o meglio quel che resta dell’angina instabile [3]). I pazienti con SCA presentano un ampio e diversificato quadro clinico in cui il sintomo guida è il dolore toracico acuto e i suoi equivalenti (dispnea, dolore epigastrico, dolore al braccio sinistro). Sulla base dell’elettrocardiografia (ECG) si distinguono due gruppi principali di pazienti: il primo di questi è caratterizzato da un’elevazione del segmento ST persistente (>20 minuti) correlata all’occlusione coronarica, **per** l’attivazione di una placca instabile, e alla necrosi cardiomiocitica conseguente e che richiede un’immediata riperfusione principalmente tramite angioplastica (STEMI); il secondo gruppo caratterizzato da un ECG privo di persistente elevazione del tratto ST (NSTE-ACS, *non-ST-segment elevation acute coronary syndromes*) - ~~dove~~ vi può essere elevazione ST transitoria, depressione del tratto ST, anomalie dell’onda T, talora ECG normale - che individua, in presenza di necrosi miocardica dimostrata, i pazienti NSTEMI, per i quali una immediata coronarografia indicherà l’opportunità della rivascolarizzazione, **ovvero**, in presenza di ischemia senza necrosi, i pazienti UA (ischemia a riposo o con minimo sforzo in assenza di necrosi o danno acuto miocitico) [4]. Al fine di un’immediata applicazione delle sopra ricordate strategie diagnostiche e terapeutiche, dunque, una sintomatologia suggestiva di ischemia miocardica e una elevazione del tratto ST in almeno due derivazioni contigue all’elettrocardiografia (ECG) sono sufficienti per la diagnosi di STEMI [5]. Viceversa, nei pazienti senza ST sopraslivellato alla presentazione, la diagnosi di NSTEMI è posta sulla base dei valori e del loro andamento nel tempo del biomarcatore cardio-specifico cTn [2,4,6].

Secondo il più recente aggiornamento della ridefinizione dell’infarto acuto del miocardio

(*Fourth universal definition of myocardial infarction 2018*, FUDMI) [6], il termine IMA deve essere usato quando vi è evidenza di un “danno miocardico” (*myocardial injury*) con necrosi miocardica, in una situazione clinica coerente con ischemia acuta cardiaca. Il “danno miocardico” è definito come un’elevazione di troponina (cTn) almeno una volta sopra il 99° percentile superiore della popolazione di riferimento. Inoltre, IMA è classificato secondo la tipologia introdotta dalla “Definizione Universale” del 2007 (UDMI) [7], ripresa dalla “Terza Definizione Universale” (TUDMI) del 2012 [8] e rivisitata in FUDMI [6], in 5 tipi diversi (**TABELLA I**). Definizioni e classificazione sono accettate e riproposte dalle più recenti LG ESC 2020 [4].

Tabella I. Tipi di IMA secondo FUDMI 2018 [6] .

CABG: *coronary artery bypass grafting*; CAD: *coronary artery disease*; cTn: troponina cardiaca; ECG: elettrocardiografia; LBBB: *left bundle branch block*; LVH: *left ventricular hypertrophy*; PCI: *percutaneous coronary intervention*; URL: *upper reference limit*.

Tipo 1	<p>IMA spontaneo. Patologie sottostanti: rottura, ulcerazione, fissurazione, erosione o dissezione di una placca aterosclerotica con conseguente trombo intraluminale in una o più arterie coronariche che determina una diminuzione di flusso sanguigno o emboli piastrinici distali con necrosi miocardica; il paziente ha una CAD conosciuta oppure no. Criteri diagnostici: <i>rise & fall</i> di (hs)cTn con almeno un valore sopra il 99° percentile URL e almeno uno dei segni ischemici seguenti: sintomi di ischemia miocardica; nuovi significativi innalzamento del segmento ST, onda T o LBBB; sviluppo di onde Q patologiche all’ECG; evidenze all’<i>imaging</i> di perdita di miocardio vitale o di anomalie nella motilità parietale; identificazione di un trombo intracoronarico con angiografia o autopsia.</p>
Tipo 2	<p>IMA secondario ad uno sbilanciamento tra richiesta e fornitura di ossigeno. Patologie sottostanti: condizioni diverse da CAD che contribuiscono allo sbilanciamento tra richiesta e fornitura di ossigeno che conducono a danno miocardico e necrosi (es. disfunzione endoteliale coronarica, spasmo coronarico, embolismo coronarico, tachi/bradi-aritmia, anemia, insufficienza respiratoria, ipotensione, ipertensione con/senza LVH). Criteri diagnostici: <i>rise & fall</i> di (hs)cTn con almeno un valore sopra il 99° percentile URL e almeno uno dei segni ischemici seguenti: sintomi di ischemia miocardica; nuovi significativi innalzamento del segmento ST, onda T o LBBB; sviluppo di onde Q patologiche all’ECG; evidenze all’<i>imaging</i> di perdita di miocardio vitale o di anomalie nella motilità parietale.</p>
Tipo 3	<p>Morte dovuta a IMA. Patologie sottostanti: di solito una placca coronarica instabile. Criteri diagnostici: morte improvvisa con sintomi suggestivi di ischemia miocardica e possibili segni ECG ischemici/LBBB o fibrillazione ventricolare ma senza evidenza di biomarcatori (non prelevati o non ancora innalzati); talora conferma autoptica.</p>
Tipo 4a	<p>IMA correlato a PCI ≤48 h dalla procedura. Patologie sottostanti: embolizzazione distale dalla placca aterosclerotica, prolungata azione del balloon, occlusione di branca laterale, dissezione vasale, occlusione vascolare improvvisa. Criteri diagnostici: elevazione cTn 5x ≥99° percentile URL in pazienti con valori basali di cTn nella norma (<99° percentile) oppure elevazione ≥20% di cTn se i valori basali erano elevati stabilmente o in discesa; e, in aggiunta, nuovi segni ischemici all’ECG o onde Q o dimostrazione via <i>imaging</i> di perdita di miocardio vitale o di anomalie alla motilità parietale o segni angiografici di complicazione periprocedurale.</p>

Tipo 4b	IMA correlato a trombosi dello <i>stent</i>. Patologie sottostanti: trombo dello <i>stent</i> impiantato con conseguente occlusione o alterazione del flusso sanguigno nell'arteria coronarica. Criteri diagnostici: trombosi dello <i>stent</i> dimostrata angiograficamente o all'autopsia in un quadro di ischemia miocardica secondo i criteri diagnostici del tipo 1.
Tipo 4c	IMA correlato a ri-stenosi dello <i>stent</i>. Patologie sottostanti: in procedure per <i>stent</i> ma con assenza delle complicazioni precedenti. Criteri diagnostici: non dimostrazione angiografica di complicazioni ma criteri sovrapponibili a quelli per il tipo 1.
Tipo 5	IMA correlato a CABG ≤48 h dalla procedura. Patologie sottostanti: occlusione acuta del trapianto, prolungata ipotensione durante la procedura, manipolazioni del cuore, dissezione dell'arteria coronarica, eventi microvascolari correlati alla riperfusione, danno miocardico dalla generazione di radicali liberi dell'ossigeno, insufficienza delle aree riperfuse. Criteri diagnostici: elevazione cTn 10x ≥99° percentile URL in pazienti con valori basali di cTn nella norma (<99° percentile) oppure elevazione ≥20% di cTn se i valori basali erano elevati stabilmente o in discesa; e, in aggiunta, nuove onde Q o segni angiografici di occlusione del trapianto o dell'arteria coronarica o dimostrazione via <i>imaging</i> di perdita di miocardio vitale o di anomalie alla motilità parietale.

Le Linee Guida (LG) internazionali e nazionali più recenti [4,6-15] stabiliscono con chiarezza che, nell'ambito di IMA e in particolare di NSTEMI, la misurazione delle troponine cardiache ad elevata sensibilità (*high sensitivity troponin*, hs-cTn) rappresenta la strategia biochimica per escludere o diagnosticare un danno miocardio (*myocardial injury*) e un infarto del miocardio (NSTEMI), anche in assenza di alterazioni elettrocardiografiche patognomoniche (STEMI), quando la natura ischemica della lesione sia comprovata.

Tuttavia, numerosi lavori di letteratura attestano che nella diagnostica di IMA alcuni biomarcatori tradizionali, in particolare la CK-MB, sono ancora ampiamente prescritti contestualmente alle troponine cardiache in Italia [16,17], in Europa [18] e in America [18,19]. A livello mondiale la combinazione della misurazione delle troponine cardiache con CK-MB e/o mioglobina in SCA è stata riportata mediamente nel 30% dei casi, con punte fino al 50% [18-20]. Un'analisi con Google Trends [20], pur con le limitazioni dello strumento (in particolare la non specificità della ricerca per le SCA), ha confermato in termini di popolarità sul web di tali marcatori la loro diffusione nelle dimensioni sopra ricordate (circa un terzo delle citazioni), anche se con una tendenza progressiva alla diminuzione, molto lenta per CK-MB e quasi stabilizzata per mioglobina.

Le ragioni di questo comportamento possono essere diverse. Lo schema di Cabana et al [21] - *awareness* (consapevolezza come mancata conoscenza o familiarità con le LG), *agreement* (accettazione delle LG in generale o in particolare), *adoption* (adozione in protocolli in cui pesano in particolare le motivazioni contrapposte alle difficoltà inerenti l'implementazione) e *adherence* (aderenza nella pratica, in cui sono importanti l'ambiente e le barriere) - può essere funzionale alla comprensione del fenomeno, in cui contano la scarsa conoscenza delle prestazioni diagnostiche dei biomarcatori cardiaci soprattutto nei piccoli centri [17]; una ben nota resistenza al cambiamento, convinzioni personali sulla maggiore "specificità" clinica per danno ischemico di CK-MB e/o mioglobina da parte dei clinici con i quali condividere le scelte diagnostiche [19,22,23], ed errata pratica della "medicina difensiva" [24]; questioni operative

come la mancata revisione dei protocolli o ancor più dei profili/pacchetti di esami nelle liste informatizzate e/o nelle agende infermieristiche; mancanza di motivazioni (burocrazia; difficoltà per l'eliminazione degli esami obsoleti) e pressione dell'industria che vende doppietti e terzetti di test o strumenti *multimarker* [17] e, infine, il persistere di indicazioni fuorvianti in letteratura e sui siti dedicati come per esempio *Lab Test on line* [25].

In questo quadro, va crescendo un'importante corrente di pensiero che si batte per abbandonare l'uso dei marcatori non utili, e in particolare della CK-MB, nella diagnostica di IMA in ambito americano [23,24,26,27] italiano [28-31] ed internazionale [32].

Lo scopo del presente lavoro è definire "Raccomandazioni" sulla scelta dei marcatori miocardici da introdurre o dismettere nella diagnostica cardiologica di IMA per condivisa decisione di clinici e laboratoristi, analizzando, da un lato, le evidenze scientifiche che dimostrano la superiorità dei test di troponina nella diagnosi e prognosi di IMA e, dall'altro, le più recenti linee guida e raccomandazioni nazionali ed internazionali.

Metodologia

Per la definizione delle "Raccomandazioni", data l'imponente massa di pubblicazioni sul tema (ad esempio su PubMed 247.860 citazioni per *myocardial infarction*, 37.418 per *creatine kinase*, 28060 per *troponin* al 15 marzo 2020), si sono aggiornate le ricerche quasi-sistematiche eseguite nel tempo dal GdS [33-35] e sono state valutate le revisioni di letteratura, filtrate dall'esperienza per focalizzare i contributi più importanti. Sono state considerate essenziali, infine, le LG dedicate a NSTEMI dalle principali Società Scientifiche americane, europee ed italiane, prodotte singolarmente o congiuntamente [4,6-15].

La determinazione della Forza della Raccomandazioni e del Livello delle evidenze è stata stabilita secondo LMPG (Laboratory Medicine Practice Guidelines) di NACB (National Academy of Clinical Biochemistry)/AACCC (American Association of Clinical Chemistry). In effetti, il metodo GRADE è ormai accettato in campo internazionale per le valutazioni cliniche, tuttavia NACB [36] non lo considera adatto per le raccomandazioni di laboratorio perché mancano lavori di alta evidenza come i RCT (*Randomized Clinical Trials*); il rapporto con gli *outcome* è spazialmente e temporalmente distante; la qualità degli studi, anche di accuratezza diagnostica, riconosce molti bias (in primis di *blinding*); la maggior parte delle decisioni è presa per consenso (per definizione di bassa qualità di evidenza) e, d'altra parte, è (o dovrebbe essere) prevalente l'interesse e l'obiettivo di raccomandazioni pratiche di *guidance*. NACB adotta, quindi, le indicazioni di *US Preventive Services Task Force* modificate [37]. Questo tipo di gradazione, peraltro, è utilizzata dalle principali LG europee ed americane in tema di SCA [4,6,9,10]. In particolare le ESC 2020 [4], riprendendo quanto già espresso in versioni precedenti delle LG ESC, esprimono le Raccomandazioni in Classe I (devi fare), Classe IIa (dovresti fare, *should*) e IIb (potresti fare, *may*), Classe III (non devi fare) e con Livello di Evidenza A (RCT multipli o metanalisi), B (un singolo RCT o ampi studi non RCT), C (consenso di esperti e/o studi piccoli o retrospettivi, registri) e rinviano ai dettagli nel sito <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>.

Il GdS MM SIPMeL, pertanto, ha deciso di indicare, per ciascuna Raccomandazione, la sua classe/forza (SOR, *strength of recommendation*) e il livello/qualità delle evidenze (LOE, *level of*

evidence), come segue: SOR come I devi; IIa è ragionevole, IIb dovresti considerare; III non devi; LOE come A Evidenze fondate su studi ben disegnati e ben condotti in popolazioni rappresentative (RCT; Revisioni Sistematiche o Metanalisi; studi primari; Raccomandazioni da LG quando di LOE A); B evidenze sufficienti ma limitate in numero, qualità, consistenza degli studi individuali; generalizzabili nella pratica (raccomandazioni da LG quando di LOE B e C); o di natura indiretta (Standard Internazionali); C Evidenze insufficienti per determinare effetti incontrovertibili sugli esiti clinici per la limitatezza in numero o forza degli studi, debolezza di disegno o svolgimento, buchi nella catena delle evidenze o mancanza d'informazioni; opinioni di esperti, compreso il GdS.

Le evidenze a sostegno e le "Raccomandazioni" sono state esaminate durante il 2018-19 dal GdS MM nelle riunioni annuali e per *e-mail*, discusse ai Convegni del GdS di Lecce (5 maggio 2018) e Caltanissetta (10 maggio 2019) e sintetizzate nei Poster "Il problema dell'utilizzo di marcatori miocardici obsoleti nella Sindrome Coronarica Acuta (SCA)", presentato al 4° Congresso Nazionale SIPMeL (Catania 23-25 ottobre 2018) [29] e "Nella Sindrome Coronarica Acuta (SCA) l'unico marcatore miocardico è la troponina (cTn): la CK-MB va dismessa!" al 5° Congresso Nazionale SIPMeL (Riva del Garda 8-10 ottobre 2019) [30]. Il *Position Paper* del documento è stato sottoposto a validazione esterna del GdS EBLM SIPMeL e della Commissione Qualità SIPMeL. Il punto di vista clinico è stato espresso dai membri del GdS appartenenti alle discipline di Cardiologia (MC) e Medicina d'Urgenza (AG) e quello del Laboratorio dagli altri componenti che rappresentano le professionalità costituenti l'equipe di Laboratorio (MD, DSLB, TSLB). La versione qui presentata, anche sulla base delle osservazioni raccolte, è stata definita con il metodo Delphi modificato (scambio di *e-mail*, confronto diretto) tra i componenti del GdS MM.

Infine, in **APPENDICE I** sono riportati le sigle e gli acronimi utilizzati nel testo.

RACCOMANDAZIONI PER L'USO DEI BIOMARCATORI CARDIACI IN IMA

NELLA DIAGNOSTICA DI IMA IL SOLO BIOMARCATORE DI SCELTA È LA TROPONINA AD ALTA SENSIBILITÀ (hs-cTn). CLASSE I; LIVELLO DI EVIDENZA A.

Già nella RDMI del 2000 [2] le troponine erano state indicate come il biomarcatore di scelta sulla base della loro cardio-specificità e della sensibilità dei metodi utilizzati.

Dal punto di vista della cardio-specificità, un'isoforma di troponina cardiaca I (cTnI) è esclusiva del tessuto miocardico, con un'estremità N-terminale, codificata dall'esone 3 del gene specifico, la cui sequenza differisce per il 42-45% dalle altre isoforme scheletriche [38]: di qui la possibilità di anticorpi monoclonali altamente specifici, senza cross-reattività con altre isoforme non cardiache [39,40]. Esiste anche un'isoforma cardiaca della troponina T (cTnT), controllata da 3 geni il cui *splicing* alternativo di mRNA produce una serie di isoforme con sequenze variabili vicine alle regioni N-terminali e C-terminali. Il muscolo cardiaco umano contiene 4 isoforme di troponina T, ma solo una è caratteristica ~~di~~ del normale cuore adulto [38]: di qui la generazione di anticorpi altamente specifici per la parte centrale dell'isoforma cTnT [39,40]. Sono state, però, segnalate alcune aspecificità legate alla ri-espressione di forme fetali nelle malattie muscolari [41]. Tuttavia, i risultati delle ricerche non dimostrano chiaramente che gli aumenti di cTnT sierica dipendano da ri-espressioni fetali di cTn

scheletrica, in quanto dimostrati con studi di proteomica ma senza una definitiva prova di una sequenza aminoacidica identica, e non piuttosto da un coinvolgimento miocardico legato alla malattia sistemica, messo in luce dall'aumentata sensibilità delle troponine "high sensitivity" [42].

La sensibilità dei metodi per le cTn dell'inizio del secolo (2° generazione di cTnI e 3° di cTnT) consentiva *cut-off* per l'identificazione di IMA, corrispondenti al 99° percentile della popolazione di riferimento, posti a 0.01 µg/L, cioè 50 volte più sensibili dei *cut-off* dei metodi di CK-MB e in grado di identificare un danno di 1 g di tessuto miocardico [2]. Tuttavia, i maggiori limiti di quelle prime generazioni dei metodi erano la presenza d'interferenze analitiche (rimosse dall'aggiunta di anti-interferenti), la precisione (che spesso non raggiungeva al 99° percentile il CV≤10% richiesto da RDMI) e la bassa sensibilità nelle prime ore dall'insulto coronarico. **Nelle generazioni analitiche (3° di cTnI e 4° di cTnT) successive i test sono** progressivamente migliorati **fino ad ottenere** sensibilità 10 volte maggiori [39]. Le successive innovazioni tecniche del primo decennio del secolo si basarono sullo sviluppo di anticorpi, ricombinanti o ibridizzati, con maggiore affinità e specificità [43] che consentirono il riconoscimento delle diverse forme native e modificate di cTn [39] e sulla modulazione del disegno del metodo (configurazione anticorpale, abbattimento del rumore di fondo per ottimizzazione del *buffer*, aumento del volume del campione) per raggiungere eccellenti *performance* di precisione alle concentrazioni più basse possibili dell'analita [44]. In questo modo fu possibile ottenere metodi di 4° di cTnI e di 5° generazione di cTnT (denominate hs-cTn) in grado di misurare ng/L, equivalenti ad un danno tissutale di ≈10 mg (non dimostrabile con metodi di *imaging* [45,46]), con precisioni ≤10% vicino al LOD e *cut-off* 100 volte inferiori alle generazioni precedenti [43,44].

La definizione di "troponina ad alta sensibilità" (*high sensitivity troponin, hs-cTn*), proposta nel 2009 da Apple et al [47,39] e adottata dalle principali Società scientifiche di Cardiologia e di Medicina di Laboratorio, è basata su due criteri analitici: 1) un coefficiente di variazione ≤10% (CV10%) al 99° percentile, calcolato su una popolazione di riferimento maschile e femminile separatamente, e 2) la capacità di misurare troponina con valori superiori al *limit of detection* (LoD) in oltre il 50% dei soggetti della popolazione di riferimento. Le cTn che non raggiungono questi obiettivi sono definite "contemporary" o "convenzionali". Le hs-cTn sono ulteriormente categorizzate in generazioni: 1° generazione in grado di determinare valori tra LOD e 99° percentile nel 50-75% della popolazione di riferimento; 2° nel 75-95% della popolazione di riferimento; 3° in oltre il 95% [40]. Oggi, le hs-cTn più performanti hanno un CV10% poco sopra il LOD e misurano cTn in oltre il 95% dei soggetti sani [40]. **(TABELLA II)**

Tabella II. Differenze analitiche e diagnostiche tra cTn convenzionale e hs-cTn. La potenziata sensibilità di hs-cTn è ben rappresentata dal 99° percentile (99^opc) situato ai valori cui cTn presentava il limite di rilevamento (LoD), in conseguenza dello straordinario miglioramento della precisione, rappresentata dal coefficiente di variazione al 10% (CV10%). Modificata da ESC 2020 [13].

ng/L	cTn	hs-cTn
100	Patologia	Patologia
60-80		
30-40	CV10% 99°pc??	99° pc
10-20	LoD	
1-5		LoD/CV10%

Negli anni, alla definizione si sono succedute descrizioni dettagliate delle caratteristiche analitiche di hs-cTn e delle loro implicazioni in Laboratorio e per la Clinica [39,40,44,47-50], per citare solo le fonti più importanti (**TABELLA III**).

Tabella III. Problematiche di Laboratorio per hs-cTn, critiche per la clinica. Elaborata da [33-35,39-44,47-50]. LoB: limite del bianco; LoD: limite di rilevazione; LoQ: limite di quantificazione; QC: controllo di qualità; TAE: errore totale analitico; TAT: *turnaround time*.

1	Scelta del metodo (caratteristiche analitiche ed organizzative)
2	Validazione di LoB, LoD, LoQ
3	Definizione e/o validazione del 99° percentile
4	Validazione del delta significativo (assoluto/percentuale)
5	Riconoscimento e minimizzazione delle interferenze
6	Mantenimento della performance (calibrazione, QC, TAE)
7	Espressione numerica dei risultati (ng/L) e livelli decisionali differenziati
8	TAT ≤1 h
9	Confronto tra metodi (cTnI) e tra cTnI e cTnT
10	Comunicazione con i clinici

Gli effetti dell'ottimizzazione della precisione e della sensibilità dovrebbero essere evidenti in almeno tre traiettorie cliniche [4,51-61]: una diminuzione del numero dei pazienti con IMA non rilevati (falsi negativi clinici) per il raggiungimento di NPV>99%; una più rapida identificazione dei pazienti con IMA per diminuzione del periodo "troponin-blind"; un utilizzo quantitativo e non dicotomico del biomarcatore utile a raggiungere PPV>90% in IMA M1 e nella stratificazione del rischio e prognosi in IMA, patologie coronariche acute e croniche o anche in soggetti "sani" (**TABELLA IV**).

Tabella IV. Nuove utilità e sfide cliniche con hs-cTn. Elaborata da [4,51-54]. CAD: malattia coronarica cronica; IMA: infarto acuto del miocardio; FN: falsi negativi; FP: falsi positivi.

Diagnosi di IMA accurata (FN<1%)	Perdita di "specificità" per IMA
Rapido <i>rule in / rule out</i> di IMA	
Stratificazione del rischio in IMA	
Prognosi in CAD stabile	Variabilità biologica
Prognosi in pazienti non SCA (critici, chirurgici)	Livelli decisionali
<i>Screening</i> di popolazione	Interpretazione (FP)
Farmaci e cardio-tossicità	Problemi di standardizzazione

La potenza analitica della hs-cTn, e in particolare la sua sensibilità 500-1000 volte maggiore di CK-MB, è stata fonte di non corrette concezioni ed interpretazione [56]. Da un lato, non si è compreso appieno e tempestivamente che la presenza in circolo di hs-cTn non dipende esclusivamente dalla necrosi miocitica ma riconosce anche altri meccanismi, dal normale turnover cellulare e dall'apoptosi, al rilascio di frammenti proteolitici, alla permeabilità della membrana cellulare e alla formazione di *bleb* [62]. Dall'altro, non si è tenuto conto che l'elevazione della troponina (ma anche dei precedenti biomarcatori cardiaci) segnala un danno miocardico ma non il meccanismo dello stesso e in particolare il meccanismo ischemico che deve essere provato con altri mezzi elettrocardiografici, di *imaging* o funzionali, né la sua natura acuta o cronica [2,4,6,7,8], anche in popolazioni ad alta probabilità di SCA [63].

In ogni caso, le LG più recenti, internazionali [4,6,9-14] e nazionali [15], contengono con chiarezza l'indicazione della troponina ad alta sensibilità (hs-cTn) come marcatore di scelta nelle SCA NSTEMI **(TABELLA V)**.

Tabella V. Raccomandazioni sull'uso dei marcatori miocardici in NSTEMI secondo le LG internazionali e nazionali degli ultimi 6 anni [4, 9-15].

LG	RACCOMANDAZIONI
AHA/ACC 2014 [9]	<p>Diagnosis Measure cardiac-specific troponin (troponin I or T) at presentation and 3—6 h after symptom onset in all patients with suspected ACS to identify pattern of values. SOR/LOE I A Obtain additional troponin levels beyond 6 h in patients with initial normal serial troponins with electrocardiographic changes and/or intermediate/high risk clinical features. SOR/LOE I A Consider time of presentation the time of onset with ambiguous symptom onset for assessing troponin values. SOR/LOE I A With contemporary troponin assays, CK-MB and myoglobin are not useful for diagnosis of ACS. SOR/LOE III (No Benefit) A</p> <p>...</p> <p>Prognosis Troponin elevations are useful for short- and long-term prognosis. SOR/LOE I B Re-measurement of troponin value once on d 3 or 4 in patients with MI may be reasonable as an index of infarct size and dynamics of necrosis. SOR/LOE IIb B BNP may be reasonable for additional prognostic information. SOR/LOE IIb B</p>
ESC 2015 [10]	<p>Biomarkers Measurement of a biomarker of cardiomyocyte injury, preferably high-sensitivity cardiac troponin, is mandatory in all patients with suspected NSTEMI-ACS. Cardiac troponins are more sensitive and specific markers of cardiomyocyte injury than creatine kinase (CK), its MB isoenzyme (CK-MB) and myoglobin.</p> <p>...</p> <p>Among the multitude of additional biomarkers evaluated for the diagnosis of NSTEMI-ACS, only CK-MB and copeptin seem to have clinical relevance. CK-MB shows a more rapid decline after MI as compared with cardiac troponin and may provide added value for the timing of myocardial injury and the detection of early reinfarction.... the routine use of copeptin as an additional biomarker for the early rule-out of MI is recommended whenever sensitive or high-sensitivity cardiac troponin assays are not available. Copeptin may have some added value even over high-sensitivity cardiac troponin in the early rule out of MI.</p>
NHFA-CSANZ ACS 2016	Cardiac troponins are the most sensitive and specific biomarker for myocardial injury and necrosis. Both troponin I and T subtypes are cardio-specific.

[12]	<p>...</p> <p>2.5.1 Recommendation: Using serial sampling, cardiac-specific troponin levels should be measured at hospital presentation and at clearly defined periods after presentation using a validated Suspected ACS-AP in patients with symptoms of possible ACS. (NHMRC Level of Evidence: 1A; GRADE strength of recommendation: Strong).</p> <p>...</p> <p>2.5.1.5. Other Biomarkers Beyond Troponin. Creatine kinase myocardial enzyme (CK and CK-MB) and myoglobin are not useful for the initial diagnosis of ACS where there is access to troponin testing.</p>
NICE CG 95 (update 2016) [11]	<p>Use of biochemical markers for diagnosis of an acute coronary syndrome</p> <p>...</p> <p>1.2.5.2 For people at high or moderate risk of MI (as indicated by a validated tool), perform high-sensitivity troponin tests as recommended in the NICE diagnostics guidance on myocardial infarction (DG15). [new 2016]</p> <p>1.2.5.3 For people at low risk of MI (as indicated by a validated tool):</p> <ul style="list-style-type: none"> • perform a second high-sensitivity troponin test as recommended in the NICE diagnostics guidance on myocardial infarction (DG15) if the first troponin test at presentation is positive • consider performing a single high-sensitivity troponin test only at presentation to rule out NSTEMI if the first troponin test is below the lower limit of detection (negative). [new 2016] <p>...</p> <p>1.2.5.5 Do not use biochemical markers such as natriuretic peptides and high-sensitivity C-reactive protein to diagnose an ACS. [2010]</p> <p>1.2.5.6 Do not use biochemical markers of myocardial ischaemia (such as ischaemia-modified albumin) as opposed to markers of necrosis when assessing people with acute chest pain. [2010]</p>
ANMCO 2016 [15]	<p>Biomarcatori. Executive summary.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. E' raccomandato l'uso della hs-cTn. 2. L'algoritmo 0-3 h è quello raccomandato con uso di hs-cTn validata specificamente. 3. La troponina è lo standard diagnostico per l'infarto miocardico, ma occorre considerare che può essere elevata anche in altre condizioni cliniche e il suo isolato aumento non permette la diagnosi di infarto essendo considerato solo un marker di danno miocardico. 4. ...
ASIA-PACIFIC 2017 [13]	<p>Troponin is the preferred cardiac biomarker for diagnosing ACS and is indicated for patients with possible ACS.</p> <p>Current international guidelines advocate the use of troponin, preferably high-sensitivity assays, during the diagnostic workup of suspected patients with ACS and without ST-segment elevation... Troponin is more sensitive and specific to myocardial injury than creatine kinase (CK), CK-muscle and brain (MB) or myoglobin. CK-MB should only be used at Asia Pacific centers where troponin testing is unavailable.</p>
FUDMI 2018 [6]	<p>Biomarkers</p> <p>cTnI and cTnT are the preferred biomarkers for the evaluation of myocardial injury, and high-sensitivity (hs)-cTn assays are recommended for routine clinical use. Other biomarkers, e.g. creatine kinase MB isoform (CK-MB), are less sensitive and less specific.</p>
APSC 2020 [14]	<p>The Asia-Pacific Society of Cardiology (APSC) hs-TnT consensus recommendations and rapid algorithm were developed to provide guidance for healthcare professionals in the Asia-Pacific in assessing patients with suspected ACS presenting within 6 h of chest pain using hs-TnT assays in the ED setting.</p>
ESC 2020 [4]	<p>Diagnosis</p> <p>3.3.2 Biomarkers: high-sensitivity cardiac troponin</p>

Measurement of a biomarker of cardiomyocyte injury, preferably hs-cTn, is mandatory in all patients with suspected NSTEMI-ACS...Data from large multicentre studies have consistently shown that **hs-cTn assays increase diagnostic accuracy** for MI at the time of presentation as compared with conventional assays, especially in patients presenting early after chest pain onset, and allow for **a more rapid 'rule-in' and 'rule-out'** of MI. ...

Risk assessment and outcomes

4.2 Biomarkers

Beyond diagnostic utility, initial cardiac troponin levels **add prognostic information** in terms of short- and long-term mortality to clinical and ECG variables. While hs-cTn T and I have comparable diagnostic accuracy, hs-cTn T has greater prognostic accuracy. Serial measurements are useful to identify peak levels of cardiac troponin for risk stratification purposes in patients with established MI. **The higher the hs-cTn levels, the greater the risk of death.** ...

Recommendations

Diagnosis

... It is recommended to measure **cardiac troponins with high-sensitivity assays** immediately after admission and obtain the results within 60 min of blood sampling. I B. ...

Prognostic stratification

...Beyond its diagnostic role, it is recommended to measure **hs-cTn serially** for the estimation of prognosis. I B....

Nella seconda decade del secolo la penetrazione di hs-cTn nel mondo è stata impetuosa. In una ricerca mondiale, eseguita nel 2016 e pubblicata nel 2019 [64], il 41% delle sedi intervistate aveva adottato hs-cTn: il 60% in Europa (67% in Italia); il 50% in Asia-Pacifico (Australia, India, Giappone), il 35% in Africa e in Sud America ma con grandi differenze tra Paesi diversi. Nel 2017 FDA in USA ha autorizzato hs-cTnT come cTnT di 5° generazione, nel 2018 ha approvato le hs-cTnI di Beckman e Siemens e nell'ottobre del 2019 quella di Abbott [65]. In Italia, secondo una ricerca del 2017 del GdS MM SIPMeL [66], il 77% dei Laboratori usa hs-cTn e il 61.5% l'ha introdotta negli ultimi 5 anni. Oggi hs-cTn è il biomarcatore di scelta per SCA, anche operativamente, in Europa, Asia-Pacifico e Nord- America.

1. Nella DIAGNOSI di NSTEMI si raccomanda di utilizzare **solo la troponina ad alta sensibilità (hs-cTn). CLASSE I; LIVELLO DI EVIDENZA A**

Le LG internazionali [4,9-14] e nazionali [15] indicano la troponina ad alta sensibilità (hs-cTn) come marcatore di scelta per la sua più elevata precisione che si traduce in una maggiore sensibilità. La dimostrazione delle potenzialità di hs-cTn verso gli altri marcatori cardiaci e la cTn convenzionale riposa su una cospicua messe di dati sperimentali di elevato livello, iniziati ancora alla fine del primo decennio del secolo. Nel 2009 Reichlin et al [67] mostrarono in 786 pazienti consecutivi dello studio APACE (*Advantageous Predictors of Acute Coronary Syndromes Evaluation*) che 4 metodi di hs-cTn, sia I che T, avevano una AUC superiore a 0.95 in confronto allo 0.90 del metodo standard (cTn convenzionale), allo 0.88 di CK-MB e allo 0.84 di mioglobina e che la superiorità di hs-cTn si evidenziava in particolare nelle prime ore. Sempre nel 2009, Keller et al [68] definirono il 99° percentile di hs-cTnI e lo applicarono su 1818 pazienti consecutivi dimostrando la superiore accuratezza della diagnosi (AUC 0.95-

0.96) in confronto ai marcatori tradizionali (mioglobina 0.82, CK-MB 0.73, CK 0.70) e la possibilità di raggiungerla nelle prime 3 ore. Nel 2011 le LG ESC [69] incorporavano il concetto di hs-cTn, poi centrale nelle ESC 2015 anche ai fini dei protocolli accelerati per il *rule in / rule out* di IMA [10]. In quell'anno, una meta-analisi sui lavori di confronto tra cTn convenzionali e hs-cTn [70] dimostrava definitivamente che i pazienti con hs-cTn positiva e cTn convenzionale negativa all'ammissione avevano un più alto rischio per morte, infarto miocardico e per entrambe e che i pazienti negativi per hs-cTn avevano una bassissima probabilità di sviluppare SCA.

Le più recenti LG ESC 2020 [4] sintetizzano molto bene le importanti implicazioni cliniche dell'avvento delle hs-cTn, in quanto aumentano l'accuratezza diagnostica di IMA alla presentazione, specialmente nei pazienti in fase precoce dopo l'esordio del dolore toracico e consentono un più rapido *rule in / rule out* di IMA.

L'uso di hs-cTn, grazie alla minimizzazione della variabilità analitica, migliora l'accuratezza diagnostica [4,71]. Le troponine convenzionali e le hs-cTn lavorano altrettanto bene a concentrazioni elevate (100 ng/L), ma solo le hs-cTn sono in grado di differenziare i valori "normali" da quelli "moderatamente elevati", cosicché sono in grado di evidenziare una quota rilevante di pazienti con valori al di sopra del 99° percentile ma con valori non determinabili con cTn contemporanee. Per la diagnosi di IMA, l'elevata sensibilità di hs-cTn si sostanzia nella capacità di individuare il 99° percentile legato al sesso (e all'età), le significative variazioni nelle determinazioni seriali (20% tenuto conto di variabilità analitiche intorno al 5%) e valori accurati anche al di sotto del 99° percentile [67]. Con hs-cTn sono possibili NPV>99% con l'uso del 99° percentile e PPV>90% per IMA alla soglia decisionale di 5xURL (*upper reference limit*) [4].

Il primo obiettivo della diagnosi di IMA è evitare di dimettere pazienti con infarto ("falsi negativi clinici") con una probabilità inferiore all'1% e per questo fu scelto il 99° percentile della popolazione "sana" come limite decisionale [2]. Tuttavia, anche i "falsi positivi clinici" sono un problema clinico ed organizzativo, per l'assorbimento di risorse umane e strumentali che potrebbero essere sottratte a pazienti critici. Con gli obiettivi analitici di hs-cTn (bias e CV al 10%) al 99° percentile è stato stimato che vi sia almeno 1% di falsi positivi clinici [49]. I valori predittivi positivo e negativo (PPV e NPV) riflettono la specificità e sensibilità del test ma dipendono anche dalla prevalenza, al cui aumentare tende ad aumentare il PPV e a diminuire il NPV. Per la diagnosi di IMA (*rule-in*), PPV è il dato più importante e il valore desiderabile è $\geq 80\%$ [72]. NPV è, invece, una misura della sicurezza con cui si esclude la diagnosi di IMA (*rule-out*) e riflette solo in parte la sensibilità diagnostica che dovrebbe essere $\geq 99\%$, cioè assicurare un tasso di mancata diagnosi in <1 su 100 pazienti [73] o addirittura $\geq 99.5\%$ [74]. Inoltre, è importante valutare i MACE (*major adverse cardiac events*) per avere il quadro dei pazienti con rischio cardiaco residuo.

L'introduzione delle cTn e delle LG RDMI [2] aveva determinato un incremento delle diagnosi di IMA, a scapito di UA, del 25-55% secondo il metodo utilizzato [75]. Con l'introduzione di hs-cTn e delle LG TUDMI [8] e ESC 2015 [10] si è previsto un aumento fino al 25% di diagnosi di IMA in pazienti precedentemente etichettati come UA [76]. Tuttavia, nell'ampio studio sul registro SWEDEHEART che raccoglie i pazienti con sospetta SCA, Melki et al [77] hanno

mostrato un aumento del 21.6% di pazienti positivi alla hs-cTn verso quelli positivi con cTn convenzionale; di questi il 18% è stato definito come IMA con un incremento generale del 4%, simile a quello di altri autori (4-6%) [4,78,79] per una aumentata diagnosi di IMA tipo 2, ma anche di tipo 1 per un più puntuale utilizzo del 99° percentile [78]. La differenza nei risultati, secondo alcuni commentatori, risiederebbero nel diverso 99° percentile utilizzato dai ricercatori [80]. D'altra parte, uno studio recente su 1016 pazienti ha mostrato con l'utilizzo di hs-cTn piuttosto che cTn convenzionale una riclassificazione di 6 pazienti (0.6%) da UA a IMA M1 e di 166 pazienti (16%) da UA a *myocardial injury* [81]; in questo caso il basso numero di riclassificazioni è legato alla qualità elevata della cTn convenzionale utilizzata (cTn Ultra Siemens). Uno studio molto più ampio su oltre 48.000 pazienti, utilizzando i criteri di FUDMI, ha mostrato un aumento dell'11% per il tipo 1 di IMA, del 22% del tipo 2 e del 36% e 43% di *myocardial injury* acuta e cronica, rispettivamente [82]. Questi "nuovi" pazienti sono comunque a rischio elevato di morte per ogni causa [77], hanno una maggiore probabilità di sviluppare IMA al ricovero senza maggiore probabilità di infarto ricorrente e morte cardiovascolare ad un anno [82], hanno un *hazard ratio* (HR) incrementale (da 2.65 a 5.64 da danno miocardico acuto a IMA tipo 1), anche se l'*outcome* non è sostanzialmente modificato per carenza di trattamenti specificamente programmati [82]. Da un punto di vista dell'utilizzo di risorse, le prime comunicazioni inclinavano per un aumento [83], ma le più recenti segnalano un uso stabile o diminuito della diagnostica [84,85], con un decremento importante dei ricoveri (-36%) che dipende per una più accurata definizione diagnostica in entrata [84].

L'aumentata sensibilità di hs-cTn sarebbe controbilanciata da una diminuita specificità per IMA tipo 1: dice Paul Collinson [87] che questo "nuovo" test con la sua sensibilità e precisione ha determinato uno "*shift*" diagnostico che ha provocato una crisi esistenziale in particolare per cardiologi ed emergentisti con la nascita del termine "troponinite" (*troponinitis*, *troponinaemia*) per indicare un aumento del biomarcatore in assenza di una chiara ischemia miocardica. In realtà, dovrebbe essere noto da tempo che la troponina è cardio-specifica ma non ischemia-specifica, per cui si eleva quando c'è un danno miocardico, a prescindere dal meccanismo patogenetico [88]. Con le hs-cTn il punto viene enfatizzato, se non si tiene conto, da un lato, delle condizioni di utilizzo suggerite (99° percentile; *rise & fall*; delta significativi) e, dall'altro, del quadro clinico complessivo (sintomi; segni ECG, *imaging*, angiografici; altri test funzionali) che resta il riferimento valutativo [4,89,90]. Inoltre cambia la prospettiva epidemiologica. Tra i pazienti che si presentavano al Dipartimento di Emergenza (DE) con dolore toracico, ci si attendeva 5-10% di STEMI, 15-20% di NSTEMI, 10% di UA, 15% di altre patologie cardiache e 50% di malattie non-cardiache [10]. Oggi la percentuale di NSTEMI è aumentata da circa un terzo dei casi di IMA del 1995 a circa la metà dei casi nel 2015, per la progressiva ridefinizione dello stesso, senza significativi cambiamenti nelle caratteristiche di base (età, fumo, diabete, ipertensione, obesità) [4]. Una volta esclusi i falsi positivi analitici (peraltro assai contenuti con i metodi di hs-cTn [35]), le elevazioni di hs-cTn sono "veri positivi" molto spesso per *myocardial injury*, piuttosto che per IMA, e riflettono malattie cardiache precedentemente non rilevate o sottostimate, come quelle delle valvole cardiache, lo scompenso di cuore, le malattie coronariche croniche e gli infarti con sintomi atipici [90,91], ma anche malattie non cardiache [10,92], acute o croniche (TABELLA VI), che a prescindere dal meccanismo patogenetico (danno miocitico diretto, tossicità

citochine/endotossine mediata, sbilanciamento del rapporto richiesta/fornitura di ossigeno, cause emodinamiche, ecc. [90]) sono ad elevato rischio a breve/lungo termine correlato quantitativamente alla elevazione di hs-cTn [93]. ESC 2020 sintetizza molto bene l'importanza quantitativa del biomarcatore hs-cTn e dei suoi cambiamenti, che servono anche nella differenziazione del danno acuto/cronico: *the more pronounced the change, the higher the likelihood of AMI* [4]. La questione è fondamentale per una adeguata valutazione del rischio e tempestiva terapia nei pazienti internistici [90] e in quelli critici, in particolare ricoverati nelle Terapie Intensive [94]. Più recentemente ancora si è sottolineata l'importanza della diagnosi e prognosi di insulti coronarici (*the silent and neglected killer*) nei pazienti sottoposti a chirurgia non-cardiaca [95,96], raccomandando determinazioni di hs-cTn nella fase pre-operatoria [97] o almeno in quella post-operatoria [95] per superare la limitata accuratezza degli strumenti (*score*) fino ad oggi proposti per la valutazione del rischio cardiaco in questi pazienti [98].

Tabella VI. Patologie cardiache e non cardiache che possono dare elevazione plasmatica della troponina in modo acuto (*rise & fall*) o cronico. AHF: scompenso acuto di cuore; AKI: insufficienza renale acuta; CAD: malattia coronarica cronica; CHF: scompenso cronico di cuore; CKD: insufficienza renale cronica; COPD: malattia polmonare ostruttiva cronica.

	ACUTE	CRONICHE
MALATTIE CARDIACHE	<p>Infarto del miocardio (5 tipi)</p> <p>Infezioni cardiache (miocardite, endocardite, pericardite)</p> <p>AHF in CHF</p> <p>Bradi- e Tachiaritmie, Arresto cardiaco</p> <p>Tako-tsubo</p> <p>Crisi ipertensiva</p> <p>Ipertensione polmonare grave e COPD</p> <p>Ipovolemia o ipotensione</p> <p>Dissezione aortica</p>	<p>CAD</p> <p>CHF</p> <p>Cardiomiopatia ipertrofica</p> <p>Malattia delle valvole aortiche</p> <p>Trapianto di cuore</p>
MALATTIE NON CARDIACHE	<p>Farmaci/Droghe (anfetamina, cocaina)</p> <p>Chemioterapia (breve termine)</p> <p>Veleni di serpente</p> <p>Contusione cardiaca</p> <p>Procedure invasive: cardioversione, ablazione, pacemaker, biopsia endomiocardica</p> <p>Embolia polmonare</p> <p>Sepsi, Infiammazione sistemica</p> <p>Ustioni (>30% corpo)</p> <p>AKI</p> <p>Ictus, emorragia subaracnoidea</p> <p>Crisi epilettiche</p> <p>Ipotiroidismo</p> <p>Rigetto in trapianto cardiaco</p> <p>Rabdomiolisi con necrosi miocitica</p> <p>Esercizio fisico strenuo</p>	<p>CKD</p> <p>Anemia</p> <p>Ipertensione</p> <p>Malattie infiltrative: es. amiloidosi, emocromatosi, sarcoidosi, sclerodermia</p> <p>Leio- e Rabdomiosarcoma</p> <p>Chemioterapia (lungo termine)</p>

Il principale vantaggio clinico di hs-cTn, clinico ed organizzativo, universalmente riconosciuto è la possibilità di un rapido triage per il *rule in / rule out* dei pazienti con sospetto IMA, con il superamento del “troponin blind” nelle primissime ore dell’esordio dell’infarto miocardico.

Questa innovazione è incorporata nelle LG ESC 2015 e collegate [10-14] e nei documenti nazionali susseguenti [15] ed è in continua evoluzione, con fondamentali apporti dalle LG ESC 2020 [4]. Essa richiede che siano chiariti i criteri generali e specifici di applicazione. Determina altresì una necessaria assunzione di responsabilità da parte del Laboratorio in tema di affidabilità analitica [35] e di TAT (*turnaround time*) [34].

Da questo punto di vista sono state suggerite diverse **strategie per una rapida diagnosi**, alternative o concorrenti, sia in fase di *rule in* che per il *rule out*. Per il *rule out*, le traiettorie seguite sono state: a) un accelerato *timing* di prelievo per concludere l'osservazione del *rise & fall* in 3h, 2h o 1h (algoritmi rapidi); b) una singola misura (*single shot*) di hs-cTn all'ammissione per la ricerca di valori non determinabili o comunque diagnostici (*tailored*); c) protocolli diagnostici accelerati (*accelerated diagnostic protocol, ADP*) basati sulla combinazione di hs-cTn e *risk score*. Per il *rule in*, si è ricercato il valore singolo all'ammissione che consente di diagnosticare con certezza (PPV>99%) un IMA/NSTEMI.

In **APPENDICE II** sono riportate le **Revisioni Sistematiche per le diverse strategie diagnostiche**.

A) Algoritmi rapidi

Nella diagnostica di IMA la determinazione seriale dei biomarcatori cardiaci per cogliere il *rise & fall* è nota da tempo [99], assunta come punto basilare nella RDMI [2] e indicata dalle LG anche per hs-cTn ma con tempi di campionamento limitati. Per la prima volta nel 2011, le LG ESC [69] suggerirono un algoritmo per hs-cTn all'ammissione (T0) e a 3 h, con il 99° percentile come *cut-off*, basato su considerazioni concettuali sull'alta sensibilità della "nuova" cTn e supportata da pochi studi clinici ma molto robusti [67,68], senza indicare un valore di δ ottimale per il *rule-in* e il *rule-out*. Nelle LG ESC 2015 [10] l'algoritmo 0-3 h è pienamente specificato, con un delta con almeno un valore oltre ULN ed una *effectiveness* (percentuale di pazienti allocati) di circa il 60%. In pochi anni i dati si sono accumulati [100-110] (**Tabella 1 di APPENDICE II**), anche con revisioni sistematiche [105], e testimoniano una efficacia complessiva (*rule in* e *rule out*) per oltre l'80% dei pazienti, anche in popolazioni "difficili" come i pazienti anziani [103] e quelli con diabete mellito [110]. Le ESC 2020 suggeriscono ancora l'algoritmo 0/3 ma con minore forza rispetto alle LG ESC 2015 (è una raccomandazione IIa invece che I) [4].

Nelle LG ESC 2015 [10], infatti, si suggerisce altresì un algoritmo ancora più rapido a 0 (amissione) e 1 ora, dettagliandone l'applicazione per i diversi metodi di hs-cTn allora in uso, sulla base dei lavori di Reichlin et al [111,112] e Rubini-Gimenez et al [113]. I lavori di letteratura in pochi anni si sono moltiplicati [114-136] anche con meta-analisi [136], focalizzati all'efficienza dell'algoritmo (numero di pazienti allocati in *rule out* / *rule in*, rispetto all'area di osservazione "*observe*"), alla fattibilità in sicurezza (MACE a 30 gg e a 1 anno) e all'impatto sull'organizzazione (riduzione della permanenza in DE; utilizzo di risorse umane e tecnologiche) (**Tabella 2 di APPENDICE II**). L'insieme dei dati mostra un'efficienza media del 71% e mediana del 77% (ambito 50-78%) - *rule out* con media del 55.5% e mediana del 60% (ambito 39-65) e *rule in* con media del 16.2% e mediana del 17% (ambito 10-30.7%) - con un'area di "osservazione" con una media del 23% di pazienti e mediana del 29% (ambito 22-50%). La sicurezza dell'algoritmo è rappresentata dal NPV del *rule out* (media 99.5%,

mediana 99.7%) e dalle percentuali di MACE a 30 gg (0.08-0.20%) e a 1 anno (0.8%). Tuttavia la metanalisi più recente [136], pur confermando la fattibilità dell'algoritmo e la sua efficienza (sensibilità superiore al 98% per le 3 hs-cTn esaminate in una revisione di 10 coorti prospettiche), segnala che il tasso di perdita di patologia nel gruppo "observe" sarebbe superiore all'1% posto come obiettivo di sicurezza. Questa conclusione è stata contestata in un Editoriale di accompagnamento [137], sotto il profilo operativo (eterogeneità dei criteri di reclutamento e degli obiettivi primari delle coorti; utilizzo di coorti di derivazione e di coorti osservazionali non guidate dall'algoritmo ESC 0/1 h; talora carenza di dati clinici come ad esempio quelli ECG) e sotto il profilo concettuale (una perdita di patologia <1% è desiderabile ma non strettamente necessaria). Un problema principale dell'algoritmo è la dimensione del gruppo "osservazionale" - molto variabile ma costituito da pazienti ad alto rischio (il 15% va incontro a IMA) e di difficile diagnosi come i pazienti più anziani e quelli con una CAD preesistente - e la sua gestione in termini temporali e d'impiego di diagnostica. In generale, sotto questo punto di vista, alcuni lavori di letteratura segnalano la diminuzione della degenza media in DE dei pazienti con sospetto IMA (da 1 a 2.30 ore in meno) [123,131,132], una diminuzione delle risorse impegnate (in parte legata all'abbattimento della degenza [123], in parte al minor utilizzo dei test cardiologici funzionali [131]) e ad una diminuzione (fino al 40%) dei costi [132]. Un secondo problema principale dell'algoritmo è la sua applicabilità a tutti i pazienti, compresi quelli a probabilità molto bassa e ai cosiddetti "early presenter"; secondo alcuni studi la strategia è applicabile anche ai pazienti con esordio sintomatologico inferiore alle 2 ore [128]. Un terzo problema, infine, è la sua fattibilità organizzativa, collegata anche alla tempestività della diagnostica di laboratorio [45]. Tuttavia, le ESC 2020 [4] indicano l'algoritmo 0/1 h come preferenziale con l'uso di hs-cTn validata (Raccomandazione IB). Suggestiscono, inoltre, di utilizzare in alternativa l'algoritmo 0/2 h, se la hs-cTn in uso è validata per questo tipo di protocollo (raccomandazione IB) e di testare anche alla 3 ora, se i primi due valori di hs-cTn non sono stati conclusivi (Raccomandazione IB).

Infatti è stato proposto, inizialmente in ambito australasiatico, un algoritmo con hs-cTn all'ammissione e a 2 ore [138-151] con *performance* sovrapponibili a ESC 3h [140] o anche a ESC 1h [141] (Tabella 3 di APPENDICE II): efficienza complessiva media di 76.6% di pazienti allocati come *rule out* (media 50%) e *rule in* (media 16%) e sicurezza come sensibilità e NPV (media 99.7%) con PPV molto variabile (ambito 30.5-85%). La sicurezza dell'algoritmo come MACE a 30 gg (da 0% a 2%) è messa in discussione perché insoddisfacente (capacità prognostica da 81.9% to 85.6%) [148]. Un giudizio sintetico dell'algoritmo è reso complicato dall'eterogeneità dei disegni di studio, che talora utilizzano come riferimento solo il 99° percentile, talaltra il delta (relativo o assoluto) tra il tempo 0 e le 2 h, talora esaminano la potenzialità della hs-cTn da sola, talaltra in associazione con un "risk score" in popolazioni variamente selezionate [71].

La proposta di algoritmi rapidi si basa sulla consapevolezza che hs-cTn è una variabile continua e la probabilità di IMA aumenta con l'aumentare del valore di hs-cTn e sulla considerazione che i cambiamenti precoci di hs-cTn a 1 o 2 h possono essere utilizzati come surrogati di quelli a 3 e 6 h e hanno un valore diagnostico incrementale rispetto alla troponina al tempo zero presentazione [4].

Le questioni generali intorno agli algoritmi diagnostici rapidi riguardano, principalmente, la valutazione della significatività del cambiamento dei valori di hs-cTn nel tempo (*delta*, Δ) e la sua tipologia (percentuale, assoluto) e le variabili impattanti su di esso, come tempo dall'esordio, sesso, età e malattie intercorrenti (principalmente CKD) [4,58].

Il delta tra valori di hs-cTn all'ammissione e quelli all'ora finale prescelta (1°, 2° o 3°) fu inizialmente proposto come percentuale, variabile a seconda se il valore iniziale all'ammissione fosse sotto *cut-off* del 99° percentile oppure già al di sopra. Nel primo caso era richiesto un innalzamento >50%, nel secondo era sufficiente un incremento del 20% [92]. Le LG ESC 2015 [10] indicavano, piuttosto, dei cambiamenti assoluti. La critica al delta percentuale poggia principalmente sulla problematicità di definirlo, in ragione delle variazioni *random* nelle 24 h a CV_I costante dell'ordine di 8-9% con cTnI (presenti anche nei pazienti con CKD) e di 4 ng/L con cTnT e di una variabilità intra-individuale del 3.4-24% per hs-cTnI e del 1.2-48.2% per hs-cTnT [152]. D'altra parte, il problema principale del delta assoluto è che esso è specifico di ogni metodo analitico e deve essere validato nelle condizioni di utilizzo locali [10]. I valori a TO e i delta a 1 o 2 ore sono specifici per metodo analitico e per strumento (*assay-specific*): si veda la **TABELLA VII**.

Per quanto riguarda le variabili sopra ricordate, il tempo dall'esordio dei sintomi non è facilmente stimabile; tuttavia in RDMI [2] era già presente l'indicazione che, con un tempo dall'esordio >12 h, fosse sufficiente 1 solo valore negativo di troponina all'ammissione per il *rule out*. Secondo ESC 2011 [69] e 2015 [10] è sufficiente una hs-cTn negativa >6h dall'esordio in associazione con lo score GRACE in pazienti senza dolore per escludere IMA. Tuttavia, vi sono segnalazioni recenti che hs-cTnT <14ng/L dopo le 6 ore dall'esordio in paziente asintomatico e in associazione con HEART, TIMI, EDACS o ECG + anamnesi ma non con GRACE consente un'esclusione sicura per IMA e MACE [153]. Il dato non può essere trasferito senza ulteriori valutazioni alle hs-cTnI [153].

Gli altri principali elementi "confondenti" l'interpretazione di hs-cTn sono il sesso (che può comportare differenze del 40%, l'età e la funzionalità renale (con differenze fino al 300%) [4]. Per una più precisa individuazione di NSTEMI nella popolazione femminile, in ragione di una più sfumata presentazione che conduce a ritardi diagnostici e conseguenti peggiori esiti [154], sono state suggerite almeno 3 diverse strategie: un *cut-off* uniforme come nelle LG ESC 2015 [10] che sarebbe sufficiente nella pratica clinica; un *cut-off* genere-specifico e metodo-specifico [154], peraltro non da tutti condiviso [155]; un *cut-off* individualizzato [156], quando possibile ottenuto mediante software [58] o per lo meno frutto della combinazione genere/età che ha dimostrato di non perdere patologia senza sovraccaricare il gruppo di pazienti con sospetta SCA nell'area "osservazione" [157]. L'età appare essere una variabile importante, con un aumento moderato dei valori medi di hs-cTn legato alla presenza di patologie croniche cardiovascolari (CAD, pregressa SCA, fibrosi miocardica) e di altra origine come CKD e COPD [58]. Conseguentemente sono stati proposti *cut-off* più elevati negli ultrasessantacinquenni, con una migliore separazione della popolazione con sospetto IMA anche applicando l'algoritmo ESC 0-1 h [122]. Tuttavia, il fatto che la morfologia della curva diagnostica di hs-cTn (*rise & fall*) sia comunque mantenuta a prescindere dal *cut-off* iniziale e, soprattutto, che quei pazienti, per le loro patologie, non siano facilmente dimettibili rapidamente ma costituiscano inevitabilmente il grosso del gruppo "*observe*" [58] ha sollevato

qualche remora sull'utilizzo estensivo di limiti decisionali età-specifici. Le LG più recenti [4,14] non li prevedono. Tra le co-morbidità, quella maggiormente confondente e studiata è la CKD perché questi pazienti hanno valori medi di troponina cronicamente più elevati, rispetto ai pazienti senza compromissione renale, del 10-20% con cTn contemporanea ma anche fino al 70% con hs-cTn [58] anche al di fuori di SCA e comunque con valore prognostico negativo [158]. Il meccanismo patogenetico di questa elevazione cronica non è del tutto chiarito; potrebbe in parte essere legato a una ridotta filtrazione renale della troponina, in particolare T, [159] ma certamente riflette una situazione cardiovascolare compromessa come comprovato dalla fisiopatologia della malattia e dal suo più elevato rischio coronarico (doppio rispetto ai non CKD, con un'incidenza di NSTEMI del 31% versus il 13%) [152]. Sono stati proposti *cut-off* più elevati rispetto alla norma che consentono l'applicazione dell'algoritmo ESC 0-1 h in modo sicuro ma molto meno efficiente (*rule out* 18% versus 68%) [126]. In ogni caso la curva *rise & fall* mantiene il suo significato e questi pazienti possono essere gestiti adeguatamente anche senza *cut-off* differenziati [4,89,160]. Anche il tema delle variabili impattanti su hs-cTn richiede ulteriori approfondimenti e tuttavia non inficia le regole generali del suo utilizzo [4].

ESC 2020 ha puntualizzato alcuni *caveat* per l'uso degli algoritmi: 1. Devono sempre essere validati clinicamente; 2. Nei pazienti che si presentano nella prima ora dall'esordio del dolore è meglio testare anche la 3 ora; 3. Nell'1% dei pazienti vi può essere un'elevazione troponinica tardiva e quindi nei pazienti sospetti clinicamente è bene continuare a monitorare la curva *rise & fall* oltre i protocolli stabiliti [4].

B) Limiti decisionali a T0 (*single shot*) per *rule out*

La capacità di hs-cTn di misurare con grande precisione piccoli valori di troponina anche a livello del LOD, ha spinto a ricercare la possibilità di escludere il sospetto di SCA e IMA nei pazienti con dolore toracico quando il dato di hs-cTn all'ammissione (T0) sia sotto LOD (*undetectable*), sotto LOQ o anche sotto LOB oppure sotto un valore definito in via sperimentale ma nei pressi del LOD (Tabella 4 di APPENDICE II). I primi dati furono incoraggianti [161-163] e tuttavia la prima meta-analisi su hs-cTnT, peraltro su lavori molto eterogenei, offriva *performance* assai diversificate tra il *cut-off* 14 ng/L e 3 o 5 ng/L con una nota di cautela nell'uso della strategia [164]. Di conseguenza, ESC 2015 [10] e NICE [11] non raccomandavano la strategia e FDA non la approvava [165]. Tuttavia, dal 2015 almeno una ventina di lavori [122,166-184], tra cui due meta-analisi sui dati con hs-cTnT [175,183], hanno dimostrato il valore della strategia, seppur con diverse annotazioni. Se nella meta-analisi del 2017 [175] su 11 lavori, Pickering et al potevano affermare che la strategia del "*single shot*" a T0 determinava il *rule out* di più del 30% dei pazienti con dolore toracico con una sensibilità media per IMA di 98.7% e per MACE a 30 gg del 97.9%, nel 2020 la meta-analisi di Arslan et al [183], su 14 lavori più omogenei e relativi a 11.929 pazienti, dimostra la possibilità di *rule out* per circa il 60% di pazienti con una sensibilità del 96.7%. I lavori di letteratura mostrano, inoltre, la validità della strategia anche con le hs-cTnI - Abbott [172], Beckmann [180], Singulex [181] e Siemens [183] - e in associazione con diversi *risk score* (TIMI e modifiche, HEART, Goldman, ecc.) per migliorare le *performance* verso i MACE a 30 giorni. Il limite principale è il difficile utilizzo negli *early presenter* (<3 ore dall'esordio) [171,122]. Tuttavia, le LG più recenti, come quelle *Asia Pacific* [14], raccomandano per il *rule*

out a TO l'uso della regola $<5\text{ng/L}$ hs-cTnT con forza della raccomandazione elevata (SR secondo GRADE) e livello delle evidenze massimo (LOE I).

C) Protocolli diagnostici accelerati

In alcuni lavori l'applicazione di strategie rapide, come ESC 0-1 h [132] o associazione di valori a TO $< \textit{cut-off}$ precostituiti (6ng/L) e ridotto delta a 45-120 min [61], ha dimostrato di determinare MACE a 30 giorni $<0.2\%$. Tuttavia, nella maggior parte delle esperienze con algoritmi rapidi, essi hanno mostrato di essere a meno sicuri dei "punteggi di rischio" (*risk score*) nella previsione di MACE anche a breve termine e, conseguentemente, è stata proposta una strategia di associare i due strumenti in protocolli diagnostici accelerati (*accelerated diagnostic protocol, ADP*) (Tabella 5 di APPENDICE II). I *risk score* servono per stratificare il rischio dei pazienti con dolore toracico di andare incontro a diversi MACE (*major adverse cardiac effect*), comprendenti morte, IMA, riammissione, rivascolarizzazione, in varia combinazione, e durante la degenza, a 30 giorni, a 3-6 mesi e a 1-2 anni, a seconda dell'interesse clinico. I primi indici di rischio, TIMI (*Thrombolysis in myocardial infarction*) e GRACE (*Global Registry of Acute Coronary Events*) nascono in USA nell'ambito dei grandi studi clinici degli anni novanta, derivati, quindi, da pazienti già diagnosticati come SCA. Vengono poi rapidamente applicati per migliorare la gestione dei pazienti a basso rischio, per una più rapida dimissione senza *stress test* e/o coronarografia [185]. Essi comprendono, tra le diverse variabili, i biomarcatori cardiaci e negli anni più recenti si sono usati associati a hs-cTn per strategie rapide di *rule out* ma si sono dimostrati diminuire l'efficienza degli algoritmi rapidi (GRACE [124,153,186]; TIMI e modificazioni [140,167,169]) senza migliorare la sicurezza (MACE 2-4%) [185]. Successivamente, diversi altri indici di rischio sono stati pensati principalmente per pazienti sospetti di SCA e per una loro più sicura gestione in algoritmi rapidi: ASPECT (*Asia-Pacific Evaluation of Chest Pain Trial*), la sua evoluzione ADAPT in area australasiatica collegati agli algoritmi a 2 ore e la sua variante americana NACPR (*North American Chest Pain Rule*); HEART (*history, ECG, age, risk factors, cTn*) e le sue modificazioni, principalmente HEART Pathway; EDACS (*Emergency Department Assessment of Chest Pain Score*); MACS/T-MACS (*Troponin-only Manchester Acute Coronary Syndromes*); *Vancouver Chest Pain Rule* e modificazioni [185] e MI³ (*Myocardial-ischemia-injury index*) operato da sistema di *machine learning* [187]. Tutti questi *risk score* sono stati valutati in associazione con cTn, molti insieme con hs-cTn. In particolare, NAPCR [99], EDACS [186, 188], HEART [102,167,177] e modificazioni [189] e T-MACS [190,191] associati a hs-cTn hanno prodotto risultati non brillanti (efficienza del *rule out* non superiori al 36%) mentre risultati migliori sotto il profilo dell'accoppiata efficienza/sicurezza ($>40\%$ e NPV per MACE $>99.5\%$, rispettivamente) sono stati ottenuti più recentemente con HEART [192], HEART modificato [193,194], HEART Pathway [195] e T-MACS [196]. Anche in più recenti revisioni, al chiaro miglioramento sotto il profilo della sicurezza si accompagna una diminuzione di efficienza [197]. Il punto fondamentale è quale rischio di eventi avversi si vuole assumere come obiettivo: se negli anni duemila si accettava un rischio del 2-4% [198] e poi $<2\%$ [72] nella seconda decade del secolo si punta a $<1\%$ o addirittura allo 0.5% [73]. Secondo ESC 2020 [4], tra i modelli prognostici GRACE offre la migliore performance. Tuttavia esistono diversi tipi di GRACE con diverse formulazioni applicati a diversi gruppi di pazienti e finalizzati ad esiti diversi e recenti valutazioni australiane (AGRIS) e britanniche (UKGRIS) non hanno

dimostrato miglioramenti significativi rispetto alle cure standard con la sua applicazione. ESC 2020 ha ridotto la forza della raccomandazione sull'uso di GRACE da IA a IIa B.

D) Limiti decisionali a T0 (*single shot*) per *rule in*

Una strategia per un rapido *rule in*, al momento dell'ammissione (T0), è stata ricercata con minore insistenza (Tabella 6 di APPENDICE II), anche se è intuitivo che maggiore il valore di hs-cTn e maggiore la probabilità di trovarsi di fronte ad uno NSTEMI, quando ECG non sia diagnostico per STEMI. Nei primi anni della seconda decade del 2000, alcuni lavori individuaronero un *cut-off* superiore a 50 ng/L di hs-cTnT (53.5 ng/L per Chenevier-Gobeaux et al [199]; 52 ng/L per Reclin et al [108,109]) per l'immediato *rule in* al T0 e le LG ESC 2015 [10] accettarono questa indicazione. Dati successivi [128,200,201], compresa una metanalisi [182], hanno testimoniato capacità di allocazione, PPV e specificità, rispettivamente per hs-cTnT e hs-cTnI, dell'11% e 23%, dell'80-87% e 40-68% e del 94% utilizzando però *cut-off* diversi (50, 60 e 70 ng/L). Tenuto conto anche di tali differenze di performance, le LG dell'area australasiatica hanno indicato prudenzialmente come *cut-off* per il *rule in* un valore di hs-cTnI pari a 10xULN [13] e uno di 70 ng/L per hs-cTnT [14], riservando quello di 50 ng/L delle LG europee ai centri di più elevata affidabilità diagnostica. ESC 2020 ha sottolineato che un valore di hs-cTn superiore a 5 volte URL ha un PPV>90% per IMA M1 e un valore >3xURL un PPV di 50-60% per IMA ed altre condizione patologiche cardiovascolari di primaria importanza [4]. Come per i valori assoluti di hs-cTn utilizzati per il *rule out*, così anche quelli assoluti utilizzati per il *rule in* sono metodo-specifici (TABELLA VII).

Tabella VII. Valori di hs-cTn metodo-specifici per il *rule out* / *rule in* alla presentazione (T0; tempo zero) e negli algoritmi 0/1 h e 0/2 h proposti da ESC 2015 [10] e ESC 2020 [4]. I valori di hs-cTn sono in ng/L. Modificata da Mullins KE e Christenson RH [202] ed ESC 2020 [4]. Spazi vuoti: valori da definire.

Piattaforma	Rule-out			Rule-in		
	T0	Algoritmo 0/1 h		T0	Algoritmo 0/1 h	
		0 h	Aumento a 1 h		0 h	Aumento a 1 h
hs-cTnT (Roche Elecsys)	< 5	< 12	< 3	≥ 52	≥ 12	≥ 5
hs- cTnI (Abbott Architect)	< 2	< 5	< 2	≥ 52	≥ 5	≥ 6
hs-cTnI (Siemens Dimension Vista)	< 0.5	< 5	< 2	≥ 107	≥ 5	≥ 19
Hs-cTnI (Siemens Centaur)	<3	<6	<3	≥ 120	≥ 6	≥ 12
hs- cTnI (Beckman Access)	< 4	< 5	< 4	≥ 50	≥ 5	≥ 15
hs-cTnI (Singulex Clarity)	<1	<2	<1	≥ 30	≥ 2	≥ 6
hs-cTnI (LSI Medience Pathfast)	< 3	< 4	< 3	≥ 90	≥ 4	≥ 20
hs-cTnI (OCD Vitros)	<1	<2	<1	≥ 40	≥ 2	≥ 4
hs-cTnI (Quidel Triage True)	<4	<5	<3	≥ 60	≥ 5	≥ 8
	T0	Algoritmo 0/2 h		T0	Algoritmo 0/2 h	
		0 h	Aumento a 1 h		0 h	Aumento a 1 h
hs-cTnT (Roche Elecsys)	< 5	< 14	< 4	≥ 52	≥ 14	≥ 10
hs- cTnI (Abbott Architect)	< 4	< 6	< 2	≥ 52	≥ 6	≥ 15
hs-cTnI (Siemens Dimension Vista)	< 0.5	< 5	< 2	≥ 107	≥ 5	≥ 19
Hs-cTnI (Siemens Centaur)	<3	<8	<7	≥ 120	≥ 8	≥ 20
hs- cTnI (Beckman Access)	< 4	< 5	< 5	≥ 50	≥ 5	≥ 20
hs-cTnI (Singulex Clarity)	<1			≥ 30		
hs-cTnI (LSI Medience Pathfast)	< 3			≥ 90		

hs-cTnI (OCD Vitros)	<1			≥ 40		
hs-cTnI (Quidel Triage True)	<4			≥ 60		

Attualmente, nella pratica *real life* del *rule in / rule out* di NSTEMI vengono utilizzate strategie “miste” [203], tenuto conto della tipologia di pazienti (prevalenza di patologie; età e sesso; tempi di presentazione) e delle condizioni logistiche della struttura.

1.1 Nella diagnosi di IMA non devono essere in alcun modo utilizzati i marcatori biochimici definiti “obsoleti” (AST, LDH e suoi isoenzimi, CK totale, CK-MBa). CLASSE III; LIVELLO DI EVIDENZA A.

A metà degli anni 50 del secolo scorso furono introdotti nella diagnostica dell'infarto del miocardio gli “enzimi” AST (aspartato aminotransferasi) a quel tempo chiamata GOT (transaminasi glutamico ossalacetica), LDH (lattico deidrogenasi) e CK (creatin chinasi). Data la loro aspecificità e bassa sensibilità, i primi due furono abbandonati già negli anni 70 a favore degli “isoenzimi” di LDH e CK [204]. Tuttavia, l'introduzione di metodi chimici (CK-MB attività) e immunometrici (CK-MB massa) della CK-MB determinò il suo prevalente utilizzo nella diagnostica di IMA [204], e fu una delle ragioni della revisione dei criteri di IMA da parte di WHO nel 1979 [99]. Alla fine degli anni 90, l'unico uso di LDH ancora ammesso era la rilevazione di un pregresso IMA, quando anche CK-MB si fosse negativizzata, dato il suo più lento ritorno nella norma (7-12 gg) [205]. CK era misurato in combinazione con CK-MB per migliorarne la specificità [206], in rapporti come il “*relative index*” (RI%) di complicata interpretazione.

Al momento della “ridefinizione” di IMA nel 2000 [2], alla luce delle potenzialità di cTn confrontate con quelle dei marcatori “obsoleti” [207], il consenso internazionale non aveva dubbi rispetto alla loro eliminazione. AST (GOT), LDH e isoenzimi LDH non devono essere utilizzati; CK totale non è raccomandato ma, dato il suo storico utilizzo, può essere ancora usato a scopi epidemiologici e scientifici (non diagnostici!) ma combinato con un marcatore sensibile come la cTn o, in assenza di questa, CK-MB. In ogni caso, nella Definizione Universale di IMA del 2007 [7] l'utilizzo di CK totale è definitivamente e totalmente cassato. Inoltre, l'assoluta inutilità di CK nell'era della hs-cTn è stata recentemente dimostrata in ambito canadese [208]. In una popolazione di 36.251 soggetti con sospetta SCA, CK fu positivo in assenza di cTnT diagnostica nello 0.012% dei pazienti con IMA, cioè in 1 paziente su 2012, nel quale tuttavia la diagnosi di SCA era controversa (dolore toracico atipico, cTnT elevata ma senza “*rise & fall*”, positività all'esame coronarografico, mancata risposta sintomatologica allo *stent* medicato).

Come è già stato ricordato, CK-MB fu determinato, dapprima, come “attività enzimatica” (CK-MBa) dopo separazione elettroforetica, cromatografica e di immunoprecipitazione o immunoinibizione [204]. Il metodo di determinazione quantitativa della proteina dell'isoenzima M, cosiddetto CK-MB massa (CK-MBm), dapprima con metodi radioimmunologici quindi immunometrici con anticorpi monoclonali, venne definitivamente ottimizzato negli anni 90 con l'automazione di un metodo immunometrico rapido e diretto in grado di misurare µg/L di proteina [209]. In quegli anni si sostenne che i metodi di

determinazione dell'“attività” e della “massa” di CK-MB potessero essere equivalenti ($r=0.94$) quando si fossero utilizzati anticorpi monoclonali in entrambi i metodi [210]. Tuttavia questa concordanza era limitata al tempo del picco (12-24 ore), mentre in fase iniziale (4-6 ore) la correlazione non era buona ($r=0.744$) e in fase tardiva (48-72 ore) ancora peggiore ($r=0.337$) [211]. I valori assoluti di CK-MBa erano dimezzati rispetto a CK-MBm e quindi meno sensibili nei “microinfarti” [212] e nei “reinfarti” [211]. La sua sensibilità era inficiata dall'instabilità della molecola [213], prona a modifiche conformazionali importanti per l'attività enzimatica, sia nelle prime fasi del rilascio dell'enzima, sia nel prolungarsi della permanenza in circolo [214]. D'altra parte, l'aspecificità della determinazione di CK-MB era maggiore per CK-MBa che CK-MBm, in quanto il metodo era interferito dalla presenza di altre forme di CK (MM, BB, mitocondriale) [215]. CK-MBm apparve, quindi, già agli inizi degli anni 90, come il metodo di scelta perché più stabile e più rapido, più sensibile, più precoce e meno aspecifico del metodo di determinazione della “attività” di CK-MB [216].

Conseguentemente, già nella “Ridefinizione di IMA” nel 2000, l'indicazione per l'uso del metodo di determinazione della “massa” di CK-MB era perentorio. *“If cardiac troponin assays are not available, the best alternative is CK-MB (measured by mass assay)”* [2]. Oggi, dunque, l'uso nella diagnostica cardiologica di AST, LDH e suoi isoenzimi, CK totale e CK-MBa è del tutto abbandonato perché inutile, obsoleto e possibile causa di errori pericolosi per il paziente e le LG non ne parlano più.

1.2. Nella diagnosi di IMA non deve essere utilizzata CK-MB determinata come “massa” (CK-MBm) CLASSE III; LIVELLO DI EVIDENZA A.

La CK-MB fu per oltre venticinque anni, dal 1972 con il metodo in “attività” e dal 1985 con quello in “massa”, il “gold standard” della diagnostica cardiologica per la diagnosi di IMA [204], per la prognosi e per la determinazione dell'area infartuata (*infarct size*), per il reinfarto e per la valutazione del danno post-angioplastica, nonostante la sua riconosciuta aspecificità [204,217], la bassa sensibilità nella rilevazione dei cosiddetti micro-infarti [218] e la tardiva standardizzazione [219]. Alla fine degli anni novanta, IMA era identificato, secondo le linee WHO [99], dai sintomi caratteristici, le alterazioni dell'ECG e l'utilizzo dei cosiddetti “enzimi cardiaci”, in primis l'isoenzima M della creatin-fosfochinasi (CK-MB).

Tuttavia, la CK-MB non è cardio-specifica: essa rappresenta il 15-24% della CK totale nel miocardio (variabilmente distribuito nelle varie aree miocardiche e dinamico rispetto a funzionalità ed integrità dello stesso) ma anche il 2-5% della CK del muscolo scheletrico. Inoltre, benché il massivo danno ischemico sia la principale causa di innalzamento dell'isoenzima, essa può essere presente in altre situazioni cliniche primitivamente o secondariamente cardiache. Ancora negli anni 80, l'ampiezza delle cause di aspecificità di CK-MB era ben nota [205,220,221]. Essa può elevarsi nelle miopatie più disparate - virali, alcolica, congenite (malattia di Duchenne), autoimmuni (dermatomiosite, polimiosite), ormonali (acromegalia, ipotiroidismo)-, nelle raddomiolisi, nei traumi cardiaci e muscolari ma anche nelle miocarditi e pericarditi di qualunque natura, in diverse situazioni cardiache (tachiaritmie, cardioversione) e, inoltre, nell'embolia polmonare, nello shock elettrico, nella iperpiressia maligna, nelle convulsioni, nella sindrome di Reye, nell'insufficienza renale cronica, in alcuni cancri (mammella, prostata) e, infine, in altre situazioni cliniche, compresi

gli interventi chirurgici e le iniezioni intramuscolari, e fisiologiche (sforzo muscolare acuto e cronico).

Al contrario, la troponina I e T sono cardio-specifiche, come visto precedentemente [38-40]. Problemi ancora in discussione riguardano il comportamento, in particolare della cTnT, nella Malattia Renale Cronica [158-160] e la ri-espressione di forme fetali in alcune malattie degenerative muscolo-scheletriche [41,42]. Tuttavia, la problematicità della diagnosi di SCA in pazienti con malattia renale era ben presente anche con la CK-MB [222] e l'aspecificità da malattie muscolari scheletriche era il principale problema con CK-MB, che cTn dimostrò fin dalla I generazione di metodi di superare [223]. Si aggiunga che, sotto il profilo analitico, le interferenze causano meno dell'1% di risultati falsamente positivi o negativi di cTn [35], mentre per CK-MB rasentano il 9% [224].

Infine, spesso si confonde la specificità tissutale ed analitica con quella "clinica", nel senso che CK-MB sarebbe più "specifico" per il danno ischemico di cTn. Si tratta, come già precedentemente descritto, di una "distorsione ottica" dipendente dalla bassa sensibilità di CK-MB, in grado di riconoscere infarti con una perdita di tessuto pari a 10-100 ng/mL, mentre i metodi di I/II generazione di cTn I/T erano già in grado al momento della Ridefinizione di IMA di riconoscere infarti coinvolgenti 1 ng/mL. Oggi la troponina ad alta sensibilità (hs-cTn) è in grado di misurare in pg/mL le variazioni di normale catabolismo cardiaco anche nei soggetti "sani" e, quindi, tanto più le alterazioni medie/minime indotte da danni non ischemici del miocardio [4,87-93]. Dopo una lunga discussione, si sono precisati i criteri per definire il danno miocardico (*myocardial injury*) e l'infarto del miocardio (MI), di origine ischemica, oltre alle situazioni cliniche in cui può rilevarsi elevazione di cTn [6]. Sotto il profilo della sensibilità, infatti, l'introduzione della troponina (cTn) mostrò fin da subito una maggior sensibilità di CK-MB (83%-94% di efficienza rispetto a 63% di CK-MB [225]) e negli anni 90 consentì di identificare nei grandi studi collaborativi su IMA una frazione (30-40%) di situazioni cliniche definite come UA per la negatività di CK-MB ma aventi la medesima prognosi dei tipici IMA [226].

Su queste basi, cTn divenne nel 2000 il marcatore di riferimento per le SCA [2]. In quella Linea Guida CK-MBm è considerata ancora "una *valida* alternativa". Ma nelle revisioni successive [4,6-8] diventa "una alternativa", solo in caso di non disponibilità di cTn. La determinazione di CK-MB non aggiunge nulla alla diagnostica di IMA: nell'esperienza di Volz et al [32] il tasso di veri positivi di "CK-MB index" era dello 0% (99%CI 0-0.04%) su 11.092 pazienti, quando cTn era negativa. Le LG AHA/ACC 2014 [9] esplicitano che, con la cTn "contemporanea", CK-MB e mioglobina non aggiungono nulla e non vanno utilizzate (Raccomandazione III,A).

Successivamente, come già visto, l'introduzione dei test di troponina ad elevata sensibilità (*high-sensitivity troponin*, hs-cTn) ha dimostrato in modo incontestabile [67,68] come i test immunologici per la troponina I (cTnI) e T (cTnT), superino ampiamente in sensibilità e specificità i test della creatina chinasi MB (CK-MB) e della mioglobina nella diagnostica della SCA, migliorando anche la precocità di rilevazione [69]. Le attuali LG sono concordi: prevedono espressamente che il biomarcatore di scelta sia hs-cTn [4,9-15] e che in presenza di cTn, sia hs-cTn sia convenzionale, la CK-MB vada abbandonata [4,24-31]. ESC 2020, che pure nel testo ricorda un possibile utilizzo di CK-MBm nel reinfarto in quanto declina più

rapidamente di cTn, nella indicazione delle nuove Raccomandazioni chiave è perentoria: “Per la diagnosi di NSTEMI non è necessario alcun biomarcatore aggiuntivo a hs-cTn come CK, CK-MB, h-FABP o copeptina” (Raccomandazione III B) [4].

1.3. Nella diagnosi di IMA non deve essere utilizzata Mioglobina. CLASSE III; LIVELLO DI EVIDENZA A.

Dopo la messa a punto di metodi di misura via via più efficienti (RIA, *latex-enhanced immunoassay*, metodo immunometrico non-isotipico automatizzato), la mioglobina è stata suggerita come marcatore cardiaco [204], nonostante la sua cardio-aspecificità. Essa, infatti, aumenta in conseguenza di tutti i danni muscolo-scheletrici traumatici, infiammatori, distrofici, nella CKD, nell'esercizio fisico intenso e a causa di una lunga lista di tossine e farmaci [227]. Anche nel ruolo di marcatore per il *rule out*, - ruolo suggerito dalla comparsa precoce nel circolo sanguigno dopo insulto coronarico (più velocemente della CK-MB) in 1-3 ore raggiungendo il picco in 4-7 ore e tornando ai livelli usuali in 24-36 ore - non è particolarmente efficiente, non raggiungendo il 90% di NPV [228]. Inoltre non è in grado di identificare gli infartuati a presentazione ritardata. Tuttavia, ne è stato sottolineato il possibile ruolo nella riperfusion e nel reinfarto [229].

Alla fine degli anni 90, nel dibattito intorno alla ri-concettualizzazione di IMA e degli strumenti diagnostici più adeguati, la mioglobina mantiene un ruolo accoppiata alle nuove troponine. Infatti, i documenti di provenienza laboratoristica del 1999 (NACB [230] e IFCC [231]) suggeriscono per la diagnosi di IMA un'accoppiata di marcatori, uno “precoce” (mioglobina) e uno “definitivo” (cTn). In ambito NACB la discussione sul ruolo di mioglobina fu particolarmente vivace tra i sostenitori della precocità del marcatore e del suo elevato valore predittivo negativo in una popolazione a bassa prevalenza come quella dei DE e i detrattori che segnalavano l'aspecificità del marcatore soprattutto in pazienti con danni muscolari scheletrici e insufficienza renale, l'inaccuratezza nei piccoli infarti, alcune ricerche contrarie alla sua precocità rispetto a CK-MBm, l'opportunità di sorvegliare i pazienti con sospetta SCA per almeno 9 ore e quindi la non necessità di marcatori sensibili a 2-4 ore dall'ammissione, finendo con una votazione favorevole di stretta misura (55 vs 45%). La sensazione è che sia prevalsa la pressione dei medici di emergenza e degli Amministratori ospedalieri per un *rule out* entro 6 ore. Sul fronte clinico, l'anno successivo, le LG AHA/ACC per UA e NSTEMI [1] raccoglievano il suggerimento del doppio marcatore soprattutto per la stratificazione del rischio, ma la “Ridefinizione di infarto” di ESC/ACC nel 2000 [2] puntava sulla cTn come marcatore di scelta e citava solo *en passant* la mioglobina insieme alle isoforme CK-MB (a cui la preferiva per la maggiore maneggevolezza) come possibile aiuto per una diagnosi rapida.

Tuttavia, nel 2004 compariva un fondamentale contributo di Egger et al [232] che dimostrava definitivamente l'inutilità della mioglobina sia in via generale per la diagnosi di IMA data la sua bassa sensibilità/specificità, sia del suo proposto accoppiamento con cTn perché non migliorava l'efficienza globale della diagnosi, sia per la supposta accelerazione dell'iter diagnostico perché in ogni caso era necessario attendere la 6° ora per una diagnosi sicura. Su questi ed altri dati consimili [233], le successive LG ESC/ACC 2000 [4,6,7], ed ESC 2015 [9] non prevedono più l'uso della mioglobina nella diagnostica di IMA. Nel 2014 le LG AHA/ACC

[9], che ancora nel 2011 [234] accordavano valore al doppio marcatore (precoce e definitivo) in IMA, chiariscono in una raccomandazione III, A che con l'uso di cTn (anche non hs) l'uso di mioglobina (e di CK-MB) non è utile nella diagnostica di SCA e va abolito.

Oggi, tutte le LG su UA/NSTEMI [4,9-15] esplicitamente non prevedono l'utilizzo di mioglobina nella diagnostica di IMA. ESC 2020 non la cita neppure tra i biomarcatori aggiuntivi da non richiedere per finalità di diagnosi [4].

1.4. Nella diagnosi di IMA non deve essere utilizzata Copeptina. CLASSE III; LIVELLO DI EVIDENZA B.

La copeptina, peptide di segnale di AVP (pre-pro arginina vasopressina), è stata proposta come marcatore cardiaco precoce nelle SCA al posto della mioglobina, abbandonata per la sua aspecificità muscolare [235], e ha mostrato di consentire in accoppiata con cTn un NPV 93-99% [236,237]. Tuttavia la specificità diminuiva dal 93% al 77%, legata all'aspecificità di copeptina, la cui produzione è determinata dallo stress e dalle variazioni emodinamiche coinvolgenti i barocettori. Inoltre questi dati non sono stati confermati unanimemente [238], in particolare quando sia stata usata una hs-cTn [239].

Tra le LG recenti, solo ESC 2015 [10] prevede il possibile uso di copeptina per accelerare la diagnosi, ma solo quando non sia disponibile una troponina ad alta sensibilità. Le ricerche successive hanno prevalentemente confermato che copeptina non aggiunge efficienza alla hs-cTn nella diagnosi di NSTEMI [240,109], anche se non manca qualche evidenza favorevole [241]. Ad oggi non esistono univoche prove di efficacia né LG che suggeriscano l'uso di copeptina in combinazione con hs-cTn. ESC 2020 prevede espressamente che con hs-cTn la copeptina non aggiunge nulla alla capacità diagnostica in NSTEMI [4].

2. Nella PROGNOSI di IMA si raccomanda di utilizzare la troponina ad alta sensibilità (hs-cTn). CLASSE I; LIVELLO DI EVIDENZA A

La prognosi nelle SCA, e in particolare nell'IMA, stima la probabilità dell'andamento e degli esiti in termini di sopravvivenza e delle potenziali complicanze (morte, reinfarto, necessità di rivascularizzazione, altre complicanze: *major adverse cardiac events*, MACE) a breve termine (durante la degenza e a 30 giorni) e a lungo termine (60 giorni, 1 anno o più). In Italia vengono ricoverati per IMA circa 127.000 pazienti per anno con una mortalità a 30 giorni che il Piano Nazionale Esiti 2018 [242] riferisce per il 2017 pari all'8.3%, in continuo decremento dai dati del 2011 (10.4%) e del 2001 (12.9%). È stato notato, inoltre, che alla progressiva diminuzione della mortalità intra-ospedaliera durante la degenza si è negli ultimi due decenni associato l'incremento, seppur contenuto, della mortalità extra-ospedaliera (3% a 1 anno) a 60 giorni e a 1 anno (0.13% e 0.53%, rispettivamente, nel decennio 2001-2011), probabilmente perché l'affinamento e la diffusione dei trattamenti dell'IMA hanno consentito la sopravvivenza nell'immediato di gruppi di pazienti con elementi clinici e anatomico-funzionali ad elevato rischio [243.]. Quest'aspetto sottolinea come, sotto il profilo prognostico, i pazienti di SCA e di IMA rappresentino un gruppo assai eterogeneo [244], in rapporto principalmente all'estensione dell'area infartuale, della funzione residua del ventricolo sinistro e dell'eventuale rivascularizzazione e del suo esito. Fin dai tempi dell'introduzione del termine SCA, si sono utilizzati gli indicatori di rischio disponibili: età, anamnesi per precedenti

malattie cardiovascolari e di malattie associate (particolarmente diabete e COPD), sintomi clinici. La prima classificazione prognostica Killip del 1967 è basata, infatti, principalmente sull'insufficienza cardiaca [245]. Gli elementi clinici di maggior impatto prognostico in IMA sono stati nel tempo definiti in relazione alla instabilità emodinamica (bassa pressione arteriosa sistolica >100 mmHg e/o elevata frequenza cardiaca >100 battiti/minuto), alla prevalenza di scompenso cardiaco (Frazione di Eiezione, FE <40%; classe Killip II-III) e shock cardiogeno e alla possibilità di recidive ischemiche (principalmente re-infarto), associati per lo STEMI all'estensione dell'infarto (≥ 6 derivazioni ECG con sopraslivellamento ST) e per NSTEMI alle aritmie ventricolari maggiori e alle co-morbidità (diabete; CAD) [246-248]. Pertanto, la ricerca delle variabili prognostiche, che determinano gli esiti, si è andata associando all'identificazione in classi di rischio dei pazienti (stratificazione), sulla base dei fattori che determinano le complicanze prevenibili attraverso tempestivi trattamenti farmacologici od interventistici. I fattori sfavorevoli sono, in ordine d'importanza, l'età avanzata, le variabili emodinamiche, la classe Killip, la funzione ventricolare sinistra non conservata, le co-morbidità vascolari e diabetiche, le alterazioni ECG, i dati anatomico-funzionali ottenuti con la coronarografia (numero di vasi interessati, localizzazione ed estensione del danno, esiti della rivascolarizzazione) e con l'ecografia (complicanze meccaniche, rischio aritmico, stato del rimodellamento ventricolare) e i biomarcatori (cTn, PNC, PCR). Per alcuni di essi il rapporto con gli esiti e i trattamenti è intuitivo e diretto e si dimostra con analisi univariate. Altri funzionano meglio se combinati tra loro in "punteggi di rischio" multivariati (*multivariate risk scores*). Il miglioramento nella stratificazione del rischio, i tempestivi trattamenti correlati in fase acuta con prioritizzazione dei pazienti e l'adeguata prevenzione secondaria hanno migliorato di gran lunga la prognosi della malattia coronarica acuta, anche se essa rimane una delle cause principali di morte e morbidità in tutto il mondo e un principale fattore di rischio nei sopravvissuti [249].

I primi "punteggi di rischio multivariati" vennero proposti a cavallo del millennio: TIMI (*Thrombolysis In Myocardial Infarction*) [250,251] nel 2000 e nel 2003 GRACE (*Global Registry of Acute Coronary Events*) [252]. I *risk score* servono per stratificare al meglio il rischio dei pazienti con dolore toracico di andare incontro a diversi MACE in varia combinazione e a tempi diversificati (durante la degenza, a 30 giorni, a 3-6 mesi e a 1-2 anni) a seconda dell'interesse clinico. I primi indici di rischio, TIMI e GRACE, nati in USA nell'ambito dei grandi studi clinici degli anni novanta, erano derivati da pazienti già diagnosticati come SCA [26]. Negli anni successivi, diversi altri indici di rischio sono stati derivati direttamente da pazienti sospetti di SCA a fini prognostici e per una loro più sicura gestione in algoritmi rapidi: ASPECT (*Asia-Pacific Evaluation of Chest Pain Trial*), la sua evoluzione ADAPT in area australasiatica collegati agli algoritmi a 2 ore e la sua variante americana NACPR (*North American Chest Pain Rule*); HEART (*history, ECG, age, risk factors, cTn*) e le sue modificazioni, principalmente HEART Pathway; EDACS (*Emergency Department Assessment of Chest Pain Score*); MACS/T-MACS (*Troponin-only Manchester Acute Coronary Syndromes*) [253,254]; PURSUIT (*Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy*) FPR (*Florence Prediction Rule*) [254] e MI³ (*Myocardial-ischemia-injury index*) operato da sistema di *machine learning* [253]. Come si può vedere dalla APPENDICE III "Punteggi di rischio", la maggior parte degli score coinvolgono biomarcatori miocardici. ESC 2020 suggerisce l'uso di

GRACE, seppur con forza della Raccomandazione (IIa B) minore che nelle precedenti LG [4]. Benché sia dimostrato che l'utilizzo dei *risk score* ha una migliore performance rispetto al giudizio clinico individuale nello stimare la prognosi e stratificare i pazienti, nella vita reale il loro utilizzo è limitato e si assiste al cosiddetto "*risk-treatment paradox*": l'applicazione di trattamenti secondo LG è inversamente proporzionale al rischio dei pazienti NSTEMI [4].

Per quanto riguarda il **ruolo dei biomarcatori nella prognosi e stratificazione del rischio** nei pazienti con IMA, nel 1972 i valori di CK-MB (picco, andamento della curva seriatà e tempistica di comparsa) furono correlati con la dimensione dell'infarto [255], che si era visto essere un determinante della prognosi a breve e lungo termine di IMA, e, con esiti assai meno soddisfacenti, ad insulti minori e ripetuti [256], potenzialmente legati ad alterazioni emodinamiche, funzionali e del ritmo.

Con l'introduzione della cTn, alla prima segnalazione del rapporto tra valore di cTn e rischio [257], seguirono gli studi sui grandi trial clinici degli anni 90 che dimostrarono cTn come fattore indipendente da clinica, ECG e CK-MB riguardo alla prognosi [258,259], il suo rapporto quantitativo con la gravità degli esiti [260,261] e il suo valore nell'identificare i pazienti che avrebbero avuto un miglioramento prognostico se sottoposti rapidamente ad un trattamento aggressivo [262]. Negli anni 90 i grandi studi clinici su IMA consentirono di dimostrare che cTn individuava una percentuale del 30-40% di pazienti, definiti come UA per la negatività di CK-MB ma aventi la medesima prognosi dei tipici IMA [226]. Negli anni 2000, molti studi dimostrarono che la cTn era un predittore molto migliore di CK-MB anche a lungo termine [261]. Il valore predittivo indipendente di cTn veniva comprovato da ampie revisioni sistematiche [262] e metanalisi [263]. Valori isolati di CK-MB con troponina negativa non avevano nessun valore prognostico, come nella coorte di 29.357 pazienti del registro CRUSADE (*Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the American College of Cardiology/American Heart Association guidelines*) [264] o negli 10.719 pazienti ACS del registro GRACE [265]. Gli autori concludevano che "nella pratica clinica, c'è poco vantaggio del CK-MB simultaneo e test cTn per la stratificazione del rischio nei pazienti con presentazioni ACS ad alto rischio".

L'utilizzo a fini prognostici di cTn è suggerito da RDMI e UDMI [2,7]. Le LG AHA/ACC del 2014 [9] indicano che la cTn è utile per la prognosi a breve e lungo termine e, con raccomandazione IIb B, di misurarla una volta in 3° o 4° giornata come indice di dimensione dell'infarto e di prognosi.

La comparsa di **hs-cTn ha enfatizzato il valore di predittore indipendente e molto più potente di CK-MB delle troponine cardiache**, come evidenziato dai primi studi già menzionati sulle hs-cTn di Keller et al e Riechlin et al [67,68] e, specificamente per gli aspetti di stratificazione del rischio, da Bonaca et al [266]. Successivamente, numerosi studi hanno mostrato il valore prognostico globale delle hs-cTn (hs-cTnT [267] e hs-cTnI [268]) in particolare per la predizione di morte per qualunque causa a breve e medio termine. Inoltre, una meta-analisi [269] ha dimostrato che i pazienti con cTn convenzionale negativa (< 99° percentile) ma con hs-cTn positiva (> 99° percentile), corrispondenti al 32% dei circa 2000 pazienti esaminati e comprendenti IMA ma anche "*myocardial injury*", avevano un elevato rischio di mortalità per tutte le cause con un *odds ratio* di 4.35 (95%CI 2.81-6.73) ed indice di eterogeneità pari a

zero. Va ricordato, infine, che anche nello STEMI i valori di hs-cTn all'ammissione e al picco post-procedurale si associano indipendentemente da altri fattori alla mortalità a 3 anni [270].

Le LG ESC 2015 [10] certificano definitivamente l'utilità di hs-cTn per la prognosi a breve e lungo termine sulla base di un rapporto quantitativo diretto tra valore di hs-cTn e incremento del rischio (*the higher hs-cTn at presentation, the greater the risk of death*). ESC 2020 ribadisce il valore prognostico a breve e lungo termine di hs-cTn alla presentazione, ovviamente integrata con i dati clinici e di ECG, e al picco, suggerendo misure seriali per ottenerlo (Raccomandazione I B) [4]. ESC 2020, inoltre, fa proprie una serie di valutazioni che indicano come, anche se sotto il profilo diagnostico hs-cTnT e hs-cTnI siano comparabili, sotto il profilo prognostico hs-cTnT avrebbe una maggior accuratezza [4]. ESC 2020 ricorda che a fini prognostici in NSTEMI è necessario determinare creatinina e eGFR, in quanto elementi chiave di GRACE, ed è utile misurare i PNC (Peptidi Natriuretici Cardiaci) in quanto aggiungono informazioni prognostiche ulteriori rispetto ad hs-cTn (Nuova Raccomandazione Chiave), mentre non raccomanda la ricerca di altri biomarcatori quali hs-CRP, *mid-regional-pro-adrenomedullin*, GDF-15, h-FABP, copeptina (Raccomandazione III B) [4].

2.1 Per valutare l'estensione dell'infarto miocardico si raccomanda di utilizzare hs-cTn. CLASSE IIa; LIVELLO DI EVIDENZA B

L'estensione dell'area infartuata (*infarct size*) è stata uno dei principali elementi prognostici a breve e lungo termine nella storia naturale di IMA. Data la limitata disponibilità dei metodi di *imaging* SPECT (*Single-Photon Emission Computed Tomography*) e RMN (MRI, *Magnetic Resonance Imaging*), anche a questo fine si è cercato di utilizzare gli enzimi diagnostici disponibili [271].

Nel 1972, Sobel et al [272] dimostrarono, dopo esperimenti sul cuore di cani, che dalla curva di determinazioni seriali ogni 2 ore di CK totale, per cogliere il valore di picco, era calcolabile l'estensione del danno miocardico; l'aumento della frazione anodica di CK (CK-MB) era più pronunciato; il dato ottenuto dalla curva di CK correlava con la prognosi dei 33 pazienti esaminati. Con la disponibilità di CK-MB, essa diventò l'enzima di scelta anche per la valutazione dell'estensione dell'infarto [273]. In era pre-riperfusion, i dati così ottenuti di estensione dell'infarto apparvero correlare con la prognosi e in particolare con la frazione di eiezione, l'emodinamica, le complicazioni del ritmo e i dati anatomico-patologici [274]. Il punto più delicato era l'ottenimento di sufficienti campioni per cogliere il picco: in rapporto all'accuratezza della curva le dimensioni reali dell'infarto erano sottostimate tra il 14 e il 47% [275].

Nell'era della riperfusion, la stima della dimensione dell'infarto divenne più complicata, perché la cinetica del rilascio dei biomarcatori dal miocardio divenne più complessa con un raddoppio del cosiddetto "*release ratio*" (rapporto tra quantità misurata nel sangue e quantità rilasciata dal miocardio dell'enzima), un aumento della velocità di picco e di declino della curva secondo complicati modelli multicompartimentali e un'incrementata quantità globale di marcatore rilasciato, legata all'effetto della terapia riperfusiva. Confronti tra i dati dei pazienti con e senza riperfusion divennero estremamente complessi. Tuttavia, la CK-MB mantenne un ruolo nella stima della dimensione dell'infarto, con il calcolo dell'area sotto la curva (AUC)[276] oppure sulla base di valori a tempi pre-fissati [277]. L'uso dei biomarcatori e

delle tecniche di *imaging* (SPECT e RNM) nella definizione dell'*infarct size* nei pazienti con e senza riperfusione venne criticamente sintetizzato da Gibbson et al [278] all'inizio del secolo.

L'avvento della cTn nella pratica clinica suggerì il suo utilizzo anche per la stima della dimensione dell'area infartuata, sulla base della cinetica di rilascio da parte della cellula miocardica (un più rapido rilascio della frazione citosolica, seguito da quello più tardivo e prolungato dovuto alla necrosi) e da una relativa indipendenza dalla riperfusione, specialmente per quanto riguarda la prima fase del rilascio. Tuttavia due principali problemi – la diversa concentrazione troponinica nelle diverse aree cardiache e la complessità dei modelli cinetici – rallentarono l'introduzione della cTn come indicatore della dimensione dell'infarto. Le inveterate abitudini aggiunsero motivi alla permanenza dell'uso di CK-MB. Ancora nella Ridefinizione di IMA [2] la determinazione dell'estensione dell'infarto, pur in assenza di criteri universalmente accettati, viene riferita al grado di aumento dei "biomarcatori", intesi in senso generico.

Tuttavia, negli anni successivi, diversi studi comparativi hanno dimostrato che la troponina è un buon indicatore, possibilmente superiore alla CK-MB per stimare la dimensione dell'infarto. In particolare uno studio su 65 pazienti con IMA, una singola misurazione della troponina T ottenuta 72 ore dopo l'ammissione di unità di terapia coronarica si è significativamente correlata con il picco di CK-MB nella stima della dimensione dell'infarto ($r = 0,76$, $P < 0,001$), utilizzando la tomografia computerizzata a emissione di singolo fotone come "*gold standard*" [279]. In uno studio analogo condotto su 37 pazienti con IMA, un singolo valore di troponina T presentava una correlazione significativamente maggiore con le dimensioni dell'infarto rispetto alla CK-MB seriale e di picco. Diversamente dalla CK-MB, la capacità della troponina T di prevedere la dimensione dell'infarto era indipendente dalla riperfusione coronarica [280]. Sulla base di questi ed altri dati consimili, la Definizione Universale del 2007 [7] sanciva che la cTn correlava meglio di CK-MB con le determinazioni con radionuclide e risonanza magnetica della dimensione dell'area infartuale e ne suggeriva l'uso esclusivo. Tale linea rimane immutata negli aggiornamenti successivi di TUDMI [8] e FUDMI [6].

Nel 2012, Hallén [281], in una rivisitazione sull'uso di cTn nell'*infarct size*, era in grado di citare oltre 25 lavori a supporto dell'utilizzo di cTn per la stima dell'area infartuale. Le indicazioni principali erano le seguenti: i valori iniziali di cTn sono correlati alla prognosi ma non alla dimensione dell'infarto; anche se il picco è un ottimo indicatore di *infarct size*, è altrettanto significativo il valore a 24 h dall'inizio dei sintomi e questa singola determinazione è sufficiente a questo scopo; cTnT e cTnI funzionano ugualmente bene; la stima funziona meglio negli STEMI che nei NSTEMI; negli STEMI la misura della cTn deve corroborare le valutazioni prognostiche ottenute con ECG, *imaging*, *score* e altre diagnostiche. Le linee guida di AHA/ACC del 2014 [9], modificando radicalmente l'impostazione delle precedenti, enfatizzano il ruolo di cTn nella prognosi (raccomandazione I, B) e segnalano che è ragionevole (raccomandazione IIb, B) rideterminare cTn in 3° o 4° giornata come indice di dimensione infartuale e di dinamica della necrosi, con riferimento a lavori della fine del decennio precedente [282,283].

Oggi è definitivamente acquisito che il dato di hs-cTn è correlato quantitativamente alle dimensioni dell'IMA e alla sua prognosi [284]. Molti studi specifici hanno dimostrato che la concentrazione di hs-cTnT è direttamente correlata alla dimensione dell'infarto e all'estensione delle lesioni coronariche, sia in pazienti STEMI [285] che in pazienti NSTEMI [286]. Lo stesso gruppo ha dimostrato che anche hs-cTnI possiede una correlazione significativa con l'area infartuale [287]: il valore di hs-cTn a 24 h correla con la dimensione dell'infarto almeno altrettanto bene di CK-MB a 48 h e più velocemente della cTn convenzionale.

Va, infine, ricordato che, nella gestione odierna di IMA, in particolare di STEMI, con l'immediata terapia farmacologica e/o rivascolarizzante, la determinazione della dimensione dell'infarto con biomarcatori in 3° o 4° giornata non ha più il valore clinico essenziale di un tempo [27].

2.2 Per valutare il possibile reinfarto si raccomanda di utilizzare hs-cTn (Forza della Raccomandazione: I; Livello delle evidenze: B)

L'identificazione di un possibile reinfarto, in corso di ospedalizzazione per IMA e entro 28 giorni (*reinfarction*) o nel susseguente periodo (*recurrent infarction*) [8], è importante perché esso rappresenta un rischio incrementale di prognosi infausta a breve e lungo termine [2].

Poiché la CK-MB nell'infarto ha una rapida curva - compare nel siero 4-9 h dopo l'inizio dei sintomi di IMA, raggiunge il picco in ~24 h e torna ai livelli di base in 48-72 h - uno dei suoi usi tradizionali è stato quello di segnalare tempestivamente una nuova necrosi ischemica.

In epoca pre-interventistica il rischio di reinfarto era stimato inferiore al 20% [288], anche se in altre ricerche appare più elevato [211]. Vi sono solo sporadiche segnalazioni storiche sull'uso di CK-MB in questa situazione clinica [288-290]. Tuttavia la rapidità della curva di CK-MB fu considerata un vantaggio nella rilevazione di reinfarto anche nella fase iniziale dell'era troponinica, data la lunga permanenza (12-14 giorni) di cTn nel siero dopo IMA, e in questo senso si esprime ancora il documento sulla Ridefinizione di IMA [2].

Nel 2005, Apple e Murakami [291] dimostrarono, anche riprendendo dati ottenuti nella fase di validazione dei test di cTn [292,293], che la cTn era altrettanto valida se non superiore a CK e CK-MB nel segnalare il possibile reinfarto. In conseguenza di ciò, la Definizione Universale di IMA del 2007 [7] suggerisce per la rilevazione di reinfarto due prelievi di cTn, all'insorgenza di sintomatologia clinica suggestiva e dopo 3-6 ore, e di valutare come positivo il riscontro di un aumento di cTn $\geq 20\%$, tenuto conto delle alterazioni di ECG. Nel 2012, TUDMI [8], che sancisce la differenza tra *reinfarction* e *recurrent infarction* secondo il criterio temporale dei 28 giorni, modifica parzialmente le indicazioni: ECG mantiene il suo ruolo, esclusivo se le alterazioni sono patognomiche; cTn va misurata all'insorgenza della sintomatologia e a 3-6 ore; il criterio dell'aumento $\geq 20\%$ del valore iniziale è valido se il dato iniziale di cTn è già elevato/patologico; se questo è nella norma, vale il criterio generale di "rise & fall" con almeno un valore oltre il 99° percentile. Tali indicazioni sono mantenute in FUDMI del 2018 [6].

In conclusione, benché ESC 2015 e ESC 2020 [4,10] citino *en passant* che CK-MB può forse (*may*) avere qualche utilizzo per il reinfarto, dal 2007 la serie delle Definizioni Universali di IMA [6,7,8] e LG AHA/ACC 2014 [9] indicano cTn per la rilevazione di reinfarto, senza menzionare ulteriormente CK-MB. Quest'ultima non ha, quindi, più motivo di essere utilizzata per questo specifico scopo clinico, in particolare dopo l'introduzione delle troponine ad alta

sensibilità (hs-cTn) che hanno dimostrato anche per quest'aspetto della storia naturale di IMA una migliore *performance* [6,8,92,294].

2.3 Nella prognosi di IMA si raccomanda di utilizzare i PNC (Peptidi Natriuretici Cardiaci). CLASSE IIb; LIVELLO DI EVIDENZA B

Gli studi fisiopatologici sui peptidi natriuretici cardiaci (PNC) degli anni 90 e duemila dimostrarono un incremento degli stessi in SCA in parte indipendente dalle alterazioni emodinamiche e legato alla necrosi e anche alla sola ischemia [295,296] e il loro ruolo di predire mortalità, insufficienza cardiaca acuta, funzionalità del ventricolo sinistro, in maniera indipendente e secondo un *continuum* di rischio determinato dal loro livello plasmatico [297]. Negli anni duemila una serie di studi stabiliva chiaramente il valore indipendente di PNC nella prognosi di SCA, rispetto a cTn, CRP, eGFR e ECG [298], il suo valore incrementale rispetto allo score prognostico GRACE [299] e il suo ruolo nell'identificare i pazienti che trovavano giovamento da una terapia aggressiva [300].

Ancora nel 2005, le LG italiane sui PNC [301] raccomandavano (I, A) la determinazione di PNC in SCA al fine di definire un profilo di rischio sia a breve che lungo termine in particolare se segni di scompenso di cuore in atto o pregresso oppure in pazienti con una cTn iniziale negativa, al momento in cui veniva posta la diagnosi clinica o elettrocardiografica (IIA, B). Le LG AHA/ACC 2014 [9] prevedono espressamente l'utilizzo di PNC per la prognosi di ACS, con raccomandazione IIb B, sulla base di grandi studi collaborativi [302-304]. ESC 2020 ricorda che a fini prognostici in NSTEMI è utile misurare i PNC in quanto aggiungono informazioni prognostiche ulteriori rispetto ad hs-cTn (Nuova Raccomandazione Chiave), mentre non raccomanda la ricerca di altri biomarcatori quali hs-CRP, *mid-regional-pro-adrenomedullin*, GDF-15, h-FABP, copeptina (Raccomandazione III B) [4].

3. Per valutare il danno miocardico e l'infarto del miocardio di tipo 4a e b e di tipo 5 si raccomanda di utilizzare hs-cTn (Forza della Raccomandazione: IIa; Livello delle evidenze: B)

Le procedure di rivascolarizzazione, quali l'angioplastica coronarica (*percutaneous transluminal coronary angioplasty*, PCTA o *percutaneous coronary intervention*, PCI) e il bypass aorto-coronarico (*coronary artery bypass grafting*, CABG), sono divenute strumenti primari nella terapia dell'IMA. La terapia ripercussiva come PCI primaria effettuata appena possibile, entro 120 min dalla diagnosi ECG, è la strategia di scelta nei pazienti STEMI entro le 12 ore dai sintomi, perché superiore alla terapia fibrinolitica (Raccomandazioni I, A in LG ESC STEMI 2017) [5]. Queste indicazioni, seppur con grado di evidenza minore (Raccomandazioni I, C), sono valide anche in assenza di chiaro ECG, purché presenti sintomi ischemici e segni diagnostici in *imaging* o angiografia, e anche dopo le 12 ore dall'esordio [5]. CABG è indicata se l'arteria occlusa non è raggiungibile, se l'area infartuale è vasta oppure in presenza di shock [5]. Nel NSTEMI la terapia di scelta è farmacologica (beta-bloccanti, nitrati, inibitori delle piastrine, anticoagulanti); tuttavia la maggioranza dei pazienti viene sottoposta ad angiografia coronarica, che permette di avere un quadro della malattia coronarica, di identificare la *culprit lesion* e di valutare la riserva frazionale di flusso (*fractional flow reserve*, FFR) a cui segue, se necessaria, la rivascolarizzazione con PCI o CABG, sulla base di una complessa valutazione dei fattori di rischio [10]. L'angiografia coronarica precoce (≤ 72 h) è stata

progressivamente applicata a quote di pazienti sempre maggiori: nel 1995 al 9% e nel 2015 al 60% dei pazienti. Di conseguenza anche la PCI ha trovato ampio utilizzo: nel 1995 sul 12.5% e nel 2015 sul 67% dei pazienti [4]. Circa il 5-10% dei pazienti con NSTEMI viene sottoposto a CABG durante il ricovero, per ottenere una completa rivascolarizzazione in malattia coronarica avanzata con molti vasi compromessi [10]. Anche e soprattutto per questi motivi la mortalità dei pazienti NSTEMI è passata dal 17.2% del 1995 al 6.3% del 2015 [4]. Le LG NSTEMI ESC 2015 [10] indicano come Raccomandazioni I, A una strategia invasiva “immediata” con PCI entro 2h o “precoce” con PCI entro 24h e come Raccomandazioni I, C una strategia invasiva “standard” con PCI entro 72h o con CABG. ESC 2020 ribadisce ed amplia tali indicazioni [4].

Gli interventi di rivascolarizzazione possono determinare direttamente un danno miocardico (*myocardial injury*) correlato alle manovre interventistiche (dissezione; microemboli) o, più tardivamente, per trombosi dello *stent* e ri-stenosi in PCI e per occlusione del *bypass* o ri-stenosi in CABG. Secondo indagini con LGE-CMR (*Late Gadolinium Enhancement – Cardiac Magnetic Resonance*), almeno il 32% dei pazienti sottoposti ad interventi di rivascolarizzazione va incontro a danno miocardico nel corso dello stesso [305]. Queste complicanze sono direttamente correlate alla prognosi a breve e lungo termine del paziente [306].

Negli anni 90 e ancora nella RDMI [2], gli infarti estesi peri-procedurali erano riconosciuti clinicamente mentre per i “microinfarti” in PCI ci si affidava ad un riconoscimento biochimico attraverso un campionamento prima e dopo procedura alle ore 6, 8 e 24 con un criterio di positività legato all’aumento di CK-MB ≥ 3 volte ULN (*upper level of normal*), che aveva anche valore prognostico. Per la cardiocirurgia, pur sottolineando che non vi erano biomarcatori in grado di distinguere con sicurezza un infarto peri-procedurale dal danno cardiaco inerente le procedure interventistiche, si indicava convenzionalmente un aumento di CK-MB ≥ 5 volte ULN come suggestivo di infarto. Nel 2007, UDMI [7] indicava ancora CK-MB come biomarcatore preferito, accanto a ECG e RMN, ma prendeva atto delle dimostrazioni del valore di cTn, anche in quest’ambito della diagnostica di IMA, e indicava cTn come marcatore utile per danni peri-procedurali in PCI (infarto miocardico di tipo 4a secondo la classificazione introdotta da UDMI) con prelievi prima della procedura, a 6-12 h e a 18-24 h e con un criterio convenzionale, non essendoci una letteratura univoca, di un valore di cTn ≥ 3 volte il 99° percentile e in CABG (infarto miocardico di tipo 5 secondo UDMI) con un criterio convenzionale di un valore di cTn ≥ 5 volte il 99° percentile nelle 72 ore successive, criterio utilizzabile non da solo ma integrato con i dati suggestivi provenienti da ECG, *imaging* e angiografia.

Tuttavia, una diffusa riluttanza ad utilizzare cTn per la valutazione dell’IMA peri-procedurale resiste nella pratica clinica ed anche nella letteratura specifica per diverse ragioni: a) la persistenza delle abitudini diagnostiche e per il timore di un aumento di casistica con l’uso di cTn piuttosto che di CK-MB; b) la difficoltà di determinare se il danno miocardico peri-procedurale fosse effettivamente dipendente dalla procedura o si riferisse a danni precedenti con la bassa sensibilità di CK-MBm e dal non utilizzo della linea di base di cTn per la valutazione del danno miocardico; c) dalla non dimostrata prognosi avversa dei pazienti segnalati da cTn [307].

Tra la fine della prima decade del secolo e l'inizio della seconda, venne dimostrato perché i multipli di URL fossero molto maggiori per cTn che per CK-MB [308] e l'importanza della linea di base di cTn nel predire gli eventi avversi, comuni ai pazienti con IMA spontaneo durante intervento o con danno miocardico causato dallo stesso [309]. Nel 2012 TUDMI [8], ricordato che le elevazioni di CK-MB sono state ben collegate a prognosi, indica comunque cTn come marcatore biochimico utilizzabile secondo tempi e criteri modificati rispetto a UDMI [7]. Il campionamento preferibile è al tempo 0, 3-6h e ottimamente 12h; comunque entro le 48 ore. Il criterio di diagnosi di IMA di tipo 4a è diverso se il valore di cTn pre-procedurale è nella norma (in questo caso convenzionalmente si suggerisce un incremento ≥ 5 volte il 99° percentile accompagnato da sintomi o segni d'ischemia elettrocardiografici, angiografici o di *imaging*) oppure sopra la norma (in questo caso il criterio è un aumento di almeno il 20% del valore di cTn). In CABG, per la diagnosi di IMA di tipo 5, è suggerito come criterio nelle 48 ore una elevazione di cTn ≥ 10 volte il 99° percentile ma non da solo, bensì accompagnato da sintomi o segni d'ischemia elettrocardiografici, angiografici o di *imaging*. Per la valutazione di IMA in portatori di *stent* (MI tipo 4b) vale il criterio generale di una curva troponinica con almeno un valore oltre il 99° percentile.

Nella seconda decade i lavori scientifici mostrano che anche in questo campo l'introduzione di hs-cTn cambia il quadro di riferimento. Hs-cTn è correlata alla prognosi su base quantitativa [306] in particolare nei suoi valori pre-procedurali [310]. In confronto a CK-MB, hs-cTn è più sensibile [311], più rapida (anche a 6-12 h) [312] e, globalmente, più efficace nella valutazione di danno peri-procedurale [306]. Conseguentemente le LG ESC su CABG [313] prescrivono di non utilizzare valori isolati di CK-MB per la prognosi in PCI, sottolineano la superiorità di cTn rispetto a CK-MB per predire la mortalità dopo CABG, indicano i criteri per l'utilizzo di cTn (sovrapponibili a quelli suggeriti da TUDMI) e, infine, enfatizzano il vantaggio di hs-cTn che consente valutazioni più rapide, anche se i criteri da utilizzare non sono ancora stati ben confermati. Nel 2018 un importante lavoro di Zeitouni et al [314] mostra che, in 1390 pazienti sottoposti a PCI, il 21.6% sviluppa *myocardial injury*, il 7% IMA di tipo 4° e lo 0.14% IMA di tipo 4b. Questi pazienti a 30 gg hanno MACE nel 5.5% dei casi contro 1.2% dei pazienti senza danni peri-procedurali. FUDMI [6] indica in hs-cTn il biomarcatore di scelta per la valutazione del danno peri-procedurale in PCI e CABG. Il valore di partenza e in particolare la stabilità di quel valore sono i dati essenziali, a fini valutativi e prognostici. Il criterio per definire il danno (*myocardial injury*) nel caso di valori stabili normali pre-procedurali è il superamento del 99° percentile e nel caso di valori già elevati il suo incremento di almeno il 20%. Per la definizione di IMA tipo 4a e di tipo 5, rispettivamente in PCI e CABG, il criterio, entro le 48 ore, è l'incremento di almeno 5 e 10 volte, rispettivamente, oltre il 99° percentile, accompagnato da sintomi o segni d'ischemia elettrocardiografici, angiografici o di *imaging*.

In conclusione, le LG più recenti indicano con chiarezza come biomarcatore di scelta per la dimostrazione di danno miocardico o d'infarto del miocardio nelle procedure di rivascolarizzazione la troponina ad alta sensibilità (hs-cTn).

Discussione e Conclusioni

La letteratura medica è ricchissima nel tentativo di individuare biomarcatori utili a identificare le diverse tappe della malattia cardiovascolare cronica e acuta, dai fattori di

rischio vascolare e dai marcatori metabolici utili per monitorare la formazione della placca ateromasica, ai marcatori d'inflammatione indicatori della condizione predisponente i fatti acuti, a specifiche chemochine e citochine e alle molecole di adesione cellulare per la ricerca della vulnerabilità della placca, ai marcatori d'ischemia e necrosi cardiocellulare nella fase della rottura della placca dello sbilanciamento della fornitura di ossigeno e del danno reversibile e irreversibile della membrana cellulare del miocita, ai marcatori di disfunzione e rimodellamento miocardico (in particolare della matrice extracellulare) e quindi di insufficienza cardiaca e scompenso con molecole che segnalano le variazioni emodinamiche e l'attivazione neuro-ormonale [315-317] (**TABELLA VIII**).

Tabella VIII. Biomarcatori per valutare le tappe della malattia cardiovascolare. Modificata da Gaze et al [315]. ANP: *Atrial Natriuretic Peptide*; BNP: *Brain Natriuretic Peptide*; CD40L: *CD40 ligand*; EGF: *endothelial growth factor*; FFAu: *unbounded Free Fatty Acids*; GDF-15: *Growth differentiation factor 15*; H-FABP: *Heart type Fatty Acid Binding Protein*; HGF: *hepatic growth factor*; ICAM-1: *intercellular adhesion molecule-1*; IMA: *Ischemia modified Albumin*; Lp-PLA2: *lipoprotein-associated phospholipase A2*; MCP-1: *Monocyte chemoattractant protein-1*; MMP: *Matrix Metalloproteins*; NT-proBNP: *N-terminal prohormone of Brain Natriuretic Peptide*; PIGF: *placental growth factor*; VCAM-1: *vascular cell adhesion molecule-1*; VEGF: *vascular endothelial growth factor*.

Formazione della placca	Marcatori metabolici	Albumina, Insulina, Grelina, Leptina, Adiponectina, Resistina
	Marcatori di rischio vascolare	Colesterolo totale, LDL, HDL, non-HDL; Apolipoproteine A1 e B100, Lp(a), Omocisteina
Vulnerabilità di placca	Marcatori d'inflammatione	PCR, Pentrassina, Mieloperossidasi, LDL-ossidate, Lp-PLA2, Malonilaldeide, Xantin-ossidasi, GDF-15
	Citochine e chemochine	TNF-alfa; IL-6,18,10,8; Osteoprotegerina; Chemochine: CLL, CXLL, MCP-1
	Molecole di adesione	CD40L; Selettine P,E,L; ICAM-1, VCAM-1; fattori di crescita: VEGF, PIGF, HGF, EGF
Rottura della placca	Ischemia	IMA, Colina, FFAu, Copeptina
	Proteine citosoliche	CK-MB, Mioglobina, H-FABP
	Proteine strutturali	Troponina T e I, Miosina
	MicroRNA	miR-1, miR-145. miR-133...
	Matrice cellulare	MMP ed inibitori MMP
Rimodellamento	Proteine pro-fibrotiche	Amino peptide di Procollagene III, peptidi terminali COOH e NH ₂ di Procollagene tipo I, Laminina, Gal-3
Emodinamica	Peptidi Natriuretici Cardiaci ed Interleuchine	ANP, BNP, NT-proBNP, IL 33/ST2

Nell'ambito della diagnostica di IMA possono rivestire interesse, accanto ai marcatori di necrosi, i marcatori di vulnerabilità di placca e d'ischemia, da un lato, e di funzione emodinamica, dall'altro.

Tuttavia, per i marcatori di vulnerabilità di placca, ampiamente studiati, alcune revisioni sistematiche del primo decennio [318] e del secondo decennio [319] di questo secolo mostrano che essi non hanno nessun valore aggiuntivo nella diagnosi di IMA. Anche i dati di HTA di RATPAC [320], che pure indicano qualche interesse per alcuni biomarcatori in lavori precedenti al 2010 (cioè in confronto con cTn convenzionali e non ad alta sensibilità), concludono con una nota di cautela. In particolare sono state ricercate macromolecole predittive per l'ischemia propedeutica alla necrosi e quindi utili a fini di diagnosi precoce, ma anche causa dell'infarto miocardico di tipo 2 e quindi utili a fini etiologici: la mioglobina suggerita dalle linee guide NACB 1999 come marcatore precoce e abbandonata definitivamente nel 2007 [232-233]; l'IMA (*Ischemia Modified Albumin*) studiata tra il 2005 e il 2010 [321] rivelatasi aspecifica in quanto risente dell'ischemia in ogni distretto vascolare ma anche di dubbio valore analitico [322]; H-FABP (*heart-type fatty acid-binding protein*) dai metodi poco pratici e dal limitato valore aggiunto [323]; la copeptina negli anni dopo il 2010 ancora in cerca di una collocazione clinica [239,240]. Le LG ne hanno perso ben presto ogni traccia. Per l'ischemia miocardica bisogna ancora affidarsi agli studi di un secolo fa di Einthoven, inventore dell'ECG o ai più moderni, precisi e costosi metodi di *imaging*.

I dati sulla grande messe di biomarcatori suggeriti nel tempo, in buona sostanza, si basano su piccoli numeri di studi eterogenei che producono, presi insieme, un'utilità non chiara in rapporto al valore aggiunto in termini diagnostici e prognostici di IMA [323]. In particolare, il loro valore è del tutto incerto, se non chiaramente inutile, in confronto alla hs-cTn nella diagnostica di IMA [324].

Viceversa per quanto riguarda i marcatori di disfunzione emodinamica, molte LG europee ed americane hanno fatto il punto recente sull'utilizzo dei PNC in SCA [9,302-314], in particolare per quanto riguarda la stratificazione del rischio. Dopo il duemila, fu suggerita una strategia di stratificazione del rischio in IMA che comprendeva CRP, PNC [325] e successivamente HbA1c e eGFR. Tuttavia il valore della strategia multimarcatore fu rapidamente messa in discussione (anche se di volta in volta riemerge alla scoperta di una nuova molecola misurabile), con l'unica eccezione dei PNC [4,326].

Il punto centrale della discussione intorno ai biomarcatori per la diagnosi e prognosi di IMA sta nelle potenzialità della hs-cTn. Spinti dalle richieste dei clinici e dei laboratoristi per una maggiore affidabilità dei test con la troponina, i laboratori di ricerca industriale hanno ottimizzato i test della cTn convenzionale puntando principalmente al miglioramento della precisione dei kit, attraverso modifiche del disegno del test o introduzione di nuovi metodi di rilevazione (molto meno per modifiche di epitopi ed anticorpi di riconoscimento correlati), che ha portato all'incremento della sensibilità analitica di 100/1000 volte rispetto ai prototipi degli anni 90 (I generazione per cTnI; I e II generazione per cTnT) e di 10/100 volte rispetto ai metodi in uso nei primi anni duemila all'introduzione massiccia di cTn nella diagnostica di SCA. La sensibilità così spinta (i CV% desiderati sono ottenuti al LOD o poco sopra di esso) consente la massima accuratezza intorno al 99° percentile (con la possibilità di individuare

meglio gli insulti coronarici nei sessi e nelle diverse età) e anche al di sotto di esso e di conseguenza di poter cogliere l'iniziale salita di hs-cTn o la sua stabilità precocemente e quindi di abbattere drammaticamente i tempi di diagnosi e di distinguere cause acute e croniche di alterazioni di hs-cTn. D'altra parte, la determinazione accurata di hs-cTn al di sopra e al di sotto del 99° percentile in sindromi coronariche, acute e stabili, ha consentito di correlare i valori di hs-cTn al rischio di morte e di eventi coronarici secondo un *continuum* quantificabile. In altre parole, il cambiamento "quantitativo" di precisione e sensibilità è divenuto un cambiamento "qualitativo" di potenzialità diagnostiche: hs-cTn è un "nuovo" marcatore [327].

La penetrazione di questo concetto non è e non è stata facile, perché coinvolge numerosi aspetti clinici, laboratoristici e psicologici. Nel 2013 Korley e Jaffe [328] puntualizzarono le questioni relative alla introduzione di hs-cTn: una nomenclatura universale; criteri per la popolazione di riferimento; la possibilità di distinguere cause acute e non-acute di elevazione di hs-cTn e di distinguere tra IMA tipo 1 e tipo 2; tempistica del *rule in / rule out*; uso di hs-cTn per la stratificazione del rischio; problematiche analitiche afferenti la precisione e l'accuratezza. La maggior parte di questi temi è stata affrontata da ESC 2015 [10], FUDMI [6] e ESC 2020 [4], sotto il profilo clinico, e dalla Terza LMPG (*Laboratory Medicine Practice Guideline*) di AACC(NACB)/IFCC [49] sotto il profilo laboratoristico, anche se permangono aree cliniche problematiche in particolare per la distinzione tra IMA 1 e 2 [329] e per la supposta perdita di "specificità clinica" [80] e differenti visioni della parte analitica [50]. Tuttavia, le Raccomandazioni più recenti [49] sottolineano come acquisite alcune indicazioni tratte dalle LG e LMPG precedenti (eliminazione di CK-MB, scelta del campione più adatto al test utilizzato, non intercambiabilità dei campioni) e come nuove le indicazioni per mantenere la precisione la migliore possibile (ottimalmente <1ng/L a valori <10 ng/L) e per comunicare efficacemente con i clinici le performance del test utilizzato, i suoi limiti e l'impatto clinico possibile, costruendo insieme strategie e protocolli.

Riguardo ai marcatori che ancora oggi vengono richiesti consensualmente alla hs-cTn in Italia [17], la loro rimozione può avvenire solo con il consenso tra clinici e laboratorio. E' quindi necessaria, in generale, un'assunzione di impegno da parte delle Società Scientifiche coinvolte e, nella specifica realtà, la condivisione di un percorso che abbia i seguenti passaggi: 1) Una campagna educativa, autorizzata dall'Alta Direzione, per l'approfondimento del tema con la preparazione da parte di un Comitato interdisciplinare dei documenti scientifici e dei protocolli clinici da implementare nei Dipartimenti di Emergenza e nelle Cardiologie; 2) Una partnership informatica per la rimozione degli esami non necessari con la possibilità di generare degli avvisi di "*best practice*" e di eventuali autorizzazioni specifiche; 3) Implementazione della nuova strategia diagnostica con interventi esplicativi, quando richiesti; 4) Valutazione dell'impatto organizzativo e clinico di appropriatezza da parte di un Comitato interdisciplinare. I dati di letteratura [24,27] confermano che questa strategia ha consentito di eliminare gli esami inutili (CK-MB e mioglobina) senza intralci organizzativi e in completa sicurezza clinica.

L'abbandono dei biomarcatori inutili dovrebbe essere uno dei pilastri dell'introduzione all'uso di hs-cTn per utilizzarne al meglio le possibilità innovative [330]. Viceversa, un'implementazione non coadiuvata da una complessiva rivalutazione degli aspetti

fisiopatologici, clinici ed organizzativi del “nuovo” test, erroneamente inteso come un semplice *restyling* di uno strumento diagnostico già conosciuto, non esprime tutte le dirompenti potenzialità del biomarcatore, come è apparso anche nelle *survey* italiane [68]. In Italia, infatti, il cambio di metodologia ha indotto nella totalità dei casi un confronto con i clinici, ma solo il 55% delle strutture ha definito un nuovo protocollo di utilizzo, un terzo ha accorciato *rule in/out* a 0–3 ore e meno di un quarto ha introdotto soglie differenziate per sesso e/o per età. In sede internazionale [331], viceversa, l'introduzione di hs-cTn ha abbassato il timing delle determinazioni nel 100% dei casi, con revisione dei protocolli clinici nell'89% dei casi e utilizzo di soglie sesso-specifiche nell'83% per gli utilizzatori di hs-cTn. Le conseguenze più apprezzate sono state l'aumentata rapidità del *rule in / rule out* (74%) e il miglioramento dell'accuratezza diagnostica (37%); quelle più insidiose la gestione dell'aumento dei positivi (44%), anche se questo si è tradotto solo nel 28% dei casi in un aumento di diagnostica di approfondimento, e la resistenza della parte clinica al cambiamento (35%). Nella maggior parte delle istituzioni coinvolte è stato approntato uno specifico *team* multidisciplinare per favorire l'introduzione del nuovo test e questa politica si è associata ad esiti clinici ed organizzativi maggiormente soddisfacenti, confermando il ruolo della formazione istituzionale e scientifica nell'innovazione della Medicina.

Bibliografia

1. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS *et al.* ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina-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* 2000;36:970–1062.
2. Myocardial Infarction Redefined—A Consensus Document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. *Eur Heart J* 2000;21:1502-13.
3. Braunwald E, Morrow DA. Unstable Angina. Is it time for a requiem? *Circulation* 2013;127:2452-7.
4. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL *et al.* 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2020 doi: 10.1093/eurheartj/ehaa575
5. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H *et al.* 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2018;39:119-177 Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, White HD; Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72:2231-2264.

6. .
7. Thygesen K, Alpert JS, White HD; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007;28:2525-38.
8. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD; Writing Group on the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1581-98.
9. Amsterdam EA, [Wenger NK](#), [Brindis RG](#), [Casey DE Jr](#), [Ganiats TG](#), [Holmes DR Jr](#), et al. 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* 2014 ;64:e139-e228.
10. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37:267–315.
11. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2016) Chest pain of recent onset: assessment and diagnosis. Clinical guidance 95 (2010), updated 2016. [Internet] Disponibile alla pagina <https://www.nice.org.uk/guidance/dg15> [citato 30 aprile 2020]
12. 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 and Circulation* 25:895–951.
13. Tan JWC, Lam CSP, Kasim SS, Aw TC, Abanilla JM, Chang WT et al. Asia-Pacific consensus statement on the optimal use of high-sensitivity troponin assays in acute coronary syndromes diagnosis: focus on hs-Tn. *Heart Asia* 2017;9:81–87.
14. Tan JWC, Inonue K, AbdelWareth L, Giannitsis E, Kasim S, Shiosaki M et al. The Asia-Pacific Society of Cardiology (ASPC) Expert Committee Consensus Recommendations for assessment of suspected acute coronary syndrome using high-sensitivity cardiac troponin T in the Emergency Department. *Circ J* 2020;84:136-43.
15. Zuin G, Parato VM, Groff P, Gulizia MM, Di Lenarda A, Cassin M et al. Documento di consenso ANMCO/SIMEU: Gestione intraospedaliera dei pazienti che si presentano con dolore toracico. *G Ital Cardiol* 2016;17:416-46.
16. Cappelletti P, Galli GA, Malloggi L, Stenner E, Moretti M, Morandini M et al, a nome del GdS MM SIMeL. Stato dell'arte dei marcatori cardiaci in Italia: la III indagine del GdS MM SIMeL. *Riv Ital Med Lab* 2014;10:212-2
17. Galli GA, Malloggi L, Moretti M, Morandini M, Veneziani F, Burgio MA et al a nome del GdS MM SIPMeL. La IV indagine del GdS MM SIPMeL. I marcatori miocardici di "necrosi" in Italia. *Riv Ital Med Lab* 2018;14:87-96.
18. Collinson P, Hammerer-Lercher A, Suvisaari J, Apple F, Christenson RH, Pulkki K et al on behalf of the Working Group for Cardiac Markers, European Federation of Clinical

- Chemistry and Laboratory Medicine. How Well Do Laboratories Adhere to Recommended Clinical Guidelines for the Management of Myocardial Infarction: The CARdiac MARker Guidelines Uptake in Europe Study (CARMAGUE). *Clin Chem* 2016;62:1264-71.
19. Hachey BJ, Kontos MC, Newby LK, Christenson RH, Peacock WF, Brewer KC et al. Trends in use of biomarker protocols for the evaluation of possible myocardial infarction. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e005852.
 20. Lippi G, Mattiuzzi C, Cervellin G. Trends of popularity of cardiac biomarkers: Insights from Google Trends. *Emergency Care Journal* 2018; 14: 7769 <https://doi.org/10.4081/ecj.2018.7769>
 21. Cabana MD, Rand CS, Powe NR, Wu AW, Wilson MH, Abbound PAC, Rubin HR. Why don't physicians follow Clinical Practice Guidelines? A framework for improvement. *JAMA* 1999; 282:1458-1465.
 22. Di Pasquale G, Lombardi A, Casella G The redefinition of acute myocardial infarction. *Ital Heart J* 2004;5(Suppl 6):9S-18S.
 23. Saenger AK, Jaffe AS Requiem for a Heavyweight. The demise of creatin kinase -MB. *Circulation* 2008;118:2200-6.
 24. Alvin MD, Jaffe AS, Ziegelstein RC, Trost JC. Eliminating creatine kinase myocardial band testing in suspected acute coronary syndrome: a value-based quality improvement. *JAMA Intern Med* 2017;177:1508-12.
 25. Attacco cardiaco e Sindrome Coronarica Acuta [Internet] Disponibile alla pagina: <https://labtestsonline.it/conditions/attacco-cardiaco-e-sindrome-coronarica-acuta> [citato 11 marzo 2020].
 26. Trost J, Feldman L. Creatine Kinase-Myocardial Band for Chest Pain and Suspected Acute Coronary Syndrome. *J Hosp Med*. 2015;10:827-9.
 27. Wu AHB. Is there a continual role for serum creatine kinase and myoglobin testing in the era of high sensitivity troponin assays? *Frontiers in Laboratory Medicine* 2018;2:1-4.
 28. Choosing Wisely Italia. [Internet] Disponibile alla pagina: https://choosingwiselyitaly.org/raccomandazioni/?wpv_view_count=4110&wpv-disciplina=0&wpv-eta=0&wpv-tipologia=esami-di-laboratorio&wpv_post_search=sindrome+coronarica+acuta+&wpv_filter_submit=Filtra [citato 11 marzo 2020]
 29. Cappelletti P, Galli GA, Malloggi L, Morandini M, Manno M, Moretti M et al. Il problema dell'utilizzo di marcatori miocardici obsoleti nella Sindrome Coronarica Acuta (SCA). Poster 035. 4° Congresso Nazionale SIPMeL Catania 23-25 ottobre 2018 <https://www.sipmel.it/it/soci/documenti/114332>
 30. Malloggi L, Mazzei D, Cappelletti P, Galli GA, Morandini M, Manno M, et al. Nella Sindrome Coronarica Acuta (SCA) l'unico marcatore miocardico è la troponina (cTn): la CK-MB va dismessa! Poster 032. 5° Congresso Nazionale SIPMeL, Riva del Garda (TN) 8-10 ottobre 2019.
 31. Lippi G, Plebani M. Understanding cardiac troponin biology: all other cardiac biomarkers shall rest in peace? *J Lab Precis Med* 2019 doi:10.21037/jlpm.2019.02.03
 32. Volz K, Horowitz G, McGillicuddy D, Grossman S, Sanchez L. Should creatine kinase-MB

- index be eliminated in patients with indeterminate troponins in the ED? *Am J Emerg Med* 2012;30:1574–1576.
33. Cappelletti P, Morandini M, Moretti M, Malloggi L, Stenner E, Rubin D et al. 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* 2016;12:36-48.
 34. Rubin D, Cassin M, Morandini M, Cappelletti P, Veneziani F, Burgio MA et al. Il tempo di risposta del Laboratorio (turnaround time, TAT) per la troponina (cTn). Raccomandazione del GdS MM SIPMeL. *Riv Ital Med Lab* 2018;14:105-21.
 35. Veneziani F, Manno M, Stenner E, et al. Il problema dei falsi positivi e falsi negativi di troponina. Parte I. Revisione critica della letteratura. *Riv Ital Med Lab* 2019;2:132-9.
 36. Standard Operating Procedures for Preparing, Publishing and Revising National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines Including Review and Approval of External Society/Organization Guidelines for Endorsement and Support by AACC/NACB [Internet] Disponibile alla pagina https://www.aacc.org/-/media/Files/AACC-Academy/NACB/NACB_LMPG_SOPc_Jan_2014.pdf?la=en&hash=85391189495A4739B648DDE28F02A4BA37F2B4C2 [citato 11 marzo 2020].
 37. US Preventive Service Task Force. Grade Definitions. [Internet] Disponibile alla pagina <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Name/grade-definitions> [citato 11 marzo 2020].
 38. Katrukha IA. Human Cardiac Troponin Complex. Structure and Functions. *Biochemistry (Mosc.)* 2013;78:1447-65
 39. Apple FS, Collinson PO. Analytical characteristics of high-sensitivity cardiac troponin assays. *Clin Chem* 2012;58:54–61.
 40. Apple FS, Sandoval Y, Jaffe AS, et al. Cardiac troponin assays: guide to understanding analytical characteristics and their impact on clinical care. *Clin Chem* 2017; 63:73-81.
 41. Schmid J, Liesinger L, Birner-Gruenberger R et al. Elevated cardiac troponin T in Patients with skeletal myopathies. *J Am Col Cardiol* 2018;71:1540-9.
 42. Giannitsis E, Mueller C, Katus HA. Skeletal myopathies as a non-cardiac cause of elevations of cardiac troponin concentrations. *Diagnosis* 2019;6:189-201.
 43. Lee G, Liu S. 2015. Monoclonal antibodies against human cardiac troponin I for immunoassays II. *Monoclon Antib Immunodiagn Immunother.* 34:169–173.
 44. Kozinki M, Krintos M, Kubica J, Sypniewska G. High-sensitivity cardiac troponin assays: from improved analytical performance to enhanced risk stratification. *Cr Rev Clin Lab Sci* 2017;54:142-173.
 45. Swannenburg JCJM, Visser-Vanbrummen PJ, Dejongste MJL, Tiebosch ATHM. The content and distribution of troponin I, troponin T, myoglobin, and alpha-hydro butyric acid dehydrogenase in the human heart. *Am J Clin Pathol* 2001;115:770-7.
 46. Marjot J, Kaier TE, Martin DD, Resi SS, Copeland O, Iqbal M et al. Quantifying the release of biomarkers of myocardial necrosis from cardiac myocytes and intact myocardium. *Clin Chem* 2017;63:990-6.
 47. Apple FS. A new season for cardiac troponin assays: it's time to keep a scorecard. *Clin Chem* 2009;55:1303–06.

48. Apple FS, Jaffe AS, Collinson P, Mockel M, Ordonez-Llano J, Lindalh B et al, IFCC Task Force on Clinical Applications of Cardiac Bio- Markers. IFCC educational materials on selected analytical and clinical applications of high-sensitivity cardiac troponin assays. *Clin Biochem* 2015;48:201-3.
49. Wu AHB, Christenson RH, Greene DN, et al. Clinical Laboratory Practice Recommendations for the Use of Cardiac Troponin in Acute Coronary Syndrome: Expert Opinion from the Academy of the American Association for Clinical Chemistry and the Task Force on Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers of the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Clin Chem* 2018; 64:645-55.
50. Panteghini M. How clinical laboratories may improve their performance: the “high sensitivity” troponin paradigm. *Clin Chem* 2018; 64:56-8.
51. Mair J. High-sensitivity cardiac troponins in everyday clinical practice. *World J Cardiol* 2014;6:175-82.
52. Sherwood MW, Newby K. High-sensitivity troponin assays: evidence, indications, and reasonable use. *J Am Heart Assoc* 2014; 3:e000403.
53. Mueller C. Biomarkers and acute coronary syndromes: an update. *Eur Heart J*. 2014;35:552–6.
54. Chenevier-Gobeaux C, Bonnefoy-Cufraz E, Charpentier S, Dehoux M, Lefebvre G, Meune C et al for the SFBC,SFC, SFMU Troponins workgroup. 2015; *Arch Cardiovasc Dis*;108;132-49.
55. Hollander JE, Than M, Mueller C. State-of-the-Art Evaluation of Emergency Department Patients Presenting With Potential Acute Coronary Syndromes. *Circulation*. 2016;134:547–64.
56. Garg P, Morris P, Fazlanie AL, et al. Cardiac biomarkers of acute coronary syndrome: from history to high-sensitivity cardiac troponin. *Intern Emerg Med* 2017; 12:147-55.
57. Westermann D, Neumann JT, Sörensen NA, Blankenberg S. High-sensitivity assay for troponin in patients with cardiac disease. *Nat Rev Cardiol* 2017;14:472-83.
58. Twerenbold R, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Wildi K, Rubini Gimenez M, Badertscher P, et al. Clinical Use of High-Sensitivity Cardiac Troponin in Patients With Suspected Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:996–1012.
59. Chapman AR, Hesse K, Andrews J, Ken Lee K, Anand A, Shah ASV, et al. High-Sensitivity Cardiac Troponin I and Clinical Risk Scores in Patients With Suspected Acute Coronary Syndrome. *Circulation*. 2018;138(16):1654–65.
60. Neumann JT, Twerenbold R, Ojeda F, Sörensen NA, Chapman AR, Shah ASV et al. Application of High-Sensitivity Troponin in Suspected Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2019; 380:2529-2540
61. Kontos MC, Turlington JS. High-Sensitivity Troponins in Cardiovascular Disease. *Current Cardiology Reports* 2020;22:5.
62. White HD (2011) Pathobiology of troponin elevations: do elevations occur with myocardial ischemia as well as necrosis? *J Am Coll Cardiol* 57:2406–8.
63. Mueller M, Vafaie M, Biener M, Giannitsis E, Katus HA. Cardiac troponin T: from diagnosis of myocardial infarction to cardiovascular risk prediction. *Circ J* 2013;77:1653-61.
64. Anand A, Shah ASV, Beshiri A, Jaffe AS, Mills NL. Global adoption of high-sensitivity

- cardiac troponins and the Universal Definition of Myocardial Infarction. *Clin Chem* 2019;65:484-9.
65. Lynch KL, Wu AHB. Implementation of high-sensitivity cardiac troponin into clinical practice. *MLO-online* 2020. [Internet] Disponibile alla pagina: <https://www.mlo-online.com/continuing-education/article/21121636/implementation-of-highsensitivity-cardiac-troponin-into-clinical-practice> [citato 11 marzo 2020]
 66. Moretti M, Burgio MA, Cappelletti P, Morandini M, Veneziani F, Malloggi L et al. La troponina ad alta sensibilità in Italia. *Riv Ital Med Lab* 2018;14:97-104.
 67. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Steuer S, Stelzig C, Hartwiger S et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med* 2009;361:858-867.
 68. Keller T, Zeller T, Peetz D, Tzikas S, Roth A, Czyz E, et al. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009;361:868-877.
 69. Hamm CW, Bassand J-P, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2011;32:2999-3054.
 70. Lipinski MJ, Baker NC, Escarcega RO et al. Comparison of conventional and high-sensitivity troponin in patients with chest pain: a collaborative meta-analysis. *Am Heart J* 2025;169:6-16e6.
 71. Sandoval Y, Smith SW, Apple FS. Present and future of cardiac troponin in clinical practice: a paradigm shift to high-sensitivity assays. *Am J Med* 2016;129:354-65.
 72. Eggers KM, Jernberg T, Ljung L, Lindahl B. High-Sensitivity Cardiac Troponin-Based Strategies for the Assessment of Chest Pain Patients—A Review of Validation and Clinical Implementation Studies. *Clin Chem* 2018;64:1572-85.
 73. Than M, Herbert M, Flaws D, Cullen L, Hess E, Hollander JE et al. What is an acceptable risk of major adverse cardiac event in chest pain patients soon after discharge from the emergency department? A clinical survey. *Int J Cardiol* 2013;166:752-4.
 74. Shah ASV, Sandoval Y, Noaman A, Sexter A, Vaswani A, Smith SW, et al. Patient selection for high sensitivity cardiac troponin testing and diagnosis of myocardial infarction: prospective cohort study. *BMJ* 2017;359:j4788.
 75. Trevelyan J, Needham EWA, Smith SCH, Mattu RK. Impact of the recommendations of the redefinition of myocardial infarction on diagnosis and prognosis in an unselected United Kingdom cohort with suspected cardiac chest pain. *Am J Cardiol* 2004;93:817-21.
 76. Jannuzzi JL. What to expect when measuring high-sensitivity troponin. Practical advice for clinicians. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1665-7.
 77. Melki D, Lugnegård J, Alfredsson J, Lind S, Eggers K, Lindahl B et al. Implications of introducing high-sensitivity cardiac troponin T into clinical practice. Data from the SWEDEHEART Registry. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1655-64.
 78. Reichlin T, Twerenbold R, Reiter M, et al. Introduction of high sensitivity troponin assays: impact on myocardial infarction incidence and prognosis. *Am J Med.* 2012;125:1205-13.
 79. Shah AS, Anand A, Sandoval Y, et al. High-sensitivity cardiac troponin I at presentation in patients with suspected acute coronary syndrome: a cohort study. *Lancet.*

- 2015;386:2481-8.
80. de Lemos JA. Increasingly sensitive assays for cardiac troponin: a review. *JAMA* 2013;309:2262-9.
 81. Mumma BE, Casey SD, Dang RK, Polen HK, Kaur JC, Rodrigo J et al. Diagnostic reclassification by high-sensitivity cardiac troponin assay. *Ann Emerg Med* 2020 doi: 10.1016/j.ajem.2020.06.047
 82. Chapman AR, Adamson PD, Shah ASV, Anand A, Strachan FE, Ferry AV et al. High-sensitivity cardiac troponin and the Universal Definition of Myocardial Infarction. *Circulation* 2020;141:161-71.
 83. Sanchis J, Garcia-Blas S, Mainar L, Mollar A, Abellan L, Ventura S. High-sensitivity versus conventional troponin for management and prognosis assessment of patients with acute chest pain. *Heart* 2014;100:1591-6.
 84. Eggers KM, Lindahl B, Melki D, Jernberg T. Consequences of implementing a cardiac troponin assay with improved sensitivity at Swedish coronary care units: an analysis from the SWEDEHEART registry. *Eur Heart J* 2016;37:2417-24
 85. Chew DP, Zeitz C, Worthley M, Grantham H, Beltrame J, Arstall M et al. Randomized Comparison of High-Sensitivity Troponin Reporting in Undifferentiated Chest Pain Assessment. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2016;9:542-553
 86. Bandstein N, Ljung R, Lundbäck M, Johanson M, Holzmann MJ. Trends in admission for chest pain after introduction of high-sensitivity cardiac troponin T. *Int J Cardiol* 2017;240:1-7.
 87. Collinson P. Troponin, delta change and the evolution of cardiac biomarkers – back to the future (again). *Ann Clin Biochem* 2018;55:626-9.
 88. Cappelletti P, Rubin D. Linee Guida nell'utilizzo dei marcatori di lesione miocardica. *Riv Med Lab – JLM* 2001;2-S1:88-98.
 89. Jaffe AS. The 10 commandments of troponin, with special reference to high sensitivity assays. *Heart* 2011;97:940-6.
 90. Sara JDS, Holmes DR, Jaffe AS. Fundamental concepts of effective troponin use: important principles for Internists. *Am J Med* 2015;128:111-9.
 91. Gualandro DM, Twerenbold R, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Puelacher C, Mueller C. Biomarkers in cardiovascular medicine: towards precision medicine. *Swiss Med Wkly* 2019;149:w20125.
 92. Thygesen K, Mair J, Giannitsis E et al. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J* 2012;33:2252-7.
 93. Holander JE. Managing Troponin Testing. *Am Emerg Med* 2016;68:690-4.
 94. Hinton J, Mariathas M, Grocott MPW, Curzen N. High-sensitivity troponin measurement in critical care: flattering to deceive or “never means nothing”? *JICS* 2019 <https://doi.org/10.1177%2F1751143719870095>
 95. Devereaux PJ, Biccari BM, Sigamani A, Xavier D, Chan MTV, Srinathan SK et al. Writing Committee for the VISION Study Investigators. Association of Postoperative High-Sensitivity Troponin Levels With Myocardial Injury and 30-Day Mortality Among Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *JAMA*. 2017;317:1642-51.
 96. Puelacher C, Lurati Buse G, Seeberger D, Sazgary L, Marbot S, Lampart A et al. BASEL-PMI Investigators. Perioperative Myocardial Injury After Noncardiac Surgery:

- Incidence, Mortality, and Characterization. *Circulation*. 2018;137:1221–32.
97. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Batker HE, Hert SD et al. Authors/Task Force Members. 2014 ESC/ESA Guidelines on noncardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J*. 2014;35:2383–431.
 98. Bilimoria KY, Liu Y, Paruch JL, Zhou L, Kmieciak TE, Ko CY et al. Development and evaluation of the universal ACS NSQIP surgical risk calculator: a decision aid and informed consent tool for patients and surgeons. *J Am Coll Surg*. 2013;217:833–42.
 99. World Health Organization. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization Task Force on Standardization of Clinical Nomenclature. Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. *Circulation* 1979;59:607-9
 100. Giannitsis E, Becker M, Kurz K, Hess G, Zdunek D, Katus HA. High-sensitivity cardiac troponin T for early prediction of evolving non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with suspected acute coronary syndrome and negative troponin results on admission. *Clin Chem* 2010;56:642–50.
 101. Keller T, Zeller T, Ojeda F, Tzikas S, Lillpopp L, Sinning C et al. Serial changes in highly sensitive troponin I assay and early diagnosis of myocardial infarction. *JAMA* 2011;306: 2684-93.
 102. Mahler SA, Miller CD, Hollander JE, et al. Identifying patients for early discharge: performance of decision rules among patients with acute chest pain *Int J Cardiol* 2013;168:795-802.
 103. Bahrman P, Christ M, Bahrman A et al. 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* 2013;14:409-16.
 104. Storrow AB, Christenson RH, Nowak RM et al. 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* 2015; 48:254-9.
 105. Westwood M, van Asselt T, Ramaekers B et al. 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* 2015;19:1-234.
 106. Pickering JW, Greenslade JH, Cullen L et al. Validation of presentation and 3 h high-sensitivity troponin to rule-in and rule-out acute myocardial infarction. *Heart* 2016;102:1270-8.
 107. Wildi K, Nelles B, Twerenbold R et al. Safety and efficacy of the 0 h/3 h protocol for rapid rule out of myocardial infarction. *Am Heart J* 2016;181:16-25.
 108. Chapman AR, Anand A, Boeddinghaus J et al. Comparison of the Efficacy and Safety of Early Rule-Out Pathways for Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 2017;135:1586-96.

109. Wildi K, Boeddinghaus J, Nestelberger T et al. Comparison of fourteen rule-out strategies for acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2019;283:41-47.
110. Haller PM, Boeddinghaus J, Neumann JT, et al. Performance of the ESC 0/1-h and 0/3-h Algorithm for the Rapid Identification of Myocardial Infarction Without ST-Elevation in Patients With Diabetes. *Diabetes Care* 2020;43:460-7.
111. Reichlin T, Schindler C, Twerenbold R, et al. One-hour rule-out and rule-in of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin T. *Arch Intern Med* 2012;172:1211-18.
112. Reichlin T, Twerenbold R, Wildi K et al. 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* 2015;187:E243-52.
113. Rubini Gimenez M, Twerenbold R, Jaeger C et al. One-hour rule-in and rule-out of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin I. *Am J Med* 2015;128:861-70.e4
114. Druey S, Wildi K, Twerenbold R et al. Early rule-out and rule-in of myocardial infarction using sensitive cardiac Troponin I. *Int J Cardiol* 2015;195:163-70.
115. Jaeger C, Wildi K, Twerenbold R et al. One-hour rule-in and rule-out of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin I. *Am Heart J* 2016;171:92-102.e1-5.
116. Nestelberger T, Wildi K, Boeddinghaus J et al. Characterization of the observe zone of the ESC 2015 high-sensitivity cardiac troponin 0h/1h-algorithm for the early diagnosis of acute myocardial infarction *Int J Cardiol.* 2016;207:238-45.
117. Mokhtari A, Borna C, Gilje P et al. A 1-h Combination Algorithm Allows Fast Rule-Out and Rule-In of Major Adverse Cardiac Events. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1531-40.
118. Neumann JT, Sørensen NA, Schwemer T et al. Diagnosis of Myocardial Infarction Using a High-Sensitivity Troponin I 1-Hour Algorithm. *JAMA Cardiol* 2016;1:397-404.
119. Mueller C, Giannitsis E, Christ M et al. Multicenter Evaluation of a 0-Hour /1-Hour Algorithm in the Diagnosis of Myocardial Infarction With High-Sensitivity Cardiac Troponin T. *Ann Emerg Med* 2016;68:76-87.
120. Pickering JW, Greenslade JH, Cullen L et al. Assessment of the European Society of Cardiology 0-Hour/1-Hour Algorithm to Rule-Out and Rule-In Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 2016;134:1532-41.
121. Neumann JT, Sørensen NA, Ojeda F et al. Early diagnosis of acute myocardial infarction using high-sensitivity troponin I. *PLoS One* 2017;12:e0174288.
122. Boeddinghaus J, Nestelberger T, Twerenbold R et al. Direct Comparison of 4 Very Early Rule-Out Strategies for Acute Myocardial Infarction Using High-Sensitivity Cardiac Troponin I. *Circulation* 2017;135:1597-1611.
123. Ambavane A, Lindahl B, Giannitsis E et al. 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* 2017;12:e0187662.

124. Shiozaki M, Inoue K, Suwa S et al. 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* 2017;249:32-5.
125. Röttger E, de Vries-Spithoven S, Reitsma JB et al. Crit Safety of a 1-hour Rule-out High-sensitive Troponin T Protocol in Patients With Chest Pain at the Emergency Department. *Pathw Cardiol* 2017;16:129-34.
126. Twerenbold R, Badertscher P, Boeddinghaus J et al 0/1-Hour Triage Algorithm for Myocardial Infarction in Patients With Renal Dysfunction. *Circulation* 2018;137:436-51.
127. Pettersson A, Ljung L, Johansson C et al. Experiences of a One-hour Algorithm in Chest Pain Patients With a Non elevated Troponin T at Presentation *Crit Pathw Cardiol* 2018;17:6-12.
128. Twerenbold R, Neumann JT, Sörensen NA, et al. Prospective Validation of the 0/1-h Algorithm for Early Diagnosis of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:620–32.
129. Nowak RM, Gandolfo CM, Jacobsen G et al. 1-h Evaluation for acute myocardial infarction using the generation 5 cardiac troponin T assay. *J Am Coll Cardiol* 2018;72: 2677-9
130. Amann M, Gaiser F, Schwenk SI, et al. Evaluation of a 1-hour troponin algorithm for diagnosing myocardial infarction in high-risk patients admitted to a chest pain unit: the prospective FAST-MI cohort study. *BMJ Open* 2019;9:e032124.
131. Derek P. Chew, Kristina Lambrakis, Andrew Blyth et al A Randomized Trial of a 1-Hour Troponin T Protocol in Suspected Acute Coronary Syndromes. The Rapid Assessment of Possible Acute Coronary Syndrome in the Emergency Department With High-Sensitivity Troponin T Study (RAPID-TnT). *Circulation* 2019;140: 1543-56.
132. Twerenbold R, Costabel JP, Nestelberger T et al. Outcome of Applying the ESC 0/1-hour Algorithm in Patients With Suspected Myocardial Infarction *JACC* 2019;74:483-94.
133. Stoyanov KM, Hund H, Biener M et al. RAPID-CPU: a prospective study on implementation of the ESC 0/1-hour algorithm and safety of discharge after rule-out of myocardial infarction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2020;9:39–51.
134. Nowak RM, Christenson RH, Jacobsen G et al. Performance of Novel High-Sensitivity Cardiac Troponin I Assays for 0/1-Hour and 0/2- to 3-Hour Evaluations for Acute Myocardial Infarction: Results From the HIGH-US Study. *Annals of Emergency Medicine* 2020 DOI:<https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2019.12.008>
135. Cortés M, Haseeb S, Lambardi F, et al. The HEART score in the era of the European Society of Cardiology 0/1-hour algorithm. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2020;9:30-8.
136. Chiang CH, Chiang CH, Lee GH et al. Safety and efficacy of the European Society of Cardiology 0/1 hour algorithm for diagnosis of myocardial infarction: systematic review and meta-analysis. *Heart* 2020 doi: 10.1136/heartjnl-2019-316343.
137. Chapman AR, Mills NL. High-sensitivity cardiac troponin and the early rule out of myocardial infarction: time to action. *Heart* 2020 doi: 10.1136/hertjnl-2020-316811.

138. Than M, Cullen L, Reid CM, et al. A 2-h diagnostic protocol to assess patients with chest pain symptoms in the Asia-Pacific region (ASPECT): a prospective observational validation study. *Lancet* 2011;377:1077-84.
139. Than, M. Cullen L, Aldous S, et al. 2-hour accelerated diagnostic protocol to assess patients with chest pain symptoms using contemporary troponins as the only biomarker: the ADAPT trial. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:2091-8.
140. Cullen L, Mueller C, Parsonage WA et al. 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* 2013;62:1242-9.
141. Parsonage WA, Greenslade JH, Hammett CJ et al. Validation of an accelerated high-sensitivity troponin T assay protocol in an Australian cohort with chest pain. *Med J Aust* 2014;200:161-5.
142. Druery S, Wildi K, Twerenbold R et al. . Early rule-out and rule-in of myocardial infarction using sensitive cardiac Troponin I. *Int J Cardiol* 2015;195:163-70.
143. Eggers KM, Aldous S, Greenslade JH, Johnston N, Lindahl B, Parsonage WA, et al. Two-hour diagnostic algorithms for early assessment of patients with acute chest pain- Implications of lowering the cardiac troponin I cut-off to the 97.5th percentile. *Clin Chim Acta*. 2015.445:19-24
144. Reichlin T, Cullen L, Parsonage WA et al. Two-hour algorithm for triage toward rule-out and rule-in of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin T. *Am J Med* 2015;128:369-79.
145. Parsonage WA, Mueller C, Greenslade JH et al. Validation of NICE diagnostic guidance for rule out of myocardial infarction using high-sensitivity troponin tests. *Heart* 2016;102:1279-86.
146. Boeddinghaus J, Reichlin T, Cullen L et al. 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* 2016;62:494-504.
147. McRae AD, Innes G, Graham M et al. Comparative Evaluation of 2-Hour Rapid Diagnostic Algorithms for Acute Myocardial Infarction Using High-Sensitivity Cardiac Troponin T. *Can J Cardiol* 2017;33:1006-12.
148. Wildi K, Cullen L, Twerenbold R et al. Direct Comparison of 2 Rule-Out Strategies for Acute Myocardial Infarction: 2-h Accelerated Diagnostic Protocol vs 2-h Algorithm. *Clin Chem* 2017;63:1227-36.
149. Lindahl B, Jernberg T, Badertscher P et al. An algorithm for rule-in and rule-out of acute myocardial infarction using a novel troponin I assay. *Heart* 2017;103:125-31.
150. Wildi K, Nestelberger T, Wussler D, et al. Impact of Food and Drug Administration Regulatory Approach on the 0/2-Hour Algorithm for Rapid Triage of Suspected Myocardial Infarction. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2019;12:e005188.
151. Nestelberger T, Boeddinghaus J, Greenslade J et al. Two-Hour Algorithm for Rapid Triage of Suspected Acute Myocardial Infarction Using a High-Sensitivity Cardiac Troponin I Assay. *Clin Chem* 2019;65:1437-1447.
152. Alaour B, Liew F, Kaier T. Cardiac Troponin – Diagnostic proteins and impact on cardiovascular disease. *Am Med* 2018 doi:10.1080/07853890.2018.1530450
153. Khoshnood A, Erlandsson M, Isma N, Ydigegn T, Mokhtari A. Diagnostic accuracy

- of troponin T measured ≥ 6 h after symptom onset for ruling out myocardial infarction. *Scand Cardiovascular J* 2019 doi: 10.1080/14017431.2019.1699248.
154. Cullen LA, Mills NL. Point: the use of sex-specific cutpoints for high sensitivity cardiac troponin assays. *Clin Chem* 2017;63:261–3.
 155. Giannitsis E. Counterpoint: potential concerns regarding the use of sex-specific cutpoints for high-sensitivity troponin assays. *Clin Chem* 2017;63:264–6.
 156. Apple FS, Ler R, Murakami MM. Determination of 19 cardiac troponin I and T assay 99th percentile values from a common presumable healthy population. *Clin Chem* 2012;58:1574–81.
 157. Burgio MA, Marino G, Di Maria D. Troponina cTn-hs: una questione di genere e di età? Valutazione di limiti decisionali differenziati per genere ed età in una popolazione afferente al Dipartimento di Emergenza. *Riv Ital Med Lab* 2018;14:41-9.
 158. deFilippi CR, Herzog CA. Interpreting cardiac biomarkers in the setting of chronic kidney disease. *Clin Chem* 2017;63:59–65.
 159. Friden V, Starnberg K, Muslimovic A, Ricksten SE, Bjurman C, Forsgard N et al. Clearance of cardiac troponin T with and without kidney function. *Clin Biochem* 2017;50:468-74.
 160. Miller-Hodges E, Anand A, Shah ASV, Chapman AR, Gallacher P, Lee KK, et al. High-Sensitivity Cardiac Troponin and the Risk Stratification of Patients With Renal Impairment Presenting With Suspected Acute Coronary Syndrome. *Circulation* 2018;137:425-35.
 161. Body R, Carley S, McDowell G, et al. Rapid exclusion of acute myocardial infarction in patients with undetectable troponin using a high-sensitivity assay. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1332–9 .
 162. Rubini Giménez M, Hoeller R, Reichlin T et al. Rapid rule out of acute myocardial infarction using undetectable levels of high-sensitivity cardiac troponin. *Int J Cardiol* 2013;168:3896-901.
 163. Bandstein N, Ljung R, Johansson M, Holzmann MJ. Undetectable High-Sensitivity Cardiac Troponin T Level in the Emergency Department and Risk of Myocardial Infarction. *J Am Coll C ardiol* 2014;63:2569-78.
 164. Zhelev Z, Hyde C, Youngman E et al. 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* 2015;350:h15.
 165. Body R, Mahler S. Welcome to the real world: do the conditions of FDA approval Devalue high-sensitivity troponin? *Acad Emerg Med* 2017;24:1278–80.
 166. Body R, Burrows G, Carley S et al. Rapid exclusion of acute myocardial infarction in patients with undetectable troponin using a sensitive troponin I assay. *Ann Clin Biochem.* 2015;52:543-9.
 167. Kelly AM, Klim S. Does undetectable troponin I at presentation using a contemporary sensitive assay rule out myocardial infarction? A cohort study. *Emerg Med J* 2015;32:760-3.
 168. Shah AS, Anand A, Sandoval Y, et al. High-sensitivity cardiac troponin I at presentation in patients with suspected acute coronary syndrome: a cohort study.

- Lancet. 2015;386:2481-8.
169. Carlton EW, Khattab A, Greaves K. 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* 2015;66:635-45.e1.
 170. Carlton EW, Cullen L, Than M, Gamble J, Khattab A, Greaves K. A novel diagnostic protocol to identify patients suitable for discharge after a single high-sensitivity troponin. *Heart* 2015;101:1041-6.
 171. Chenevier-Gobeaux C, Meune C, Lefevre G et al. 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* 2016;49:1113-7.
 172. Neumann JT, Sørensen NA, Ojeda F et al. Immediate Rule-Out of Acute Myocardial Infarction Using Electrocardiogram and Baseline High-Sensitivity Troponin I. *Clin Chem* 2017;63:394-402.
 173. Shortt C, Xie F, Whitlock R, Ma J et al.. 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. *Clin Chem* 2017;63:593-602.
 174. McRae AD, Innes G, Graham M et al. 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* 2017;24:1267-77.
 175. Pickering JW, Than MP, Cullen L et al.. 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* 2017;166:715-24
 176. Marjot J, Kaier TE, Henderson K et al. 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* 2017;1:2048872617746850.
 177. Daltlow MD, Gray KM, Watts A, Diercks DB, Mumma BE. Troponin limit of detection plus cardiac risk stratification scores to rule out acute myocardial infarction and 30-day major adverse cardiac events in ED patients. *Crit Pathw Cardiol* 2017;16:142-6.
 178. Peacock WF, Baumann BM, Bruton D et al. Efficacy of High-Sensitivity Troponin T in Identifying Very-Low-Risk Patients With Possible Acute Coronary Syndrome. *JAMA Cardiol* 2018 doi: 10.1001/jamacardio.2017.4625.
 179. Brichko L, Schneider HG, Chan W et al. Rapid and safe discharge from the emergency department: A single troponin to exclude acute myocardial infarction. *Emerg Med Australas* 2018 doi: 10.1111/1742-6723.12919.
 180. Greenslade J, Cho E, Van Hise C, Hawkins T et al. Evaluating Rapid Rule-out of Acute Myocardial Infarction by Use of a High-Sensitivity Cardiac Troponin I Assay at Presentation. *Clin Chem* 2018;64:820-9.
 181. Body R, Twerenbold R, Austin C, Boeddinghaus J, Almahali M, Nestelberger T et al. Diagnostic accuracy of high sensitivity cardiac troponin assay with a single serum test in the Emergency Department. *Clin Chem* 2019;65:1006-14.

182. Arslan M, Dedic A, Boersma E, Dubois EA. Serial high-sensitivity cardiac troponin T measurements to rule out acute myocardial infarction and a single high baseline measurement for swift rule-in: A systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2020;9:14-22.
183. Body R, Morris N, Collinson P. Single Test Rule-Out of Acute Myocardial Infarction Using the Limit of Detection of a New High-Sensitivity Troponin I Assay. *Clin Biochem* 2020;78:4-9.
184. Carlton EW, Ingram J, Taylor H, Glynn J, Kandiyali S, Campbell S et al. Limit of detection of troponin discharge strategy versus usual care: randomized controlled trial. *Heart* 2020 doi 10.1136/heartjnl-2020-316692.
185. Alley W, Mahler SA. Clinical decision aids for chest pain in the emergency department: identifying low-risk patients. *Open Access Emergency Medicine* 2015;7:85-92.
186. Chapman AR, Hesse K, Andrews J, et al. High-Sensitivity Cardiac Troponin I and Clinical Risk Scores in Patients With Suspected Acute Coronary Syndrome. *Circulation*. 2018;138:1654-65.
187. Than M, Pickering JW, Sandoval Y, Shah ASV, Tsanas A, Apple FS et al. Machine learning to predict the likelihood of acute myocardial infarction. *Circulation* 2019;140:899-909.
188. Pickering JW, Flaws D, Smith SW, Greenslade J, Cullen L, Parsonage W, et al. A risk assessment score and initial high-sensitivity troponin combine to identify low risk of acute myocardial infarction in the emergency department. *Acad Emerg Med* 2018;25:434 – 43.
189. Willems MN, van de Wijngaart DJ, Bergman H, Adiyaman A, Telting D, Willems FF. Addition of heart score to high-sensitivity troponin T versus conventional troponin T in risk stratification of patients with chest pain at the coronary emergency rooms. *Neth Heart J*. 2014;22:552-6.
190. Greenslade JH, Nayer R, Parsonage W, et al. Validating the Manchester Acute Coronary Syndromes (MACS) and Troponin-only Manchester Acute Coronary Syndromes (T-MACS) rules for the prediction of acute myocardial infarction in patients presenting to the emergency department with chest pain. *Emerg Med J*. 2017 Aug;34(8):517e523.
191. Van Den Berg P, Burrows G, Lewis P, Carley S, Body R. Validation of the (Troponin-only) manchester acute coronary syndromes decision aid with a contemporary cardiac troponin I assay. *Am J Emerg Med*. 2017 doi: 10.1016/j.ajem.2017.09.032
192. Ljung L, Lindahl B, Eggers KM, Frick M, Linder R, Martinson A, et al. A rapid rule-out strategy based on high sensitive troponin and HEART score implemented in clinical routine is safe and reduces admission to hospital. *Eur Heart J* 2019;38 Suppl:454.
193. McCord J, Cabrera R, Lindahl B, et al. Prognostic Utility of a Modified HEART Score in Chest Pain Patients in the Emergency Department. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2017;10(2):e003101.

194. Morawiec B, Przywara-Chowaniec B, Muzyk P, et al. Combined Use of High-Sensitive Cardiac Troponin, Copeptin, and the Modified HEART Score for Rapid Evaluation of Chest Pain Patients. *Dis Markers*. 2018;2018:9136971.
195. Mahler SA, Stopyra JP, Apple FS, Riley RF, Russell GB, Hiestand BC, et al. Use of the HEART pathway with high sensitivity cardiac troponins: a secondary analysis. *Clin Biochem* 2017;50:401-7.
196. Body R, Carlton E, Sperrin M, et al. Troponin-only Manchester Acute Coronary Syndromes (T-MACS) decision aid: single biomarker re-derivation and external validation in three cohorts. *Emerg Med J*. 2016 Aug 26. emermed-2016e205983.
197. Pope JH, Aufderheide TP, Ruthazer R, et al. Missed diagnoses of acute cardiac ischemia in the emergency department. *N Engl J Med*. 2000;342(16):1163-1170.
198. Kline JA, Johnson CL, Pollack CV Jr, et al. Pretest probability assessment derived from attribute matching. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2005;5:26.
199. Chenevier-Gobeaux C, Meune C, Freund Y, et al. Influence of age and renal function on high-sensitivity cardiac troponin T diagnostic accuracy for the diagnosis of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2013;111:1701-7.
200. Goorden SMI, van Engelen RA, Wong LSM, et al. A novel troponin I rule-out value below the upper reference limit for acute myocardial infarction. *Heart* 2016; 102: 1721-7.
201. Mueller-Hennessen M, Mueller C, Giannitsis E et al.. 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* 2017;63:542-51.
202. Mullins KE, Christenson RH. Optimal detection of Acute Myocardial Injury and Infarction with cardiac troponin: beyond the 99th percentile, into the high-sensitivity era. *Curr Cardiol Rep* 2020;22:101-11. <https://doi.org/10.1007/s11886-020-01350-w>
203. Boeddinghaus J, Twerenbold R, Nestelberger T, et al. Clinical validation of a novel high-sensitivity cardiac troponin I assay for early diagnosis of acute myocardial infarction. *Clin Chem* 2018;64:1347-60.
204. Danese E, Montagnana M. An historical approach to the diagnostic biomarkers of acute coronary syndrome. *Ann Transl Med* 2016;4:194-205.
205. Yun DD, Alpert JS. Acute Coronary syndromes. *Cardiology* 1997;88:223-37.
206. el Allaf M, Chapelle JP, el Allaf D, Adam A, Faymonville ME, Laurent P et al. Differentiating muscle damage from myocardial injury by means of the serum creatine kinase (CK) isoenzyme MB mass measurement/total CK activity ratio. *Clin Chem* 1986;32:291-5
207. Katus HA; Remppis A, Neumann FJ, Scheffold T, Diederich KW, Vinar G et al. Diagnostic efficiency of troponin T measurement in Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 1991;83:912-12.
208. Wiens EJ, Arbour J, Thompson K, Seifer CM. Routine creatine kinase testing does not provide clinical utility in the emergency department for diagnosis of acute coronary syndromes. *BMC Emerg Med*. 2019;19:37 doi: 10.1186/s12873-019-0251-4.

209. Jørgensen PJ, Hørder M, Selmer J, H E Bøtker. Analytical evaluation of a sensitive enzyme immunoassay for the determinations of creatine kinase isoenzyme MB. *Clin Chem* 1990;36:1502-5.
210. Eisenberg PR , Shaw D, Schaab C, Jaffe AS. Concordance of creatine kinase-MB activity and mass. *Clin Chem*. 1989;35:440-3.
211. Marwah SA, Shah H, Chauhan K, Trivedi A, Haridas N. Comparison of mass versus activity of creatine kinase MB and its utility in the early diagnosis of re-infarction *Indian J Clin Biochem* 2013;29:161-6.
212. Apple F , Preese L, Bennett R, Fredrickson A. Clinical and analytical evaluation of two immunoassays for direct measurement of creatine kinase MB with monoclonal anti-CK-MB antibodies. *Clin Chem*. 1988;34:2364-7.
213. Murthy VV, Karmen A. Activity concentration and mass concentration (monoclonal antibody immunoenzymometric method) compared for creatine kinase MB isoenzyme in serum. *Clin Chem*. 1986;32:1956-9.
214. Seo H , Miyazaki S, Furuno T, Nonogi H, Haze K, Hiramori K. Creatine kinase-MB protein mass is a better indicator for the assessment of acute myocardial infarction in the lower range of creatine kinase level. *Jpn Heart J*. 1993 Nov;34(6):717-27.
215. Van Blerk M , Maes V, Huyghens L, Derde MP, Meert R, Gorus FK. Analytical and clinical evaluation of creatine kinase MB mass assay by IMx: comparison with MB isoenzyme activity and serum myoglobin for early diagnosis of myocardial infarction. *Clin Chem*. 1992;38:2380-6.
216. Delanghe JR, De Mol AM, De Buyzere ML, De Scheerder IK, Wieme RJ. Mass concentration and activity concentration of creatine kinase isoenzyme MB compared in serum after acute myocardial infarction. *Clin Chem* 1990;36:149-153.
217. Tsung SH. Several conditions causing elevation of serum CK-BB. *Am J Clin Pathol* 1981; 75:711-5.
218. Roberts R, Kleiman N. Earlier diagnosis and treatment of acute myocardial infarction necessitates the need for a "new diagnostic mind-set." *Circulation* 1994; 89:872-81.
219. Christenson RH, Vaidya H, Landt Y, Bauer RS, Green SF, Apple FA et al. Standardization of creatine kinase-MB (CK-MB) mass assays: the use of recombinant CK-MB as a reference material. *Clin Chem*. 1999;45:1414-23.
220. Wolf PL, Lott JA, Nitti GJ, Booksteiner R. Changes in serum enzymes, lactate, and haptoglobin following acute physical stress in international-class athletes. *Clin Biochem* 1987;20:73-7.
221. Aydin S, Ugur K, Aydin S, Sahin I, Yardim M. Biomarkers in acute myocardial infarction: current perspectives. *Vasc Health Risk Manag* 2019;15:1-10.
222. Jaffe AS, Ritter C, Meltzer V, Harter H, Roberts R. Unmasking artifactual increases in creatine kinase isoenzymes in patients with renal failure. *J Clin Lab Med*. 1984;104:193-202.
223. Adams III JE, Bodor GS, Davila-Roman VG, et al. Cardiac troponin I. A marker with high specificity for cardiac injury. *Circulation* 1993;88:101-6.
224. Schmid J, Liesinger L, Birner-Gruenberger R et al. Elevated cardiac troponin T in Patients with skeletal myopathies. *J Am Col Cardiol* 2018;71:1540-9.

225. Katus HA, Rwmppis A, Looser RS et al. Enzyme-linked immunoassay of cardiac troponin T for the detection of acute myocardial infarction inpatients. *J Mol Cell Cardiol* 1989;21:1349-53.
226. Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH, Granger CB, Katus HA, Hamm CW *et al.* Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. *N Engl J Med* 1996;335:1333-41.
227. Plebani M, Zaninotto M. Diagnostic strategies using myoglobin measurement in myocardial infarction. *Clin Chim Acta* 1998;272:69-77.
228. de Winter RJ, Koster RW, Sturk A, et al. Value of myoglobin, troponin T, and CK-MB mass in ruling out an acute myocardial infarction in the emergency room. *Circulation* 1995;92:3401-7.
229. Grenadier E, Keidar S, Kahana L, et al. The roles of serum myoglobin, total CPK, and CK-MB isoenzyme in the acute phase of myocardial infarction. *Am Heart J* 1983;105:408-16.
230. Wu AHB, Apple FS, Gibler WB, Jesse RL, Warshaw MM, Valdes R, Jr. National Academy of Clinical Biochemistry Standard of Laboratory Practice: Recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases. *Clin Chem* 1999;45:1104-21.
231. Panteghini M, Apple FS, Christenson RH, Dati F, Mair J, Wu AHB. Use of biochemical markers in acute coronary syndromes. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37:687-93.
232. Eggers KM, Oldgren J, Nordenskjold A, et al. Diagnostic value of serial measurement of cardiac markers in patients with chest pain: limited value of adding myoglobin to troponin I for exclusion of myocardial infarction. *Am Heart J* 2004;148:574-81.
233. Kavsak PA, MacRae AR, Newman AM, et al. Effects of contemporary troponin assay sensitivity on the utility of the early markers myoglobin and CKMB isoforms in evaluating patients with possible acute myocardial infarction. *Clin Chim Acta* 2007;380:213-6.
234. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE et al. 2011 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACC/AHA 2007 Guidelines for the management of patients with Unstable Angina / Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:e215-367.
235. Reichlin T, Hochholzer W, Stelzig C, et al. Incremental value of copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:60-8.
236. Keller T, Tzikas S, Zeller T, et al. Copeptin improves early diagnosis of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2096-106.
237. Staub D, Morgenthaler NG, Buser C, Breidhardt T, Potocki M, Noveanu M, Reichlin T, Bergmann A, Mueller C. Use of copeptin in the detection of myocardial ischemia. *Clinica Chimica Acta* 2009;399:69-73.
238. Eggers KM, Venge P, Lindahl B. High-sensitive cardiac troponin T outperforms novel diagnostic biomarkers in patients with acute chest pain. *Clin Chim Acta* 2012;413:1135-40.

239. Potocki M, Reichlin T, Thalmann S, Zellweger C, Twerenbold R, Reiter M et al. Diagnostic and prognostic impact of copeptin and high-sensitivity cardiac troponin T in patients with pre-existing coronary artery disease and suspected acute myocardial infarction. *Heart* 2012;98:558-65.
240. Chenevier-Gobeaux C, Sebbane M, Meune C, Lefebvre S, Dupuy A-M, Lefebvre G et al. Is high-sensitivity troponin, alone or in combination with copeptin, sensitive enough for ruling out NSTEMI in very early presenters at admission? A post hoc analysis performed in emergency departments. *BMJ Open* 2019;9:e023994.
241. Giannitsis E, Clifford P, Slagman A, Ruedelstein R, Liebetrau C, Hamm C et al. Multicentre cross-sectional observational registry to monitor the safety of early discharge after rule-out of acute myocardial infarction by copeptin and troponin: the Pro-Core registry. *BMJ Open* 2019;9:e028311.
242. Piano Nazionale Esiti 2018. Internet. Pagina disponibile a <https://pne.agenas.it/main/doc/introduzione.pdf>. Citato il 20 agosto 2020
243. Greco C, Bovenzi FM, Berti S, Abrignani M, Bedogni F, Ceravolo R et al. Documento ANMCO/GICR-IACPR/GISE. L'organizzazione dell'assistenza nella fase post-acuta delle sindromi coronariche. *G Ital Cardiol* 2014;15(1 Suppl 1):3S-27S.
244. Armstrong P, Fu Y, Chang W et al. Acute coronary syndromes in the GUSTO-IIb trial: prognostic insight and impact of recurrent ischemia. *Circulation* 1998;98:1860-8.
245. Killip T, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit: a two-year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 1967;20:457-64.
246. The Multicenter Postinfarction Research Group. Risk stratification and survival after Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 1983;309:331-6.
247. Greco C, Luongo R. Sindrome coronariche acute: identificare l'alto rischio attraverso una corretta stratificazione prognostica. Perché e come. *G Ital Cardiol* 2006;7 (Suppl 1-4):7S-12S.
248. Waters DD, Arsenault BJ. Predicting prognosis in Acute Coronary Syndromes: makeover time for TIMI and Grace? *Can J Cardiol* 2016;32:1290-3.
249. Johansson S, Rosengren A, Young K, Jennings E. Mortality and morbidity trends after the first year in survivors of acute myocardial infarction: a systematic review. *BMC Cardiovascular Disorders* 2017;17:53 DOI 10.1186/s12872-017-0482-9
250. Antman EM, Cohen M, Bernink PJLM, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI. A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000;284:835-42.
251. Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, et al. TIMI risk score for ST elevation myocardial infarction: a convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation. *Circulation* 2000;102:2031-7.
252. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Int Med* 2003;163:2345-53.
253. Alley W, Mahler SA. Clinical decision aids for chest pain in the emergency department: identifying low-risk patients. *Open Access Emergency Medicine* 2015;7:85-92.

254. Wamala H, Aggarwall L, Bernard A, Scott IA. Comparison of nine coronary risk scores in evaluating patients presenting to hospital with undifferentiated chest pain. *Int J Gen Med* 2018;11:473-81
255. Sobel BE, Bresnan GF, Shell WE, Yoder RD. Estimation of infarct size in man and its relation to prognosis. *Circulation* 1972;46:640-8
256. White RD, Grande P, Califf L, Palmeri ST, Califf RM, Wagner GS. Diagnostic and prognostic significance of minimally elevated creatine kinase-MB in suspected acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1985;55:1478-84.
257. Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, Jorgensen P, Peheim E, Ljungdahl L, et al. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *N Engl J Med* 1992;327:146-50.
258. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO) IIA Investigators. Randomized trial of intravenous heparin versus recombinant hirudin for acute coronary syndromes. *Circulation* 1994;90:1631-7.
259. The TIMI-III Investigators. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the TIMI III trial. *Circulation* 1994;89: 1545-56.
260. Halim SA, Newby LK, Ohman EM. Biomarkers in Cardiovascular Clinical Trials: Past, Present, Future. *Clin Chem* 2012;58:45-53.
261. Yan AT, Yan RT, Tan M, Cow C-M, Fitchett D, Stanton E et al. Troponin is more useful than creatine kinase in predicting one-year mortality among acute coronary syndrome patients. *Eur Heart J* 2004;25:2006-12.
262. Ottani F, Galvani M, Niclini FA, Ferrini D, Pozzati A, Di Pasquale G et al. Elevated cardiac troponin levels predict the risk of adverse outcome in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2000;140:917-27.
263. Heidenreich PA, Alloggiamento T, Melsop K, McDonald KM, Go AS, Hlatky M. The prognostic value of troponin in patients with non-ST elevation Acute Coronary Syndromes: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:478-85.
264. Newby LK, Roe MT, Chen AY, Ohman EM, Christenson RH, Pollack CV Jr et al. Frequency and clinical implications of discordant creatine kinase-MB and troponin measurements in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:312-8.
265. Goodman SG, Steg PG, Eagle KA et al. The diagnostic and prognostic impact of the redefinition of acute myocardial infarction: lessons from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am Heart J* 2006;151:654-60.
266. Bonaca M, Scirica B, Sabatine M, et al. Prospective evaluation of the prognostic implications of improved assay performance with a sensitive assay for cardiac troponin I. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2118-24.
267. Mueller M, Vafaje M, Biener M, Giannitsis E, Katus HA. Cardiac troponin T: from diagnosis of myocardial infarction to cardiovascular risk prediction. *Circ J* 2013;77:1653-61.
268. Sørensen NA, Ludwig S, Makarova N, Neumann JT, Lehmacher J, Hartikainen TS et al. Prognostic value of a novel and established high-sensitivity troponin I assay in

- patients presenting with suspected myocardial infarction. *Biomolecules* 2019;9:469-80.
269. Chatterjee S, Kim J, Dahhan A, Choudhary G, Sharma S, Wu W-C. Use of high-sensitivity troponin assays predict mortality in patients with normal conventional troponin assays on admission – insights from a meta-analysis. *Clin Cardiol* 2013;36:649-53.
 270. Ndrepepa G, Kufner S, Hoyos M, Harada Y, Xhepa E, Hieber J et al. High-sensitivity cardiac troponin T and prognosis in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Cardiol* 2018;72:220-6.
 271. Kibe O, Nilsson NJ. Observation on the diagnostic and prognostic value of some enzyme tests in myocardial infarction. *Acta Med Scand* 1967;182:597-610.
 272. Roberts R, Henry PD, Sobel BE. An improved basis for enzymatic estimation of infarct size. *Circulation* 1975;52:743-54.
 273. Roberts R, Henry PD, Sobel BE. An improved basis for enzymatic estimation of infarct size. *Circulation* 1975;52:743-54.
 274. Hackel DB, Reimer KA, Ideker RE, Mikat EM, Hartwell TD, Parker CB et al. Comparison of enzymatic and anatomic estimates of myocardial infarct size in man. *Circulation* 1984;70:824-35.
 275. Smith JL, Ambos HD, Gold HK, et al. Enzymatic estimation of myocardial infarct size when early creatine kinase values are not available. *Am J Cardiol* 1983;51:1294–300.
 276. Dissmann R, Linderer T, Schroder R: Estimation of enzymatic infarct size: direct comparison of the marker enzymes creatine kinase and alpha-hydroxybutyrate dehydrogenase. *Am Heart J* 1998; 135: 1–9.
 277. Hedström E, Anström-Olsson K, Ohlin H, Frogner F, Carlsson M, Billgreent T et al. Peak CKMB and cTnT accurately estimates myocardial infarct size after reperfusion. *Scand Cardiovasc J* 2007;41:44-50.
 278. Gibson RJ, Valeti US, Araoz PA, Jaffe AS. The quantification of infarct size. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1533-42.
 279. Panteghini M, Cuccia C, Bonetti G, Giubbini R, Pagani F, Bonini E. Single-point cardiac troponin T at coronary care unit discharge after myocardial infarction correlates with infarct size and ejection fraction. *Clin Chem.* 2002;48:1432–6.
 280. Licka M, Zimmermann R, Zehelein J, Dengler T, Katus H, Kübler W. Troponin T concentrations 72 hours after myocardial infarction as a serological estimate of infarct size. *Heart.* 2002;87:520–524.
 281. Hallén J. Troponin for the estimation of infarct size: what have we learned? *Cardiology* 2012;121:204-12.
 282. Giannitsis E, Steen H, Kurz K, et al. Cardiac magnetic resonance imaging study for quantification of infarct size comparing directly serial versus single time-point measurements of cardiac troponin T. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:307–14.
 283. Younger JF, Plein S, Barth J, et al. Troponin-I concentration 72 h after myocardial infarction correlates with infarct size and presence of microvascular obstruction. *Heart* 2007;93:1547–51.

284. Hoff J, Wehner W, Nambi V. Troponin in cardiovascular disease prevention: update and future direction. *Curr Atheroscler Rep* 2016;18:12-21.
285. Boden H., Ahmed T.A., Velders M.A., and al. Peak and fixed-time high-sensitive troponin for prediction of infarct size, impaired left ventricular function, and adverse outcomes in patients with first ST-segment elevation myocardial infarction receiving percutaneous coronary intervention *Am J Cardiol* 2013;111:1387-93.
286. Conde D., Costabel J.P., Campos R., Trivi M. High-sensitive troponin T levels and complex coronary lesions *Am J Emerg Med* 2013; 31:1141.
287. Conde D., Elissamburu P., Lalor N., Rodriguez L. Fourth-generation troponin I and infarct size in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Am J Emerg Med* 2014;32:467.
288. Eisenberg PR, Lee RG, Biello DR, Geltman EM, Jaffe AS. Chest pain after nontransmural infarction: the absence of remediable coronary vasospasm. *Am Heart J* 1985;110:515-21.
289. Marmor A, Sobel BE, Roberts R. Factors presaging early recurrent myocardial infarction (“extension”). *Am J Cardiol* 1981;48:603–10.
290. Morrison J, Coromilas J, Munsey D, Robbins M, Zema M, Chiaramida S, et al. Correlation of radionuclide estimates of myocardial infarction size and release of creatine kinase-MB in man. *Circulation* 1980;62:277–87.
291. Apple FS, Murakami MM. Cardiac troponin and creatine kinase MB monitoring during in-hospital myocardial reinfarction. *Clin Chem* 2005;51:460–3.
292. Apple FS, Falahati A, Paulsen PR, Miller EA, Sharky SW. Improved detection of minor ischemic myocardial injury with measurement of serum cardiac troponin I. *Clin Chem* 1997;43:2047–51.
293. Bodor GS, Porter S, Landt Y, Ladenson JH. Development of monoclonal antibodies for an assay of cardiac troponin-I and preliminary results in suspected cases of myocardial infarction. *Clin Chem* 1992;38:2203–14.
294. Sandoval Y, Apple FS. The global need to define normality: the 99th percentile value of cardiac troponin. *Clin Chem* 2014;60:455–62.
295. Darbar D, Davidson NC, Gillespie N, Choy AM, Lang CC, Shyr Y, et al. Diagnostic value of B-type natriuretic peptide concentrations in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996; 78: 284-7.
296. Mayr A, Mair J, Schocke M, Klug G, Pedarnig K, Haubner BJ, et al. Predictive value of NT-pro BNP after acute myocardial infarction: relation with acute and chronic infarct size and myocardial function. *Int J Cardiol.* 2011;147:118–23.
297. de Lemos J A, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001; 345: 1014-21.
298. James SK, Lindahl B, Siegbahn A, Stridsberg M, Venge P, Armstrong P, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. *Circulation.* 2003;108:275–81.

299. Widera C, Pencina MJ, Bobadilla M, Reimann I, Guba-Quint A, Marquardt I, et al. Incremental prognostic value of biomarkers beyond the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) score and high-sensitivity cardiac troponin T in non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Clin Chem*. 2013;59:1497–505.
300. Dong SY, Dong MS, Chen ZH, Sun J, Yang X, Zeng Q. Dynamic use of B-type natriuretic peptide-guided acute coronary syndrome therapy. *Am J Med Sci*. 2014;348:283–7.
301. Emdin M, Clerico A, Clemenza F, Galvani M, Latini R, Masson S et al. Raccomandazioni sull'impiego clinico dei peptidinatriuretici cardiaci. *Ital Heart J Suppl* 2005;6:308-25.
302. Heeschen C, Hamm CW, Mitrovic V, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels for dynamic risk stratification of patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2004;110:3206–12.
303. Morrow DA, de Lemos JA, Sabatine MS, et al. Evaluation of B-type natriuretic peptide for risk assessment in unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: B-type natriuretic peptide and prognosis in TACTICS-TIMI 18. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1264–72.
304. James SK, Lindback J, Tilly J, et al. Troponin-T and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide predict mortality benefit from coronary revascularization in acute coronary syndromes: a GUSTO-IV substudy. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1146–54.
305. Rahlm K, Banning AP, Cheng AS, Pegg TJ, Karamitsos TD, Chandon KM et al. Prognostic value of coronary revascularization-related myocardial injury: a cardiac magnetic resonance imaging study. *Heart* 2009;95:1937-43.
306. Thygesen K, Jaffe AS. The prognostic impact of periprocedural myocardial infarction and injury. *European Heart Journal* 2018;39:1110–12.
307. Jaffe AS, Apple FS, Lindahl B, Mueller C, Katus HA. Why all the struggle about CK-MB and PCI. *Eur Heart J* 2012;33:1046-8.
308. Tricoci P, Leonardi S, Withe J, White HD, Armstrong PW, Montalescot G et al. Cardiac Troponin After Percutaneous Coronary Intervention and 1-Year Mortality in Non ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome Using Systematic Evaluation of Biomarker Trends. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:242-51.
309. Prasad A, Gersh BJ, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, Ohman EM et al. Prognostic significance of periprocedural versus spontaneously occurring myocardial infarction after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndromes: an analysis from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:477-86.
310. Zanchin T, Räber L, Koskinas KC, Piccolo R, Jüni P, Pilgrim T et al. Preprocedural high-sensitivity cardiac troponin T and clinical outcomes in patients with syable artery disease undergoing elective percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovas Inter* 2016;9:e003202.
311. Ndrepepa G, Colleran R, Braun S, Xhepa E, Hieber J, Cassese S et al. Comparative prognostic value of postprocedural creatine kinase myocardial band and high-sensitivity troponin T in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction

- undergoing percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv* 2018;91:215-23.
312. Gahl B, Göber V, Odutayo A, Tevaeeri Stahel HT, da Costa BR et al. Prognostic value of early postoperative troponin T in patients undergoing Coronary Artery Bypass Grafting. *J Am Heart Assoc* 2018;t:e007743.
 313. Thielmann M, Sharma V, Al-Attar N, Bulluck H, Bisleri G, Bunge JJH et al. ESC Joint Working Groups on Cardiovascular Surgery and the Cellular Biology of the Heart Position Paper: peri-operative myocardial injury and infarction in patient undergoing Coronary Artery Bypass Graft. *Eur Heart J* 2017;38:2392-2411.
 314. Zeitouni M, Silvain J, Guedeney P, Kerneis M, Yan Y, Overtchouk P et al. Periprocedural myocardial infarction and injury in elective coronary stenting. *Eur Heart J* 2018;39:1100-9.
 315. Gaze DC. Rapid Cardiovascular Diagnostics. In Saxena SK Ed. Proof and concepts in rapid diagnostic tests and technologies. Rijeka (HR):InTech Publishing; 2016. Pp17-33.
 316. Razzouk L, Fusaro M, Esquitin R. Novel biomarkers for risk stratification and identification of life-threatening cardiovascular disease: troponin and beyond. *Curr Cardiol Rev* 2012;8:109-15.
 317. Navickas R, Gal D, Laucevicius A, Taparauskaite A, Zdonyte M, Holvoet P. Identifying circulating microRNAs as biomarkers of cardiovascular disease: a systematic review- *Cardiovasc Res* 2016;111:322-37.
 318. Mitchell AM, Brown MD, Menown IBA, Kline JA. Novel protein markers of acute coronary syndrome complications in low-risk outpatients: a systematic review of potential use in the Emergency Department. *Clin Chem* 2005;15:2005-12.
 319. Lippi G. Biomarkers of myocardial ischemia in the emergency room: cardiospecific troponin and beyond. *Eur J Inter Med* 2013;24:97-9.
 320. Goodacre S, Thokala P, Carroll C, Stevens JNV, Leavies J, Al Khalaf M et al. Systematic review, meta-analysis and economic modeling of diagnostic strategies for suspected Acute Coronary Syndrome. *Health Technology Assessment* 2013;17:1-188.
 321. Abadie JM, Blassingame CL, Bankson DD. Albumin cobalt binding assay to rule out acute coronary syndrome. *Ann Clin Lab Sci* 2005;35:66-72.
 322. Oran I, Oran B. Ischemia-Modified Albumin as a marker of Acute Coronary Syndrome: the case for revising the concept of “N-terminal modification” to “Fatty Acid occupation” of albumin. *Dis Markers* 2017;2017:5692583.
 323. Bank IE, Dekker MS, Hoess AW, Zuithoff NP, Verheggen PW, de Very EA et al. Suspected acute coronary syndrome in the emergency room: limited added value of heart type fatty acid binding protein point of care or ELISA tests: the FAME-ER (Fatty Acid binding protein in Myocardial infarction in the Emergency Room) study. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2016;5:364-74.
 324. Giannitsis E, Katus HA. Biomarkers in acute coronary syndrome. In Tubaro M, Vranckx P, Prince S, Vrints C. *The ESC Textbook of Intensive and Acute Cardiovascular Care (second edition)*. Oxford; Oxford University Press:2015.
 325. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, Gibson CM, Murphy SA et al. Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation Acute Coronary

- Syndromes. Simultaneous assessment of Troponin I, C-Reactive Protein, and B-Type Natriuretic Peptide. *Circulation* 2002;105:1760-3.
326. Cameron SJ, Sokoll LJ, Laterza OF, Shah S, Green GB. A multi marker approach for the prediction of adverse events in patients with acute coronary syndromes. *Chim Clin Acta* 2007;376:168-73.
327. Twerenbold R, Boeddinghaus J, Mueller C. Update on high-sensitivity cardiac troponin in patients with suspected myocardial infarction. *Eur Heart J Suppl* 2018;20 (Supplement G):G2-10.
328. Korley FK, Jaffe AS. Preparing the United States for high-sensitivity cardiac troponin assays. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1753-8.
329. Sandoval Y, Thygesen K. Myocardial Infarction Type 2 and Myocardial Injury. *Clin Chem* 2017;63:101-7.
330. Jannuzzi JL, Mahler SA, Christenson RH, Rymers J, Newby LK, Body R et al. Recommendations for Institutions transitioning to high-sensitivity troponin testing. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:1059-77.
331. Howell SJ, Amsterdam EA, Mumma BE, Lopez JE, Tran NK. Implementation of high-sensitivity cardiac troponin: challenges from the international experience. *Crit Pathw Cardiol* 2018;17:173-8.

APPENDICE I

Abbreviazioni

AACC: *American Association for Clinical Chemistry*

ACC: *American College of Cardiology*

ACS: *Acute Myocardial Syndrome*

ADP: *accelerated diagnostic protocol*

AHA: *American Heart Association*

AHF: *acute heart failure*

AKI: *acute kidney disease*

AMI: *Acute Myocardial Infarction*

ANMCO: *Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri*

ANP: *Atrial Natriuretic Peptide*

APACE: *Advantageous Predictors of Acute Coronary Syndromes Evaluation*

ASPECT: *Asia-Pacific Evaluation of Chest Pain Trial*

APSC: *Asia-Pacific Society of Cardiology*

AST: *aspartato aminotransferasi*

BNP: *Brain Natriuretic Peptide*

CABG: *coronary artery bypass grafting*

CAD: *coronary artery disease*

CD40L: *CD40 ligand*

CHF: *chronic heart failure*

CK: *creatinfosfochinasi*

CKD: *Chronic Kidney Disease*

CK-MB: *isoenzima con subunità Be M della creatinfosfochinasi*

CK-MBa: *CK-MB determinata come attività enzimatica*

CK-MBm: *CK-MB determinata come massa di proteina*

COPD: *chronic obstructive pulmonary disease*

CRP: *C-Reactive Protein*

CRUSADE: *Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes*

cTn: *troponina*

cTnI: *troponina I*

cTnT: *troponina T*

eGFR: *estimated Glomerular Filtration Rate*

ECG: *elettrocardiografia*

EDACS: *Emergency Department Detection of Chest Pain Score*

EGF: *endothelial growth factor*

ESC: *European Society of Cardiology*

FFAu: *unbounded Free Fatty Acids*

FFR: *fractional flow reserve*

FN: *falsi negativi*

FP: *falsi positivi*

FUDMI: *Fourth universal definition of myocardial infarction, 2018*

GDF-15: *Growth differentiation factor 15*

GOT: *transaminasi glutamico ossalacetica*
GRACE: *Global Registry of Acute Coronary Events*
GRADE: *Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation*
HbA1c: *emoglobina glicosilata*
HEART score: *History, EKG, Age, Risk factors, Troponin (initial) score*
H-FABP: *heart-type fatty acid-binding protein*
HGF: *hepatic growth factor*
hs-cTn: *high-sensitivity troponin*
HTA: *Health Technology Assessment*
ICAM-1: *intercellular adhesion molecule-1*
IFCC: *International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*
IMA: *Infarto Miocardico Acuto*
IMA: *Ischemia Modified Albumin*
Imaging: *metodi diagnostici basati sull'immagine anatomo-funzionale (es. RX, ecografia, TAC, RMN, PET, SPECT)*
LBBB: *left bundle branch block*
LDH: *lattico deidrogenasi*
LG: *Linee Guida*
LGE-CMR: *Late Gadolinium Enhancement – Cardiac Magnetic Resonance*
LMPG: *Laboratory Medicine Practice Guidelines*
LOD: *limit of detection*
LOE: *level of evidence*
Lp-PLA2: *lipoprotein-associated phospholipase A2*
LVH: *left ventricular hypertrophy*
MACE: *Major adverse cardiovascular events*
MACS/T-MACS: *Troponin-only Manchester Acute Coronary Syndromes*
MCP-1: *Monocyte chemoattractant protein-1*
MRI: *Magnetic Resonance Imaging*
MMP: *Matrix Metalloproteins*
NACB: *National Academy of Clinical Biochemistry*
NACPR: *North American Chest Pain Rule*
NICE: *The National Institute for Health and Care Excellence*
NHFA-CSANZ: *National Heart Foundation of Australia and Cardiac Society of Australia and New Zealand*
NPV: *negative predictive value*
NSTEMI: *non-ST elevation myocardial infarction*
NT-proBNP: *N-terminal prohormone of Brain Natriuretic Peptide*
PCI: *percutaneous coronary intervention*
PCTA: *percutaneous transluminal coronary angioplasty*
PIGF: *placental growth factor*
PNC: *peptidi natriuretici cardiaci*
PPV: *positive predictive value*
QC: *controllo di qualità*
RATPAC: *Randomised Assessment of Treatment using Panel Assay of Cardiac markers*
RCT: *Randomized Clinical Trials*

RDMI: *Redefinition of Myocardial Infarction, 2000*
RIA: *radioimmunoassay*
RMN: *risonanza magnetica nucleare*
SCA: *Sindrome Coronarica Acuta*
SOR: *strength of recommendation*
SPECT: *Single-Photon Emission Computed Tomography*
STEMI: *ST-elevation myocardial infarction*
TAT: *turnaround time*
TAE: *total analytical error*
TIMI: *Thrombolysis In Myocardial Infarction*
TUDMI: *Third Universal Definition of Myocardial Infarction, 2012*
UA: *Unstable Angina*
UDMI: *Universal Definition of Myocardial Infarction, 2007*
ULN: *upper level of normal*
URL: *upper reference limit*
VCAM-1: *vascular cell adhesion molecule-1*
VEGF: *vascular endothelial growth factor*
WHO: *World Healthcare Organization*

APPENDICE II

REVISIONI SISTEMATICHE

Tabella 1. Algoritmo per rule out NSTEMI con hs cTn a 0-3 h. In colore le prove di efficacia utilizzate dalle linee guida ESC 2015. cTn: troponina; IMA: infarto acuto del miocardio; SCA: Sindrome coronarica acuta; NSTEMI: sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento S-T; NPV: valore predittivo negativo; PPV: valore predittivo positivo; pz: pazienti.

Anno	Autori/giornale/titolo	N° pz/validazione/risultati	Conclusioni
2010	Giannitsis E, Becker M, Kurz K, Hess G, Zdunek D, Katus HA. Clin Chem 56:642-50. High-sensitivity cardiac troponin T for early prediction of evolving non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with suspected acute coronary syndrome and negative troponin results on admission.	In 863 pz con hs-cTnT (cut-off 99°pc) NSTEMI aumentò da 61.5% alla presentazione a 100% alle 6 h e il numero totale di IMA aumentò del 34.6% (35 vs 26 casi). Un δ change $\geq 20\%$ o a un valore ottimizzato da curva ROC $>117\%$ a 3 h o $\geq 243\%$ a 6 h produsse una specificità del 100% con sensibilità tra 69% e 76%.	Il raddoppio del valore di hs-cTnT alla 3 h in presenza di un secondo valore $\geq 99^{\circ}$ percentile è associato a un PPV di 100% e un NPV di 88%.
2011	Keller T, Zeller T, Ojeda F, Tzikas S, Lillpopp L, Sinning C et al. JAMA 306: 2684-93. Serial changes in highly sensitive troponin I assay and early diagnosis of myocardial infarction.	In 1818 pz (IMA n. 413, 22.7%), hs-cTnI (LoD 3.4 pg/mL) ha una curva ROC per IMA a 0 h 0.96 (95% CI, 0.95-0.97) e cTnI (LoD 10 pg/mL) 0.92 (95% CI, 0.90-0.94), migliori di altri 10 biomarcatori. hs-TnI a 0 h (cut-off al 99° pc di 30 pg/mL) ha una sensibilità di 82.3% e un NPV di 94.7% versus cTnI (cut-off al 99° pc di 32 pg/mL) con sensibilità di 79.4% e NPV di 94.0%.	Nei pazienti con sospetta ACS la determinazione di hs-cTnI e cTnI all'ammissione e alla 3h facilita il rule in e rule out di IMA. Il PPV per hs-cTnI va da 75.1% a 0 h a 95.8% alla 3 h e per cTnI dall'80.9% al 96.1%. Alla 3h, la sensibilità è 98.2% e NPV 99.4% per entrambe.
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 confrontati con diversi score (NACPR, HEART) e senza per dimissione rapida: 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 14:409-16. 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.	In 306 pz anziani (età media 81 anni) cTn 0-3 h e delta assoluto danno rule-in in 23% e rule-out in 35%. Sopravvivenza ad 1 anno dei rule out: 99.1%.	L'algoritmo definisce in 3 h circa il 60% dei pz con rule out sicuro (<1% ad 1 anno)
2015	Storrow AB, Christenson RH, Nowak RM et al. Clin Biochem 48:254-9. Diagnostic performance of cardiac Troponin I for early rule-in and rule-out of acute myocardial infarction: Results of a prospective multicenter trial.	1929 pz. studiati con hs cTnI a 0 e 3 h. A 3 h NPV 99.5% e PPV 58%	Conferma protocollo 0-3 h con 6 h per pazienti ad alto rischio non diagnosticati prima.
2015	Westwood M, van Asselt T, Ramaekers B et al.	In 1000 pz teorici hs cTnI <3.4 ng/L rule-out 29.1% (0%	Algoritmo a 3 step: rule-out 77.7% pz con

	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.	IMA) e a 3h <99°pc rule-out un altro 48.6% (0.38% IMA). A 3h rule-in 98.2% IMA.	0.38% FN IMA.
2016	Pickering JW, Greenslade JH, Cullen L et al. Heart 102:1270-8. Validation of presentation and 3 h high-sensitivity troponin to rule-in and rule-out acute myocardial infarction.	1061 pz con hs-cTnI e 985 hs-cTnT. PPV rule-in per IMA 83.5% e 72.0%; 99°pc rule-out per IMA 93.2% e 94.8%.	Algoritmo ESC per rule-in buon PPV con hs-cTnI e accettabile con hs-cTnT (rule-in oltre 50% IMA). Sensibilità 99° pc per rule-out 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 pz studiati per protocollo 0-3 h con 4 cTn hs e 3 cTn; a 3 h 40-60% rule out senza morti a 3 mesi; per i pz <6h 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. 135:1586-96. Comparison of the Efficacy and Safety of Early Rule-Out Pathways for Acute Myocardial Infarction.	1218 pz confrontati per algoritmi ESC e High STEAC (cTn< 5ng/L o <3 ng/L delta) valutati a 0 e 3 h per rule out ed eventi (MACE).	ESC rule-out a 0h 28.1% e a 3h 78.9% con eventi 18 (NPV 97.9); High STEAC 40.7%, 7.2% con 2 eventi (NPV 99.5%).
2019	Wildi K, Boeddinghaus J, Nestelberger T et al. Int J Cardiol 283:41-47. Comparison of fourteen rule-out strategies for acute myocardial infarction.	In 3696 pz con sospetto IMA in ED sono state comparate la sicurezza ed efficienza di 14 differenti strategie basate su: hs-cTn sotto LoD, <i>dual-marker</i> (hs-cTn con copeptin), algoritmo ESC 0 h/1 h, algoritmo 0 h/2 h, algoritmo 2 h-ADP, algoritmo NICE e algoritmo ESC 0 h/3 h-sia con hs-cTnT o hs-cTnI. Diagnosi finale (16% di pz) da 2 cardiologi indipendenti sulla base delle informazioni cliniche (compreso hs-cTn). L'efficienza più bassa è per l'algoritmo sotto LoD (15.7-26.8%).	hs-cTnT: NPV e sensibilità 99.8-100% e 99.5-100% per tutte le strategie eccetto quella <i>dual-marker</i> (NPV 98.7%, sensibilità 96.7%). hs-cTnI: NPV e sensibilità 99.7-100% and 98.9-100% per tutte le strategie eccetto quella <i>dual-marker</i> (NPV 96.9%, sensibilità 90.4%) e l'algoritmo NICE (NPV 99.1%, sensibilità 94.7%).
2020	Haller PM, Boeddinghaus J, Neumann JT, et al. Diabetes Care. 43:460-7. Performance of the ESC 0/1-h and 0/3-h Algorithm for the Rapid Identification of Myocardial Infarction Without ST-Elevation in Patients With Diabetes	563 pz (15.3%) con diabete mellito (DM), di cui 137 (24.3%) con IMA.	L'algoritmo ESC 0/1-h, ma non quello ESC 0/3-h, ha una sicurezza per rule out IMA comparabile per i pz con o senza DM.

Tabella 2. Algoritmo per rule out NSTEMI con cTn a 0-1 h (ore) e 30 min (in corsivo). In colore quelle utilizzate dalle linee guida ESC 2015. cTn: troponina; IMA: infarto acuto del miocardio; SCA: Sindrome coronarica acuta; MACE: eventi cardiaci avversi maggiori; NPV: valore predittivo negativo; PPV: valore predittivo positivo; pz.: pazienti; LoD: limite di rilevazione; LD: livello decisionale; RD: malattie renali.

Anno	Autori/giornale/titolo	N° pz/validazione/risultati	Conclusioni
2012	Reichlin T, Schindler C, Twerenbold R, et al. Arch Intern Med 172:1211-18. One-hour rule-out and rule-in of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin T.	436 pz nella coorte di derivazione e 436 in quella di validazione. Rule out: 0 h <12ng/L e delta a 1h <3 ng/L. Rule in: 0 h >52 ng/L o delta a 1h > 5 ng/L. Rule out 60%; Rule in 17%; Observe zone 23%. Rule out sensibilità 100%, NPV 100%. Rule in specificità 97% PPV 84%. Sopravvivenza a 30 gg. 99.8%, 98.6%, and 95.3% ($P < .001$) per rule out, observe e rule in, rispettivamente.	Con hs-cTnT, algoritmo 0-1 e/o delta assoluto alloca 77% pz sospetti IMA, in sicurezza.
2015	Reichlin T, Twerenbold R, Wildi K et al. CMAJ 187:E243-52. Prospective validation of a 1-hour algorithm to rule-out and rule-in acute myocardial infarction using a high-sensitivity cardiac troponin T assay.	In 1320 pz hs-cTnT 99°pc e Δ assoluto: rule out 59.5% NPV 99.9% e morte a 30gg 0%; rule in 16.4% PPV 78.2%, morte a 30gg 1.9%; observe 24.1% morti 30 gg 1.6%.	Consente allocazione di circa 75% pz in 1h.
2015	Rubini Gimenez M, Twerenbold R, Jaeger C et al. Am J Med 128:861-70.e4 One-hour rule-in and rule-out of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin I.	905 pz nella coorte di validazione con hs cTnT: rule out 50.5% NPV 99.6, rule in 19% PPV 73.9%, observe 30.5%.	Allocazione 70% pz in 1h.
2015	Druey S, Wildi K, Twerenbold R et al. Int J Cardiol 195:163-70. Early rule-out and rule-in of myocardial infarction using sensitive cardiac Troponin I.	In 677 pz, hs-cTnI 65% gruppo rule-out (0.2% MACE) con NPV 98.7%; 12% gruppo rule in con PPV 76.3%; 23% gruppo observe.	Algoritmo a 1h e 2h 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.	In 750 pz della coorte di validazione hs cTnI rule out 57% NPV 100%, rule in 10% PPV 70%, observe 33%.	Algoritmo alloca in sicurezza il 67% pz.
2016	Nestelberger T, Wildi K, Boeddinghaus J et al. Int J Cardiol. 207:238-45. Characterization of the observe zone of the ESC 2015 high-sensitivity cardiac troponin 0h/1h-algorithm for the early diagnosis of acute myocardial infarction.	2213 pz con hs cTnT: 22% observe. Più vecchi, maschi (75%), con CAD (57%), minor sopravvivenza a 2 anni(86%).	Allocato 78% pz. Studia gruppo observe.
2016	Mokhtari A, Borna C, Gilje P et al. J Am Coll Cardiol 67:1531-40. A 1-h Combination Algorithm Allows Fast Rule-Out and Rule-In of	1038 pz valutati con hs cTnT e extended algorithm (hs+anamnesi+ECG) vs MACE 30 gg. Rule out 60% (extended sensibilità 97.5% vs hs solo 87.6%) NPV 99.5% extended vs 97.8% hs solo; rule in 14% extended.	Allocato 74% con algoritmo combinato (extended) piuttosto che

	Major Adverse Cardiac Events.		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 pz con hs cTnI LD 6 ng/L: rule out 39% NPV 99.8, mortalità a 12 m 1%; rule in 11% PPV 82.8% (con Δ 18 ng/L).	Algoritmo sovrapponibile o migliore allo 0-3h.
2016	Mueller C, Giannitsis E, Christ M et al. Ann Emerg Med 68:76-87. Multicenter Evaluation of a 0-Hour /1-Hour Algorithm in the Diagnosis of Myocardial Infarction With High-Sensitivity Cardiac Troponin T.	1282 pz hs cTnT algoritmo rule out <12 ng/L T= <3 ng/L Δ T1 e rule in >52 ng/L T= e >5 ng/L Δ T1: rule out 63.4% con NPV per IMA 99.1%, rule in 14.4% PPV 77.2%; observe 22.2%. Studio TRAPID-AMI	Alloca 78% pz,
2016	Pickering JW, Greenslade JH, Cullen L et al. Circulation 134:1532-41. Assessment of the European Society of Cardiology 0-Hour/1-Hour Algorithm to Rule-Out and Rule-In Acute Myocardial Infarction.	2222 pz con algoritmo LD + Δ : a 1h hs cTnT rule out 64.1% NPV 99.5 e rule in 13.1% PPV 63.4%; hs cTnI 54.2% NPV 99.8 e 14% PPV 68.1%.	Differenze tra hs-cTnT e hs-cTnI ma entrambe efficienti.
2017	Neumann JT, Sørensen NA, Ojeda F et al. PLoS One 12:e0174288. Early diagnosis of acute myocardial infarction using high-sensitivity troponin I.	In 1516 pz con hs cTnI il Δ a 1h 20ng/L ha PPV 86.5% vs algoritmo ESC 3h 85.5%, algoritmo ESC 1h 65.8%, hs cTn base >150ng/L 87.8%. Utilizzo combinato ECG porta PPV 90.5%	Focalizzato su PPV, non su NPV, e su Δ .
2017	Boeddinghaus J, Nestelberger T, Twerenbold R et al. Circulation. 135:1597-1611. Direct Comparison of 4 Very Early Rule-Out Strategies for Acute Myocardial Infarction Using High-Sensitivity Cardiac Troponin I.	2828 pz hs cTnI 4 strategie di rule out: 1) <LoD 2ng/L 16% con sensibilità 100% e sopravvivenza a 2 anni 100%; 2) singolo cut-off 5 ng/L 54% sensibilità 97.1%; 3) 1h <5ng/L o Δ <2 ng/L 52%, sensibilità 98.4; 4) ESC 0-1h (LoD + algoritmo 1h) 52% sensibilità 98.4%. Sopravvivenza a 2 anni per le ultime 3 strategie 98.1%.	Singolo cut-off non può essere usato nelle presentazioni precoci (<2h). Meglio 1h.
2017	Ambavane A, Lindahl B, Giannitsis E et al. PLoS One 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.	Sui 1282 pz dello studio TRAPID-AMI confronto performance di algoritmo 0-1h vs standard of care (SoC) per accuratezza diagnostica (sensibilità/specificità 87/96% vs 69/98%), LOS in DE (4.3h vs 6.5h), uso di risorse (diminuzione legata a LOS), costi (£2.480 vs 4.561).	A sostanziale parità di accuratezza diagnostica, lieve decremento di risorse, -33% LOS e -46% costi.
2017	Shiozaki M, Inoue K, Suwa S et al. Int J Cardiol 249:32-5. Utility of the 0-hour/1-hour high-sensitivity cardiac troponin T algorithm in Asian patients with suspected non-ST elevation myocardial infarction.	In 413 pz hs cTnT algoritmo ESC 1h rule out 41.4% NPV 100% e rule in 30.7% PPV 33.1%. FRS risk score funziona meglio di GRACE.	Applicazione di ESC 1h in pz asiatici (Giappone e Taiwan)
2017	Röttger E, de Vries-Spithoven S, Reitsma JB et al. Crit Pathw Cardiol. 16:129-34. Safety of a 1-hour Rule-out High-sensitive Troponin T Protocol in Patients With Chest Pain at the Emergency Department.	In 374 pz ruled out con hs cTnT in algoritmo ESC 0-1h, 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> 137:436-51. 0/1-Hour Triage Algorithm for Myocardial Infarction in Patients With Renal Dysfunction.	In 3254 pz, 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 rule out 18 vs 68%); hs cTnI sensibilità 98.6 vs 98.5%, specificità 84.4 vs 91.7%, efficienza 54 vs 76% (rule out 18 vs 58%).	ESC in RD funziona ma con minore specificità ed efficienza. Modificazione dei livelli decisionali non migliora sicurezza od 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 Non elevated Troponin T at Presentation.	In 1091 pz hs cTnT $\Delta \geq 3$ ng/L 1h identifica piccola popolazione (2.1%) con alto tasso di rule in (65%) e di MI (26.6%).	Focalizzato su rule in in popolazione svedese.
2018	Twerenbold R, Neumann JT, Sørensen NA, et al. <i>J Am Coll Cardiol</i> 72:620-32 Prospective Validation of the 0/1-h Algorithm for Early Diagnosis of Myocardial Infarction.	In 4.368 pz con ESC 0/1 h hs-cTnT sicuro rule-out (NPV 99.8%), accurato rule-in (PPV 74.5%), alloca 3/4 pz in rule-out (57%) o rule-in (18%). In 3,500 pz con hs-cTnI sicuro rule-out (NPV 99.7%), accurato rule-in (PPV 62.3%), alloca più di 2/3 in rule-out (44%) o rule-in (23%). Confermata sicurezza anche in sottogruppi compresi gli "early presenter" (≤ 3 h).	Algoritmo ESC 0/1-h con hs-cTnT e hs-cTnI è sicuro ed efficace nel triage di pz NSTEMI (APACE e BACC).
2018	Nowak RM, Gandolfo CM, Jacobsen G et al. <i>J Am Coll Cardiol</i> 72: 2677-2679 1-h Evaluation for acute myocardial infarction using the generation 5 cardiac troponin T assay.	In 514 pz 312 rule-out (60.7%), 46 (8.9%) rule-in, 156 (30.4%) observation. Nei 312 ruled-out NPV100% (95% confidence interval [CI]: 98.8% to 100%) e sensibilità 100% (95% CI: 91.6% to 100%). 2 pz (0.6%) MACE a 30 gg (1 morte non cardiaca e 1 IMA). Nei 46 pz rule-in, 26 (56.5%) IMA, PPV 56.5% (95% CI: 41.1% to 71.7%) e specificità 95.8% (95% CI: 93.5% to 97.4%). Tipo 1 IMA (65.4%) rule-in e 9 (34.6%) observe; Tipo 3 IMA (56.2%) rule-in e 7 (43.7%) observe.	Primo studio che valuta algoritmo 0/1h per tipo 1 e 2 IMA.
2019	Amann M, Gaiser F, Schwenk SI, et al. <i>BMJ Open</i> 2019;9:e032124. Evaluation of a 1-hour troponin algorithm for diagnosing myocardial infarction in high-risk patients admitted to a chest pain unit: the prospective FAST-MI cohort study.	In 1532 (IMA 36.9%) sensibilità per rule-out 99.8%, specificità per rule-in 94.3%. 35.7% observe. Nel 51.4% diagnosticato IMA, prevalenza tipo 2, che non si differenzia da tipo 1 con curve ROC o dinamica di hs-cTn o NPV ($<70\%$).	Con algoritmo 0/1 h, diagnosi accurata in coorti ad alto rischio. Non differenzia tipo 1 e 2 IMA.
2019	Derek P. Chew, Kristina Lambrakis, Andrew Blyth et al. <i>Circulation</i> 2019, 140 (19), 1543-1556. A Randomized Trial of a 1-Hour Troponin T Protocol in Suspected Acute Coronary Syndromes. The Rapid Assessment of Possible Acute Coronary Syndrome in the Emergency Department With High-Sensitivity Troponin T Study (RAPID-TnT)	3378 pz assegnati random ad algoritmi 0/1 o 0/3. In protocollo 0/1 con hs-cTnT maggiori dimissioni ED (45.1% vs standard 32.3%, $P<0.001$), LoS più breve (0/1 4.6 h vs standard 5.6 h $P<0.001$), meno test cardiologici funzionali (0/1 7.5% vs standard 11.0%, $P<0.001$), di pari efficienza (0/1 h: 17/1646 [1.0%] vs 16/1642 [1.0%] e tasso di incidenza (1.06 [0.53-2.11]), con un aumento di myocardial injury e un NPV 99.6% (95% CI, 99.0-99.9%) per morte o IMA a 30 gg.	Valutazione pratica protocollo 0/1-h con hs-cTnT in ED: più rapida dimissione e necessità di strategie nuove per i rule in.
2019	Twerenbold R, Costabel JP, Nestelberger T et al. <i>JACC</i> 74:483-94. Outcome of Applying the ESC 0/1-hour Algorithm in Patients With Suspected Myocardial Infarction	In 2.296 pz (NSTEMI 9.8%), 94% gestiti secondo protocollo e 98% dei rule-out senza ulteriori test addizionali. LoS mediana 2 h e 30 min. 62% rule-out, e 71% con gestione ambulatoriale. MACE a 30 gg 0.2% (95% CI: 0.3%- 0.5%) nel gruppo rule-out e 0.1% (95% CI 0% -0.2%) negli ambulatoriali. Basso tasso di MACE in tutti i sottogruppi, compresi gli "early presenter".	Valutazione real-world di ESC 0/1 h: eccellente applicabilità, bassa LoS e basso tasso MACE a 30 gg.

2020	Stoyanov KM, Hund H, Biener M et al. European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care 2020;9:39–51 RAPID-CPU: a prospective study on implementation of the ESC 0/1-hour algorithm and safety of discharge after rule-out of myocardial infarction	Algoritmo ESC 0/1 aumenta del 270% il costo del protocollo 0/3. In 1588 pz, 1309 (76.1%) rule out con mortalità 0.08% a 30 gg (1 per ca polmome). LoS mediana 2.9 (1.9–3.8) and 3.2 (2.7–4.4) h con hs-cTn < LOD (5 ng/L) alla presentazione e con ESC 0/1 rispettivamente, comparata con 5.3 (4.7–6.5) usando ESC 0/3 ($P<0.001$). Tasso di dimissione da 53.9% a 62.8% ($P<0.001$), senza eccesso di uso di risorse a 30 gg.	Algoritmo ESC 0/1 sicuro, fattibile e con diminuzione LoS e aumento dimissioni.
2020	Nowak RM, Christenson RH, Jacobsen G et al. Annals of Emergency Medicine DOI: https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2019.12.008 Performance of Novel High-Sensitivity Cardiac Troponin I Assays for 0/1-Hour and 0/2- to 3-Hour Evaluations for Acute Myocardial Infarction: Results From the HIGH-US Study.	In 2113 pz (29 centri USA), con Siemens Atellica Immunoassay hs-cTnI: 1,065 (50.4%) rule out, NPV 99.7% e sensibilità 98.7% (95% CI 99.2% - 99.9% e 96.3% - 99.6%, rispettivamente); 265 (12.6%) ruled in, PPV 69.4% e specificità 95.7% (95% CI 63.6% - 74.7% e 94.7% - 96.5%, rispettivamente); 783 (37.1%) observe con IMA 5.6% (95% CI 4.2% - 7.5%). Rischio a 30gg rule-out 0.2%; observe 2.1%; rule-in 4.8%. Risultati equivalenti nei protocolli 0/2 e 0/3 h e quando applicati hs-cTnI ADVIA Centaur.	Il protocollo europeo rapido può essere armonizzato nella popolazione USA (diversa demograficamente e per fattori di rischio).
2020	Cortés M, Haseeb S, Lambardi F, et al. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care 9:30-8. doi:10.1177/2048872619883619 The HEART score in the era of the European Society of Cardiology 0/1-hour algorithm.	In 1355 pz ESC 0/1-h classifica 921 (68.0%) pz "rule-out" e HEART score classifica 686 (50.6%) pz "low-risk". A 30-day incidenza di NSTEMI 0.32% in ESC "rule-out" pz vs 0.29% in HEART score "low-risk" pz ($p=0.75$). MACE 7.7% in ESC "rule-out" pz vs 1.1% in HEART score "low-risk" pz ($p<0.001$).	ESC 0/1-h identifica più pz con basso rischio di NSTEMI a 30 gg mentre per MACE HEART score riconosce meglio.
2020	Chiang CH, Chiang CH, Lee GH et al. Heart. heartjnl-2019-316343 Safety and efficacy of the European Society of Cardiology 0/1 hour algorithm for diagnosis of myocardial infarction: systematic review and meta-analysis.	In 11.014 patients da 10 coorti, l'algoritmo con hs-cTnT (Roche), hs-cTnI (Abbott) e hs-cTnI (Siemens) ha una sensibilità 98.4% (95% CI=95.1%-99.5%), 98.1% (95% CI=94.6%-99.3%) e 98.7% (95% CI=97.3%-99.3%), rispettivamente; una specificità 91.2% (95% CI=86.0%-94.6%) e 95.9% (95% CI=94.1%-97.2%), rispettivamente. Nei pz rule-out, la mortalità a 30 gg e a 1 anno 0.1% (95% CI=0.0%-0.4%) e 0.8% (95% CI=0.5%-1.2%), rispettivamente; nei pz observe, 0.7% (95% CI=0.3%-1.2%) a 30gg ma 8.1% (95% CI=6.1%-10.4%) a 1 anno, comparabile al gruppo rule-in.	ESC 0/1 hour elevata accuratezza diagnostica ma non sufficientemente sicuro se si richiede < 1% miss-rate IMA.
2018	Yokoyama H, Higuma T, Endo T et al. J Cardiol 71:144-8. "30-minute-delta" of high-sensitivity troponin I improves diagnostic performance in acute myocardial infarction.	In 71 pz (55 IMA!) hs cTnI Δ 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 Δ a 30 min differenza pos e neg.
2018	Nowak RM, Gandolfo CM, Jacobsen G, et al. Ann Emerg Med. 72:654-664. Ultrarapid Rule-out for Acute Myocardial Infarction Using the Generation 5 Cardiac Troponin T Assay: Results From the REACTION-US Study.	In 569 pz, 44 (7.7%) IMA, 164 (28.8%) cTnT Generation 5 alla presentazione < 6 ng/L, NPV 100% [95% CI 97.8%-100.0%] e sensibilità 100% [95% CI 92.0% - 100.0%]. In 221 (41.0%) pz, valori basali < 8 ng/L e a 30-min un Δ < 3 ng/L NPV 100% [95% CI 98.3%-100.0%] e sensibilità 100% [95% CI 92.0% - 100.0%].	In un singolo ED USA possibilità di dimissione a 30 min (valore basale + delta 30 min) del 70% di pz.

Tabella 3. Algoritmo per rule out NSTEMI con cTn a 0-2 h (ore): In colore quelle utilizzate dalle linee guida ESC 2015. cTn: troponina; IMA: infarto acuto del miocardio; SCA: Sindrome coronarica acuta; MACE: eventi cardiaci avversi maggiori; NPV: valore predittivo negativo; PPV: valore predittivo positivo; pz.: pazienti; FN: falso negativo; ADP: protocollo diagnostico accelerato.

Anno	Autori/giornale/Titolo	N° pz/validazione	Note
2011	Than M, Cullen L, Reid CM, et al. A 2-h diagnostic protocol to assess patients with chest pain symptoms in the Asia-Pacific region (ASPECT): a prospective observational validation study. Lancet 377:1077-84.	In 3582 pz, 421 (11.8%) con MACE a 30 gg, ADP classifica 352 (9.8%) pz a basso rischio e dismissibili con sensibilità 99.3% (95% CI 97.9-99.8), NPV 99.1% (97.3-99.8) e specificità 11.0% (10.0-12.2).	ADP identifica pz. con basso rischio di MACE e dismissibili. Efficace in tutto il mondo.
2012	Than, M. Cullen L, Aldous S, et al. 2-hour accelerated diagnostic protocol to assess patients with chest pain symptoms using contemporary troponins as the only biomarker: the ADAPT trial. J Am Coll Cardiol 59:2091-8	In 1.975 pz, 302 (15.3%) con MACE, ADP classifica 392 pz (20%) come low risk, con sensibilità 99.7% (95% CI 98.1% - 99.9%), NPV 99.7% (95% CI 98.6%- 100.0%), specificità 23.4% (95% CI 21.4%- 25.4%) e PPV 19.0% (95% CI 17.2% - 21.0%). Pz ADP negativi necessitano di ulteriori investigazioni (74.1%), interventi terapeutici (18.3%) o procedurali (2.0%) in ospedale e/o nei 30 gg di follow-up.	ADP identifica i pz. a basso rischio di MACE e consente una rapida dismissione.
2013	Cullen L, Mueller C, Parsonage WA et al. J Am Coll Cardiol 62:1242-9. 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 pz esaminati con l'integrazione di hs-cTnI (≤ 26.2 ng/L,) ECG (neg) e score TIMI (0 o ≤ 1): a basso rischio 19.6% / 41.5% e 25.3% / 38.6%, rispettivamente in 1 e 2 coorte e TIMI 0 o ≤ 1 .	Rule-out sicuro con algoritmo 0-2 come precedenti 0-3 (MACE: 0 e 0.8 % a 30 giorni, per TIMI 0 o ≤ 1)
2014	Parsonage WA, Greenslade JH, Hammett CJ et al. Med J Aust 200:161-5. Validation of an accelerated high-sensitivity troponin T assay protocol in an Australian cohort with chest pain.	In 764 pz 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	Druey S, Wildi K, Twerenbold R et al. Int J Cardiol 195:163-70. Early rule-out and rule-in of myocardial infarction using sensitive cardiac Troponin I.	In 677 pz, hs-cTnI 65% gruppo rule-out (0.2% MACE) con NPV 98.7%; 12% gruppo rule in con PPV 76.3%; 23% gruppo observe.	Algoritmo a 2h e 1h sovrapponibili.
2015	Eggers KM, Aldous S, Greenslade JH, Johnston N, Lindahl B, Parsonage WA, et al. Two-hour diagnostic algorithms for early assessment of patients with acute chest pain- Implications of lowering the cardiac troponin I cut-off to the 97.5th percentile. Clin Chim Acta. 2015.445:19-24.		
2015	Reichlin T, Cullen L, Parsonage WA et al. Am J Med 128:369-79. Two-hour algorithm for triage toward rule-out and rule-in of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin T.	517 pz nella coorte di validazione con algoritmo hs-cTnT 99°pc e Δ assoluto: 78% rule out con NPV 99.5% e 0% MACE; 8% rule in con PPV 85% e 5%MACE; 14% observe con 0% MACE.	Conferma validità algoritmo.
2016	Parsonage WA, Mueller C, Greenslade JH et al. Heart	Su 3128 pz con algoritmo NICE hs-cTnI rule out 80.1% con 2% IMA	<u>Non</u> conferma risultati

	102:1279-86. Validation of NICE diagnostic guidance for rule out of myocardial infarction using high-sensitivity troponin tests.	(30.1% <LoD con 0.2% IMA) e hs cTnT rule out 53.1% con 0.4% IMA (14.5%<LoB con 0% IMA.) MACE a 30 gg 10.7% con hs cTnI e 8.5% con hs cTnT.	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 pz in coorte di validazione algoritmo 99°pc e Δ assoluto hs-cTnI: 60% rule out con NPV 99.7%, 13% rule in con PPV 81.2% e 27% observe.	Nessuna morte a 30 giorni.
2017	McRae AD, Innes G, Graham M et al. Can J Cardiol 33:1006-12. Comparative Evaluation of 2-Hour Rapid Diagnostic Algorithms for Acute Myocardial Infarction Using High-Sensitivity Cardiac Troponin T.	722 pz da 4 DE valutati con algoritmo 0-2h di Reichlin e NICE: rule out 59.4% con NPV 99.8% e rule in 16.5% con PPV 58.5%.	Algoritmo di Reichlin meglio di NICE in rule out (59.4 vs 50.3%) ma insufficiente PPV.
2017	Wildi K, Cullen L, Twerenbold R et al. Clin Chem 63:1227-36. 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 0-2h con solo hs-cTn i o T e 2 ADP (hs, ECG, risk score). Sovrapponibili.	hs cTn “solo” rule out più di ADP (55-68% vs 36-43%) ma ADP più sensibili a MACE a 30gg.
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 pz in coorte di validazione con hs cTnI: a 2h 54.6% rule out NPV 99.4%; 15.8% rule in con PPV 72.5% e 26.9% observe.	Morti a 30 gg: 0%.
2019	Wildi K, Nestelberger T, Wussler D, et al. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 12:e005188. Impact of Food and Drug Administration Regulatory Approach on the 0/2-Hour Algorithm for Rapid Triage of Suspected Myocardial Infarction.	In 2703 pz, 384 (14.2%) con IMA e 392 (14.5%) definiti con 99th percentile. NPV 99.8% (95% CI 99.5%–100%) e sensibilità 99.2% (95% CI 97.7%–99.8%). In rule-in, PPV 77.0% (95% CI 72.4%–81.1%) e specificità 96.2% (95% CI 95.4%–97.0%). Efficacia 79.2% (rule-out + rule-in)..	La performance dell’algoritmo FDA-approved è comparabile con l’originale
2019	Nestelberger T, Boeddinghaus J, Greenslade J et al. Clin Chem 65:1437-1447. Two-Hour Algorithm for Rapid Triage of Suspected Acute Myocardial Infarction Using a High-Sensitivity Cardiac Troponin I Assay.	In 1131, 164 (14.5%) con IMA, rule-out con hs-cTnI-Access 0/2-h n <4 ng/L in pz con esordio>3 h (direct rule-out) o a 0-h hs-cTnI-Access <5 ng/L e delta assoluto in 2 h <5 ng/; rule-in a 0-h hs-cTnI-Access ≥50 ng/L (direct rule-in) o delta assoluto in 2 h ≥20 ng/L: rule out 55% pz NPV 99.8% (95% CI 99.3-100) e sensibilità 99.4% (95% CI 96.5-99.9), e rule in 30% pz PPV 73% (95% CI 66.1-79). Nella coorte di validazione, IMA in 88 di 1280 (6.9%) pz: rule out 77.9% ,NPV 99.8% (95% CI 99.3-100) e sensibilità 97.7% (95% CI 92.0-99.7) e rule in 5.8%, PPV 77% (95% CI 65.8-86).	Algoritmo hs-cTnI-Access 0/2-h accurato.

Tabella 4. Algoritmo per rule out NSTEMI con hs cTn singola (T0). In colore quelle utilizzate dalle linee guida ESC 2015. cTn: troponina; Δ: 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; NPV: valore predittivo negativo; PPV: valore predittivo positivo; pz: pazienti.

Anno	Autori/giornale/Titolo	N° pz/validazione	Note
2011	Body R, Carley S, McDowell G, et al. Rapid exclusion of acute myocardial infarction in patients with undetectable troponin using a high-sensitivity assay. J Am Coll Cardiol 2011;58:1332-9.	In due coorti (703 + 905 pz), hs-cTnT <LOD rule out 27.7% con 1% MACE a 6 mesi, sensibilità 99.8% e NPV 99.4%.	Valori sotto LOD a T= hanno elevato NPV per IMA e MACE.
2013	Rubini Giménez M, Hoeller R, Reichlin T et al. Int J Cardiol 168:3896-901. Rapid rule out of acute myocardial infarction using undetectable levels of high-sensitivity cardiac troponin	In 2072 pz con 4 hs cTn (3T, 2I) valori non rilevabili a T0 rule out da 26.5% a 11.4% con NPV da 98.6 a 100%	Hs cTnT sembra rule out quasi il doppio dei pz vs hs cTnI.
2014	Bandstein N, Ljung R, Johansson M, Holzmann MJ. J Am Coll Cardiol 63:2569-78 Undetectable High-Sensitivity Cardiac Troponin T Level in the Emergency Department and Risk of Myocardial Infarction.	In 14.636 pz, 61% hs cTnT <5ng/L: NPV per IMA 30gg 99.8% e per morte 100%.	Pz con hs cTnT sotto LoB e ECG neg posso essere dimessi in sicurezza (0.44% eventi)
2015	Zhelev Z, Hyde C, Youngman E et al. BMJ 350:h15. 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.	hs cTnT 20 studi 99°pc 14 ng/L con sensibilità 89.5% e specificità 77.1%; 6 con cut-off 3-5 ng/L con sensibilità 97.4% e specificità 42.4%. Su 100 pz 21 IMA (prevalenza media), con 99°pc 10% FN e 22.7% FP; con LoB <3% FN e 58.2% FP.	Il singolo cut-off può essere utilizzato in un protocollo globale (ECG, anamnesi, risk score)
2015	Body R, Burrows G, Carley S et al. Ann Clin Biochem. 52:543-9. Rapid exclusion of acute myocardial infarction in patients with undetectable troponin using a sensitive troponin I assay.	In 414 pz, cTnI contemporanea (cTn Ultra Siemens) sotto LoD (6 ng/L) rule out 49.5% con sensibilità 94.3%; aggiungendo ECG neg rule out 41.8% con sensibilità 97.1% e NPV 98.8%.	LoD di cTn contemporanea non sufficiente per rule out sicuro (no FN IMA).
2015	Kelly AM, Klim S. Emerg Med J 32:760-3. Does undetectable troponin I at presentation using a contemporary sensitive assay rule out myocardial infarction? A cohort study.	In 1076 pz, 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% and 99.4%. escludendo early presenters (<2h) 100% sensibilità e NPV.	Sensibilità e NPV alti ma non perfetti se non escludendo i presentatori precoci.
2015	Shah AS, Anand A, Sandoval Y, et al. High-sensitivity cardiac troponin I at presentation in patients with suspected acute coronary syndrome: a cohort study. Lancet. 2015;386:2481-8.	In 3799 pz sotto 99° percentile del trial HIGH-STEAC hs-cTnI (Abbott) <5ng/L rule out 61% con NPV 99.6% per IMA tipo 1 e per IMA tipo 1 o morte a 30 gg (0.4%), corrispondenti al 47% dei pazienti totali con sospetta SCA.	Dimissione immediata di circa il 50% dei sospetti NSTEMI e del 60% dei pz con hs-cTn sotto 99° pc.
2015	Carlton EW, Khattab A, Greaves K. Ann Emerg Med 66:635-45.e1. Identifying Patients Suitable for Discharge	In 959 pz con hs cTnT e 867 pz con hs-cTnI (Abbott) uno score TIMI 0 o ≤1 e lo score Goldman modificato ≤1 con hs cTn T, TIMI 0 e HEART ≤3	Le cTn hs t o I hanno differenti

	After a Single-Presentation High-Sensitivity Troponin Result: A Comparison of Five Established Risk Scores and Two High-Sensitivity Assays.	con cTnI hanno NPV ≤ 99.5% e rule out 30% pz.	comportamenti che devono essere conosciuti.
2015	Carlton EW, Cullen L, Than M, Gamble J, Khattab A, Greaves K. A novel diagnostic protocol to identify patients suitable for discharge after a single high-sensitivity troponin. Heart 101:1041-6.	In 960 pz (8.3% IMA) del trial TRUST, ADP (hs-cTnT T0 + ECG neg + Goldman risk score mod.) identifica 39.8% pz a basso rischio di IMA con sensibilità 98.8% e specificità 43.3% vs LOD <5ng/l (29.3% pz, sensibilità 100%, specificità 32%) e <3ng/L (7.9%, 100% e 8.6% rispettivamente).	ADP identifica circa 40% di pz a basso rischio, meglio di <LOD (undetectable).
2016	Chenevier-Gobeaux C, Meune C, Lefevre G et al. Clin Biochem 49:1113-7. 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.	In 413 pz hs cTnT rule out 32% con LoB (3 ng/L) NPV 99.3% e 43% con LoD (5 ng/L) NPV 99.5%; ma 1 early presenter (<3h da sintomi) neg.	NPV LoB/LoD in popolazione non selezionata alto ma non per early presenter (<3h)
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.	In 1040 pz hs cTnI Abbot 3 ng/L rule out 35% pz con NPV 99.3%; + ECG 28% pz con NPV 100%; in 3566 pz coorti di validazione a 6/12 mesi zero mortalità con risk score BACC e Stenocardia e 1 con ADAPT	LoB + ECG hs cTnI rule out 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.	In 1137 pz, algoritmo ESC 0h 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 0h miglior schema per rapido e sicuro rule out.
2017	Boeddinghaus J, Nestelberger T, Twerenbold R et al. Circulation 135:1597-1611. Direct Comparison of 4 Very Early Rule-Out Strategies for Acute Myocardial Infarction Using High-Sensitivity Cardiac Troponin I.	2828 pz hs cTnI 4 strategie di rule out: 1) <LoD 2ng/L 16% con sensibilità 100% e sopravvivenza a 2 anni 100%; 2) singolo cut-off 5 ng/L 54% sensibilità 97.1%; 3) 1h <5ng/L o Δ <2 ng/L 52%, sensibilità 98.4; 4) ESC 0-1h (LoD + algoritmo 1h) 52% sensibilità 98.4%. Sopravvivenza a 2 anni per le ultime 3 strategie 98.1%.	Cut-off singolo non può essere usato degli early presenter.
2017	McRae AD, Innes G, Graham M et al. Acad Emerg Med 24:1267-77. 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.	In 7130 pz retrospettivi LoB (3ng/L), LoD (5 ng/L) e LoQ FDA (6 ng/L) di hs cTnT mostrano NPV a 7 gg per IMA 100%, 99.95%, 99.95% e per MACE 99.8%, 99.5% e 99.4%. In sottogruppo ad alto rischio 3549 pz, NPV MACE a 7 gg 99.7%, 98.5%, 98.4%.	NPV per MACE non accettabile: utilizzare LoB/loD/LoQ FDA insieme con risk score.
2017	Pickering JW, Than MP, Cullen L et al.. 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 166:715-24	Meta-analisi 2008-2016: 9269 pz 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.	Meta-analisi. Pochi studi ed eterogenei ma rule out sicuro.
2017	Marjot J, Kaier TE, Henderson K et al. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care 1:2048872617746850. A single centre prospective cohort study addressing the effect of a rule-	In 4644 pz hs cTnT 0h rule out 40.4%, rule in 7.6% e ripetizioni di hs cTn in 1.5h in 37.5%.	Studia implementazione pratica (UK). Algoritmo rule (out/in) 48% pz e

	in/rule-out troponin algorithm on routine clinical practice.		velocizza rule in un altro 37.5%.
2017	Daltlow MD, Gray KM, Watts A, Diercks DB, Mumma BE. Troponin limit of detection plus cardiac risk stratification scores to rule out acute myocardial infarction and 30-day major adverse cardiac events in ED patients. Crit Pathw Cardiol 16:142-6.	In 888 pz hs-cTnI (Siemens Ultra) a T0 <LOD + HEART score o ACS Pretest Probability Assessment <2% individua IMA con sensibilità 100% per entrambe (vs 98 e 96% rispettivamente da soli) e MACE (IMA, morte, rivascolarizzazione) a 30 gg con sensibilità 100% per entrambe (vs 94 e 95% rispettivamente da soli).	Hs-cTn migliora la sensibilità degli risk score per IMA e MACE.
2018	Peacock WF, Baumann BM, Bruton D et al. JAMA Cardiol doi: 10.1001/jamacardio.2017.4625 Efficacy of High-Sensitivity Troponin T in Identifying Very-Low-Risk Patients With Possible Acute Coronary Syndrome.	In 1690 pz hs cTnT LoQ (6ng/L) a 0h NPV 99.4% per IMA. A 0 e 3h 19 ng/L (URL in 1301 sani) NPV 99.3% per MACE.	LoQ e URL valutano bene rischio IMA e MACE a 30gg, rispettivamente.
2018	Brichko L, Schneider HG, Chan W et al. Emerg Med Australas doi: 10.1111/1742-6723.12919 Rapid and safe discharge from the emergency department: A single troponin to exclude acute myocardial infarction.	In 11970 pz hs cTnI <5 ng/L rule out 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 0h utile insieme con risk score.
2018	Greenslade J, Cho E, Van Hise C, Hawkins T et al. Clin Chem doi: 10.1373/clinchem.2017.283887. Evaluating Rapid Rule-out of Acute Myocardial Infarction by Use of a High-Sensitivity Cardiac Troponin I Assay at Presentation.	In 1871 pz hs cTnI (Beckmann) 0h <2 ng/l rule out 34.1% NPV 99.8%; <6 ng/L rule out 78.8% NPV 99.5%.	Hs cTnI <2 ng/L rule out circa metà pz che <6 ng/L ma in sicurezza.
2019	Body R, Twerenbold R, Austin C, Boeddinghaus J, Almashali M, Nestelberger T et al. Diagnostic accuracy of high sensitivity cardiac troponin assay with a single serum test in the Emergency Department. Clin Chem 65:1006-14.	In studio "testing" (665 pz, 14% SCA= Ima, morte, rivascolarizzazione) e studio "validation" (2470 pz, 22.9% SCA) hs-cTnI Singulex a 1.5ng/L rule out 40.1% e 48.9% IMA (sensibilità 98.7 e 98.1%, rispettivamente, meglio di SCA 95.7e 90.6% rispettivamente) e a 0.8 rule out 28.6% SCA con sensibilità 97.5 e 97.9% rispettivamente, simile a hs-cTnT <LOD (24.6% rule out, sensibilità 97.2%).	Hs-cTnI e hs-cTnT <LOD identificano circa 40% di pz IMA e >25% pz SCA.
2020	Arslan M, Dedic A, Boersma E, Dubois EA. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care 9:14-22. Serial high-sensitivity cardiac troponin T measurements to rule out acute myocardial infarction and a single high baseline measurement for swift rule-in: A systematic review and meta-analysis.	MA di 14 coorti prospettiche per 11.929 pz (IMA 13%) da Embase, Medline, Cochrane, Web of Science e Google scholar. Per rule-out, 6 studi con cut-off <14 ng/L hs-cTnT individuano 60.1% pz con sensibilità 96.7% (95% CI 92.3-99.3) e 3 studi classificano 60.2% pz con algoritmo 0-1h con <12 ng/L tempo 0 e delta a 1 h <3 ng/L con sensibilità 98.9% (96.4-100).	Single point e misure seriali 0-1h funzionano per il rule out nel 60% pz.
2020	Body R, Morris N, Collinson P. Single Test Rule-Out of Acute Myocardial Infarction Using the Limit of Detection of a New High-Sensitivity Troponin I Assay. Clin Biochem 2020;78:4-9.	In 999 pz (IMA 13%) valutati in hs-cTnI Siemens Centaur LoQ 2.5ng/L (100% sensibilità, NPV 99.7% per IMA) e cut-off 5ng/L (sensibilità 99.2 e NPV 99.8%): efficienza 28.6% vs 50.4%; sicurezza come MACE 0.7% e 1.4% rispettivamente.	La strategia è possibile con un'efficienza inversa rispetto a MACE.
2020	Carlton EW, Ingram J, Taylor H, Glynn J, Kandiyali S, Campbell S et al. Limit of detection of troponin discharge strategy versus usual care: randomized controlled trial. Heart doi 10.1136/heartjnl-2020-316692.	Con la strategia LODED (1 hs-cTn 3 tipologie T e I + ECG) il 46% dei pz dimessi in 4 h senza MACE a 30 gg vs 37% con strategia standard.	Strategia sicura in real life con incremento di efficienza (+10%) senza costi aggiuntivi.

Tabella 5. Algoritmo per rule out NSTEMI con ADP (Accelerated Diagnostic Pathway) con hs cTn e Risk Score. cTn: troponina; IMA: infarto acuto del miocardio; MACE: eventi cardiaci avversi maggiori; NPV: valore predittivo negativo; PPV: valore predittivo positivo; pz: pazienti.

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 confrontati con diversi score (NACPR, HEART) e senza per dimissione rapida: 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	Cullen L, Mueller C, Parsonage WA et al. J Am Coll Cardiol 62:1242-9. 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 pz esaminati con l'integrazione di hs-cTnI (≤ 26.2 ng/L,) ECG (neg) e score TIMI (0 o ≤ 1): a basso rischio 19.6% / 41.5% e 25.3% / 38.6%, rispettivamente in 1 e 2 coorte e TIMI 0 o ≤ 1 .	Rule-out sicuro con algoritmo 0-2 come precedenti 0-3 (MACE: 0 e 0.8 % a 30 giorni, per TIMI 0 o ≤ 1)
2014	Willems MN, van de Wijngaart DJ, Bergman H, Adiyaman A, Telting D, Willems FF. Neth Heart J. 2014;22:552-6. Addition of heart score to high-sensitivity troponin T versus conventional troponin T in risk stratification of patients with chest pain at the coronary emergency rooms.	Alla presentazione, dei 68 pz (76 %) con hs-cTnT <14 ng/L (HEART Score 3.7, range 1-9), 31 con HEART Score 1-3 non presentarono MACE. Nei 3 pz (4 %) in cui hs-cTnT crebbe >14 ng/L HEART Score era 4-6.	La maggior parte dei pz con dolore toracico è dimessa in 4-6 h usando hs-cTnT e HEART Score. I pz con hs-cTnT inizialmente normale ma elevato HEART Score richiedono follow-up e ripetute hs-cTn.
2015	Kelly AM, Klim S. Emerg Med J 32:760-3. Does undetectable troponin I at presentation using a contemporary sensitive assay rule out myocardial infarction? A cohort study.	In 1076 pz, 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% and 99.4%. escludendo <i>early presenters</i> (<2h) 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 66:635-45.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.	In 959 pz con hs cTnT e 867 pz con hs-cTnI (Abbott) uno score TIMI 0 o ≤ 1 e lo score Goldman modificato ≤ 1 con hs cTn T, TIMI 0 e HEART ≤ 3 con cTnI hanno NPV $\leq 99.5\%$ e rule out 30% pz.	Le cTn hs T e I hanno differenti comportamenti che devono essere conosciuti.
2016	Body R, Carlton E, Sperrin M, et al. Emerg Med J. 2016 Aug 26. emermed-2016e205983. Troponin-only Manchester Acute Coronary Syndromes (T-MACS) decision aid: single biomarker re-derivation and external	Nel "derivation set" (n=703) la soglia di 'rule out' threshold di T-MACS presenta NPV 99.3% (95% CI 97.3% to 99.9%) e sensibilità 98.7% (95.3%-99.8%) per SCA, 'ruling out' 37.7% pz (specificità 47.6%, PPV 34.0%). Nel "validation set" (n=1459), T-MACS presenta NPV 99.3% (98.3%-99.8%) e	T-MACS potrebbe 'rule out' SCA nel 40% di pz, 'ruling in' 5% con singola hs-cTnT a T0.

	validation in three cohorts.	sensibilità 98.1% (95.2%-99.5%), 'ruling out' 40.4% (n=590) pz (specificità 47.0%, PPV 23.9%). T-MACS 'rule in' 10.1% and 4.7% pz nei due set, con 100.0% and 91.3% di SCA.	
2017	Mahler SA, Stopyra JP, Apple FS, Riley RF, Russell GB, Hiestand BC, et al. Use of the HEART pathway with high sensitivity cardiac troponins: a secondary analysis. Clin Biochem 50:401-7.	HEART Pathway con cTnI seriale vs 3h hs-cTnI ha la stessa performance Con cTnI sensibilità (100%, 95%CI: 72-100%), specificità (49%, 95%CI: 40-58%), NPV (100%, 95%CI: 94-100%), and dimissione rapida (45%, 95%CI: 37-54%). HEART Pathway con hs-cTnT perde 1 MACE (IMA): sensibilità (91%, 95%CI: 59-100%), specificità (48%, 95%CI: 39-57%), NPV (98%, 95%CI: 91-100%), and dimissione rapida (45%, 95%CI: 37-54%).	Con HEART Pathway non c'è differenza tra cTnI o hs-cTnI. Con hs-cTnT HEART Pathway perde 1 MACE
2017	Greenslade JH, Nayer R, Parsonage W, et al. Validating the Manchester Acute Coronary Syndromes (MACS) and Troponin-only Manchester Acute Coronary Syndromes (T-MACS) rules for the prediction of acute myocardial infarction in patients presenting to the emergency department with chest pain. Emerg Med J 2017;34:517e523.	In 1244 pz, 114 (9.2%) con IMA e 163 (13.1%) con MACE, MACS and T-MACS definiscono 133 (10.7%) e 246 (19.8%) pz, rispettivamente, a rischio molto basso e disponibili a "early discharge" in ED. Con 1 falso negativo per entrambe la sensibilità è 99.1% (95.2%-100%).	MACS e T-MACS stratificano accuratamente i pz a rischio molto basso. T-MACS consentirebbe un "early discharge" maggiore di pz.
2017	Van Den Berg P, Burrows G, Lewis P, Carley S, Body R. Validation of the (Troponin-only) manchester acute coronary syndromes decision aid with a contemporary cardiac troponin I assay. Am J Emerg Med. 2017 doi: 10.1016/j.ajem.2017.09.032	In 405 pz 76 (18.8%) con SCA MACS and T-MACS presentano simili C-statistics (0.94, p = 0.36) e sensibilità (differenza 1.3%, 95% CI - 1.3 to 3.9%, p = 1.00) ma T-MACS ha maggiore specificità (differenza 16.7%, 95% CI 14.6-18.9%, p < 0.0001). T-MACS e MACS consentono dimissione immediata in 36.3% e 22.5% pz rispettivamente. Dei pz definiti 'very low risk', nessuno ebbe SCA con MACS e 1 (0.7%) con T-MACS.	MACS e T-MACS rule out SCA efficacemente se utilizzati con cTnI e possono ridurre le ospedalizzazioni non necessarie.
2017	McCord J, Cabrera R, Lindahl B, et al. Prognostic Utility of a Modified HEART Score in Chest Pain Patients in the Emergency Department. Circ Cardiovasc Qual Outcomes.2017;10:e003101.	Tra 777 (60%) pz senza IMA escluso da algoritmo 1h, nei 515 (66.3%) con m-HS≤3 1 (0.2%) ebbe MACE e nei 262 (33.7%) con m-HS≥4 6 (2.3%) ebbero MACEs(P=0.007). Tra i 661 pz con hs-cTnT<14 ng/L, nei 413 (62.5%) pz con m-HS≤3, 1 (0.2%) ebbe MACE, e nei 248 (37.5%) con m-HS≥4, 5 (2.0%) ebbero MACE (P=0.03).	Misure seriali di hs-cTnT entro un'ora da m-HS identificano una popolazione a basso rischio che può essere dimessa da ED.
2017	Daltlow MD, Gray KM, Watts A, Diercks DB, Mumma BE. Troponin limit of detection plus cardiac risk stratification scores to rule out acute myocardial infarction and 30-day major adverse cardiac events in ED patients. Crit Pathw Cardiol 16:142-6.	In 888 pz hs-cTnI (Siemens Ultra) a T0 <LOD + HEART score o ACS Pretest Probability Assessment <2% individua IMA con sensibilità 100% per entrambe (vs 98 e 96% rispettivamente da soli) e MACE (IMA, morte, rivascolarizzazione) a 30 gg con sensibilità 100% per entrambe (vs 94 e 95% rispettivamente da soli).	hs-cTn migliora la sensibilità degli risk score per IMA e MACE.

2017	Shiozaki M, Inoue K, Suwa S et al. Int J Cardiol 249:32-5. Utility of the 0-hour/1-hour high-sensitivity cardiac troponin T algorithm in Asian patients with suspected non-ST elevation myocardial infarction.	In 413 pz hs cTnT algoritmo ESC 1h rule out 41.4% NPV 100% e rule in 30.7% PPV 33.1%. FRS risk score funziona meglio di GRACE.	Applicazione di ESC 1h in pz asiatici (Giappone e Taiwan)
2018	Pickering JW, Flaws D, Smith SW, Greenslade J, Cullen L, Parsonage W, et al. A risk assessment score and initial high-sensitivity troponin combine to identify low risk of acute myocardial infarction in the emergency department. Acad Emerg Med 2018;25:434 - 43.	In 2,536 pz, 2,258 senza ECG ischemico, 272 (12.1%) ebbero MACE a30 gg. Il cut-off ottimale per hs-cTnI fu 7 ng/L combinato con EDACS di 16 individua 36.8% pz low risk; 8 ng/L hs-cTnT combinato con EDACS di 15 individua 30.2% pz low risk.	Una misura singola di hs-cTnI and hs-cTnT alla presentazione combinata con EDACS identifica oltre 30% of pz low risk che possono essere dimessi.
2018	Chapman AR, Hesse K, Andrews J, et al. High-Sensitivity Cardiac Troponin I and Clinical Risk Scores in Patients With Suspected Acute Coronary Syndrome. Circulation. 2018;138:1654-65.	In 1935 pz con sospetta SCA, è stata valutata la sicurezza ed efficacia di 2 rule-out pathway da soli o combinati con low-risk TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) (0 or 1), GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) (≤ 108), EDACS (Emergency Department Assessment of Chest Pain Score) (< 16), o HEART (History, ECG, Age, Risk factors, Troponin) (≤ 3). Il European Society of Cardiology 3-hour pathway usa una singola soglia diagnostica (99° percentile), mentre High-STEACS (High-Sensitivity Troponin in the Evaluation of Patients With Acute Coronary Syndrome) applica differenti soglie per rule out (< 5 ng/L) e rule in (> 99 th percentile) per IMA. IMA o morte cardiaca all'ospedalizzazione o a 30 gg avvenne nel 14.3% di pz (276/1935). European Society of Cardiology pathway rule out 70%, con 27 eventi perduti e un NPV di 97.9% (95% CI, 97.1-98.6). Con HEART score ≤ 3 il rule out diminuì a 25% ma NPV migliorò a 99.7% (95% CI, 99.0-100; $P < 0.001$). High-STEACS pathway rule out 65%, con 3 eventi perduti per un NPV di 99.7% (95% CI, 99.4-99.9). Nessun risk score migliorò NPV di High-STEACS, ma tutti ridussero il ruledout (24% - 47%; $P < 0.001$).	I risk scores significantly migliorano la sicurezza di European Society of Cardiology 3-hour pathway, che prevede una singola soglia al 99° percentile. Con High-STEACS pathway, che prevede soglie più basse, i risk scores dimezzano l'efficacia senza migliorare la sicurezza..
2018	Morawiec B, Przywara-Chowaniec B, Muzyk P, et al. Combined Use of High-Sensitive Cardiac Troponin, Copeptin, and the Modified HEART Score for Rapid Evaluation of Chest Pain Patients. Dis Markers. 2018;2018:9136971.	Tra 154 pz, nei 44 (29%) classificati "low-risk" da mHS, 105 pz (68%) ebbero IMA. Per rule out, la migliore sensibilità e NPV furono per hs-TnT/mHS/copeptin (100%, 95% CI 96.6-100, and 100%, 95% CI 75.3-100). A 30 gg, la più alta sopravvivenza fu per h hs-TnT/mHS/copeptin con NPV e sensibilità 100% (95% CI 75.3-100) e (95% CI 96.6-100) rispettivamente.	La combinazione hs-TnT, copeptina e mHS ha una eccellente sensibilità per NPV per la stratificazione del rischio a breve termine.
2019	Ljung L, Lindahl B, Eggers KM, Frick M, Linder R,	In 1.233 pz di 6 centri, la strategia combinatoria di hs-cTn e	L'algoritmo di hs-cTn a 1-h combinato con

	Martinson A, et al. A rapid rule-out strategy based on high sensitive troponin and HEART score implemented in clinical routine is safe and reduces admission to hospital. Eur Heart J 38 Suppl:454.	HEART il tasso di ospedalizzazione diminuì dal 59% al 33% (adjusted odds ratio 0.33 [95% CI 0.25-0.42]). La degenza mediana si ridusse da 23.2 a 4.7 h (95% CI -20.4 a -11.4); i costi mediani da \$1.748 to \$1.079 (95% CI -\$953 a -\$391). Gli eventi clinici furono molto bassi	HEART score si associa con una ridotta ammissione e costi, senza significativi eventi avversi.
2020	Cortés M, Haseeb S, Lambardi F, et al. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care 9:30-8. The HEART score in the era of the European Society of Cardiology 0/1-hour algorithm.	In 1355 pz ESC 0/1-h classifica 921 (68.0%) pz "rule-out" e HEART score classifica 686 (50.6%) pz "low-risk". A 30-day incidenza di NSTEMI 0.32% in ESC "rule-out" pz vs 0.29% in HEART score "low-risk" pz ($p=0.75$). MACE 7.7% in ESC "rule-out" pz vs 1.1% in HEART score "low-risk" pz ($p<0.001$).	ESC 0/1-h identifica più pz con basso rischio di NSTEMI a 30 gg mentre HEART riconosce meglio MACE.

Tabella 6. Algoritmo per rule in NSTEMI con hs cTn singola (T0). In colore quelle utilizzate dalle linee guida ESC 2015. hs-cTn: troponina ad alta sensibilità; Δ: differenza tra valori di tempi diversi di prelievo (T0, T1, T3); IMA: infarto acuto del miocardio; NSTEMI: sindrome coronarica acuta senza soprasslivellamento S-T; PPV: valore predittivo positivo; pz: pazienti.

Anno	Autori/giornale/Titolo	N° pz/validazione	Note
2013	Chenevier-Gobeaux C, Meune C, Freund Y, et al. Influence of age and renal function on high-sensitivity cardiac troponin T diagnostic accuracy for the diagnosis of acute myocardial infarction. <i>Am J Cardiol.</i> 2013;111:1701-7.	In 367 pz di cui 84 >70a, hs cTnT >53.5 ng/L per la diagnosi di IMA e NSTEMI, presenta sensibilità di 87% e 84% e specificità di 87% e 87% nei pz anziani.	In pz anziani, hs cTnT>53 ha buone sensibilità per IMA e NSTEMI.
2015	Reichlin T, Twerenbold R, Wildi K, et al. Prospective validation of a 1-hour algorithm to rule-out and rule-in acute myocardial infarction using a high-sensitivity cardiac troponin T assay. <i>CMAJ</i> 2015; 187: E243-E252.	In 1320 pz, con hs cTnT<52 ng/L (o delta a 1h >5ng/L) presenta rule in con PPV 78.2%	Inserito cutoff 52 ng/L hs cTnT rule in in algoritmo ESC 0-1h.
2016	Goorden SMI, van Engelen RA, Wong LSM, et al. A novel troponin I rule-out value below the upper reference limit for acute myocardial infarction. <i>Heart</i> 2016; 102: 1721-7.	In 1490 pz, 70 ng/L hs cTnI Abbott ha rule-in con specificità 90.8% (89.3% - 92.4%) e PPV:39.7% (36.1% - 43.3%)	Performance hs cTnI comparabile a hs cTnT.
2017	Mueller-Hennessen M, Mueller C, Giannitsis E et al. 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. <i>Clin Chem</i> 63:542-51.	In 1281 pz con hs cTnT 0h >60 ng/L hanno PPV 87.2% che non aumenta con aumento hs cTn, con T1 e T3 aggiungendo Δ relativo (20%).	In pazienti con valori hs cTnT elevati >60 ng/L, il valore diagnostico non è aumentato da hs cTn seriali.
2018	Twerenbold R, Neumann JT, Sørensen NA, et al. Prospective Validation of the 0/1-h Algorithm for Early Diagnosis of Myocardial Infarction. <i>J Am Coll Cardiol</i> 72:620-32	In 4.368 pz con ESC 0/1 h hs-cTnT 52 ng/L alloca in rule-in 11% pz con accurato rule-in PPV (79.5%). In 3,500 pz con hs-cTnI 52 ng/L alloca in rule-in 23% pz con accurato PPV (67.7%).	In Algoritmo ESC 0/1-h hs-cTnT e hs-cTnI a 52 ng/L hanno PPV accurato.
2020	Arslan M, Dedic A, Boersma E, Dubois EA. Serial high-sensitivity cardiac troponin T measurements to rule out acute myocardial infarction and a single high baseline measurement for swift rule-in: A systematic review and meta-analysis. <i>Eur Heart J Acute Cardiovasc Care</i> 9:14-22	MA di 14 coorti prospettiche per 11.929 pz (IMA 13%) da Embase, Medline, Cochrane, Web of Science e Google scholar. Per rule-in, 6 studi indicano per hs-cTnT>50 ng/L una specificità del 94.6% (91.5-97.1).	Per il rule in un valore di hs-cTnT>50 ng/L ha elevata specificità.