

REF



SYSTEM

09315357190

09315357500

300

cobas e 402
cobas e 801

Italiano

Informazioni relative al sistema

Nome abbreviato	ACN (<i>application code number</i> – codice di applicazione)	Applicazione
TNTHSX	10239	18 minuti
TNTHSSTX	10240	9 minuti (STAT: <i>Short Turn Around Time</i>)

Finalità d'uso

Test immunologico per la determinazione quantitativa *in vitro* della troponina T cardiaca nel siero e nel plasma umani. Questo test può essere impiegato per coadiuvare la diagnosi differenziale della sindrome coronarica acuta per identificare necrosi, ad es. un infarto miocardico acuto (IMA), e per decidere se dimettere e gestire ambulatorialmente i pazienti con sospetta sindrome coronarica acuta (SCA). Il test è anche indicato per la stratificazione del rischio nei pazienti con sindrome coronarica acuta e del rischio cardiaco nei pazienti con insufficienza renale cronica. Inoltre il test può essere utile per la scelta di terapie ed interventi più intensivi nei pazienti con livelli elevati di troponina T (cTnT) cardiaca.

Il test può essere anche impiegato nel contesto di interventi chirurgici non cardiaci, per stimare in sede pre-operatoria qual è il rischio perioperatorio di eventi cardiaci avversi importanti per la diagnosi di infarto miocardico perioperatorio e di danno miocardico conseguente a chirurgia non cardiaca.

I valori di cTnT-hs possono essere impiegati, unitamente ai risultati clinici e diagnostici, per coadiuvare la stratificazione del rischio a lungo termine di morte cardiovascolare, infarto miocardico, rivascolarizzazione coronarica, arresto cardiaco o ictus ischemico e mortalità per tutte le cause nei soggetti asintomatici.

L'esecuzione dell'ImmunoAssay in ElettoChemiLuminescenza "ECLIA" è destinata all'uso sugli immunoanalizzatori **cobas**.

Sommaro

La troponina T (TnT) è un componente dell'apparato contrattile della muscolatura striata. Benché la funzione della TnT sia uguale in tutti i muscoli striati, la TnT presente esclusivamente nel miocardio (TnT cardiaca, peso molecolare: 39.7 kDa) si distingue chiaramente dalla TnT della muscolatura scheletrica. Grazie alla sua alta specificità tissutale, la cTnT è un marcatore cardio-specifico molto sensibile ai danni miocardici. Infatti, la troponina T cardiaca aumenta rapidamente dopo un infarto miocardico acuto (IMA) e può persistere fino a 2 settimane.^{1,2,3} La rilevabilità precoce dell'aumento della troponina nel sangue dipende dalla sensibilità analitica del test della troponina specifico utilizzato. La troponina T cardiaca ad alta sensibilità (*cardiac troponin T-high sensitive: cTnT-hs*) ha aiutato a ridurre il tempo osservazionale da 6 a 3 ore, rispetto ai test convenzionali della troponina (cTn), come suggerito da vari studi^{4,5,6} e raccomandato dalle Linee guida dell'ESC (2011) e del NICE (2014) relative all'infarto miocardico senza soprasslivellamento del tratto ST (NSTEMI).^{7,8} Nelle linee guida dell'ESC del 2015 e del 2020 relative all'infarto miocardico senza soprasslivellamento del tratto ST (NSTEMI), viene proposta un'ulteriore riduzione del tempo osservazionale a 0 h / 1 h. Questo approccio accelerato, che mira a includere o escludere l'IMA entro 0 h / 1 h, deve essere accompagnato da test della troponina cardiaca (hs-cTn) ad alta sensibilità, insieme all'anamnesi del paziente e ai riscontri ottenuti dagli esami clinici (ad es. ECG, indagini per immagini, risultati di laboratorio aggiuntivi).^{9,10,11,12} I valori specifici dell'algoritmo per la cTnT-hs sono stati suggeriti in tali linee guida e sono stati validati in 3 studi (APACE, APACE-2015 e TRAPID-AMI 2020), oltre che in altri studi prospettici.^{13,14,15,16,17,18,19,20} Sono anche stati sviluppati dei procedimenti alternativi, nei quali la cTnT-hs viene utilizzata per includere o escludere l'IMA entro 2 ore, con o senza punteggio di rischio.^{9,21,22,23,24,25,26}

A differenza dell'infarto miocardico con soprasslivellamento del tratto ST (STEMI), la diagnosi di NSTEMI è basata sostanzialmente sui valori della cTn misurati. Secondo la nuova Definizione Universale, l'infarto miocardico (IM) viene diagnosticato quando i livelli di cTn nel sangue sono superiori al 99° percentile del limite di riferimento (di una popolazione sana), insieme

all'evidenza di ischemia miocardica (sintomi, modificazioni dell'elettrocardiogramma (ECG) o risultati di indagini per immagini). La definizione richiede una determinazione di cTn con un'impresione (coefficiente di variazione) al 99° percentile minore o uguale al 10%.²⁷

La cTnT è un marcatore prognostico indipendente, capace di predire l'esito dei pazienti con sindrome coronarica acuta (SCA) sul breve, medio e lungo termine.^{28,29,30,31}

Inoltre 4 studi multicentrici, che hanno coinvolto più di 7000 pazienti, hanno dimostrato che la cTnT è utile anche per identificare i pazienti che potrebbero trarre beneficio da una terapia anti-trombotica (inibitori di GPIIb/IIIa, eparina a basso peso molecolare).^{32,33,34,35,36}

I risultati di uno studio secondario della prova PLATO, che ha coinvolto 9946 pazienti ospedalizzati per SCA-NSTE, supportano l'uso del test cTnT-hs anche per identificare i pazienti con SCA-NSTE che potrebbero trarre più beneficio da una strategia terapeutica aggressiva con antiaggreganti piastrinici.³⁷

La troponina cardiaca è stata riconfermata come il marcatore preferenziale di danni miocardici, indicato nelle nuove linee guida per la diagnosi ed il trattamento dell'infarto miocardico senza soprasslivellamento del tratto ST (NSTEMI).^{9,38}

Le troponine cardiache vengono rilasciate durante il processo di necrosi miocardica. Pur essendo specifiche del cuore, non sono specifiche solo dell'IM. Per distinguere tra aumenti acuti e cronici della cTn, la Definizione Universale di IMA richiede l'esecuzione di campionamenti seriali per rilevare un incremento e/o decremento della cTn dove almeno un valore è al di sopra del limite di riferimento superiore (99° percentile). Le modificazioni assolute della cTn sembrano avere un'accuratezza diagnostica superiore per l'IMA rispetto alle modificazioni relative.^{27,39} L'interpretazione dei risultati deve essere effettuata considerando la valutazione clinica, inclusi sintomi ischemici e cambiamenti elettrocardiografici.

La Definizione Universale di IMA riconosce che il miglioramento della sensibilità analitica dei test per la cTn utilizzati negli ultimi anni ha consentito la rilevazione di danni miocardici associati ad altre eziologie.²⁷ È possibile che vengano rilevati aumenti cronici della cTn nei pazienti clinicamente stabili, ad es. pazienti con insufficienza cardiaca ischemica o non ischemica,^{40,41,42} pazienti con varie forme di cardiomiopatia,⁴³ con insufficienza renale,^{44,45,46,47,48,49} sepsi⁵⁰ e diabete.^{51,52}

Livelli elevati di cTnT sono correlati alla gravità della coronaropatia e ad un esito sfavorevole, indipendentemente dai livelli dei peptidi natriuretici (NT-proBNP o BNP).^{53,54}

Le linee guida dell'ESC del 2016 per la diagnosi ed il trattamento dell'insufficienza cardiaca acuta e cronica (*Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure*) e la IV definizione di Infarto Miocardico Acuto (IMA) riconoscono il ruolo della cTn nella stratificazione del rischio e nel processo decisionale relativo ai pazienti con insufficienza cardiaca acuta (ICA). Queste linee guida raccomandano, oltre alla misurazione dei peptidi natriuretici di tipo B, la misurazione della cTn in tutti i pazienti che si presentano con dispnea acuta e sospetta ICA, per coadiuvare la differenziazione dell'ICA dalla dispnea acuta senza cause cardiache o per escludere un danno miocardico o IMA di tipo 1.^{55,57}

I valori di troponina T cardiaca sono un indice predittivo indipendente di eventi cardiovascolari, comprese l'insorgenza e la recidiva di fibrillazione atriale (FA).⁵⁶

Recentemente, la cTnT-hs è anche stata inclusa nel "punteggio di rischio di sanguinamento ABC", che prende in considerazione l'età, i biomarcatori (GDF-15, cTnT-hs ed emoglobina) e l'anamnesi del sanguinamento, nonché nel "punteggio di rischio di ictus ABC", che prende in considerazione l'età, l'NT-proBNP, la cTnT-hs ed un eventuale ictus/attacco ischemico transitorio pregresso. È stato dimostrato che il punteggio di rischio di sanguinamento ABC aumenta in modo significativo la predittività di emorragie nei pazienti con AF.⁵⁷ Il punteggio di rischio di sanguinamento ABC potrebbe, quindi, essere uno strumento prezioso per il processo decisionale relativo alle indicazioni per la selezione della terapia orale con anticoagulanti nei pazienti con AF.⁵⁸ I risultati dello studio ENGAGE AF-TIMI 48, che valutava i punteggi di rischio di ictus ABC e di sanguinamento ABC, hanno confermato che tali punteggi possono

coadiuvare l'identificazione dei pazienti con AF che più probabilmente traggono beneficio dalla terapia con anticoagulanti orali non antagonisti della vitamina K (*non-vitamin K antagonist oral anticoagulants*: NOAC).⁵⁸

Un danno alle cellule miocardiche che provoca concentrazioni elevate di cTnT nel sangue può anche essere riscontrato in presenza di altri quadri clinici, quali miocardite,⁵⁹ contusione cardiaca,⁶⁰ embolia polmonare,⁶¹ nefropatia benigna⁶² e cardiotoxicità indotta da farmaci.⁶³ Nei pazienti affetti da COVID-19, spesso sono stati segnalati livelli di cTnT al di sopra del limite di riferimento superiore (99° percentile) al momento del ricovero e nel corso della malattia.^{64,65,66,67} Livelli elevati di cTnT sono indicativi di danno miocardico e possono predire la necessità di ricovero in unità di terapia intensiva, ventilazione invasiva ed evento di mortalità.^{65,66,67,68,69}

Vari studi effettuati nella popolazione generale hanno evidenziato che le concentrazioni elevate della cTnT-hs al di sotto dell'URL (*upper reference limit*: limite di riferimento superiore) (99° percentile) possono fornire informazioni prognostiche per un rischio aumentato di malattie cardiovascolari. Questa associazione era più forte per le malattie cardiovascolari (*Cardiovascular Disease*: CVD) fatali e vale sia per le cardiopatie coronariche (*Coronary Heart Disease*: CHD) che per l'ictus. Inoltre, persisteva dopo l'aggiustamento per i fattori di rischio convenzionali.^{70,71,72,73,74,75,76}

Le informazioni diagnostiche e prognostiche fornite dalla cTnT-hs nei pazienti con insufficienza cardiaca e disfunzione renale possono essere integrate con quelle di altri test diagnostici, ad es. NT-proBNP o GDF-15.^{77,78} I risultati dello studio FRISC-II suggeriscono che nei pazienti affetti da SCA senza sopraslivellamento del tratto ST, la prioritizzazione per le procedure invasive precoci può essere facilitata impiegando biomarcatori quali la cTnT-hs ed il GDF-15.⁷⁸

Le misurazioni della cTnT-hs prima di un intervento chirurgico non cardiaco possono essere impiegate per predire il rischio perioperatorio di eventi avversi cardiovascolari importanti (*major adverse cardiac events*: MACE), ad esempio morte cardiovascolare e infarto miocardico (IM).⁷⁹ per la diagnosi perioperatoria di lesioni miocardiche dopo chirurgia non cardiaca (*myocardial injury after non-cardiac surgery*: MINS)⁸⁰ e di infarto/danno perioperatorio al miocardio (*peri-operative myocardial injury*: PMI).⁸¹ Le modificazioni della troponina cardiaca durante la chirurgia, e gli aumenti dei picchi di cTn entro i primi 3 giorni dalla chirurgia, possono essere utilizzati per predire il rischio MACE e per diagnosticare MINS, PMI o IM.^{82,83,84}

Il test Elecsys Troponin T hs impiega due anticorpi monoclonali specifici anti-cTnT umana.^{85,86} Gli anticorpi riconoscono due epitopi (posizioni degli aminoacidi 125-131 e 136-147), collocati nella parte centrale della proteina cTnT, che è composta da 288 aminoacidi.

I calibratori Troponin T hs (Troponin T hs CalSet) contengono troponina T cardiaca umana ricombinante (rec. hcTnT). La rec. hcTnT viene isolata da una coltura cellulare di *E. coli* BL21, contenente un vettore pET con gene dell'isoforma 3 della cTnT umana. Dopo la fermentazione, le cellule vengono destabilizzate mediante sonicazione, e la rec. hcTnT viene purificata mediante cromatografia a scambio ionico. La rec. hcTnT purificata viene poi caratterizzata mediante SDS PAGE, *Western blotting*, attività immunologica e concentrazione proteica.⁸⁷

L'IFCC (*International Federation of Clinical Chemistry*) definisce i test per la cTn "ad alta sensibilità" (*High-sensitivity*: hs) se hanno un CV ≤ 10% al 99° percentile e ≥ 50% dei valori rilevabili al di sopra del Limite di sensibilità, in una popolazione di riferimento sana di entrambi i sessi.⁸⁸ La compatibilità con questi 2 criteri è già stata confermata esternamente.⁸⁹

Principio del test

Principio sandwich. Durata complessiva del test: 18 minuti.

- 1^a incubazione: l'antigene nel campione (30 µL), un anticorpo monoclonale biotinilato specifico anti-troponina T cardiaca e un anticorpo monoclonale specifico anti-troponina T cardiaca, marcato con un complesso di rutenio^{a)}, reagiscono formando un complesso sandwich.
- 2^a incubazione: dopo l'aggiunta di microparticelle rivestite di streptavidina, il complesso si lega alla fase solida mediante l'interazione biotina-streptavidina.

Durata complessiva del test: 9 minuti.

- Durante l'incubazione di 9 minuti, l'antigene nel campione (30 µL), un anticorpo monoclonale biotinilato specifico anti-troponina T cardiaca, un anticorpo monoclonale specifico anti-troponina T cardiaca, marcato con un complesso di rutenio, e microparticelle rivestite di streptavidina reagiscono formando un complesso sandwich, che si lega alla fase solida.

Per entrambe le applicazioni del test:

- La miscela di reazione viene aspirata nella cella di misura dove le microparticelle vengono attratte magneticamente alla superficie dell'elettrodo. Successivamente si eliminano le sostanze non legate impiegando ProCell II M. Applicando una tensione all'elettrodo, si induce l'emissione chemiluminescente che viene misurata mediante il fotomoltiplicatore.
- I risultati vengono calcolati in base ad una curva di calibrazione, che viene generata in modo specifico per lo strumento con una calibrazione a 2 punti e con una curva master fornita tramite **cobas link**.

a) Complesso di rutenio (II) tris(2,2'-bipiridile) (Ru(bpy)₃²⁺)

Reattivi – soluzioni pronte all'uso

Il **cobas** e pack è contrassegnato con TNTHSX.

- M Microparticelle rivestite di streptavidina, 1 flacone, 12.4 mL:
microparticelle rivestite di streptavidina 0.72 mg/mL; conservante.
- R1 Anticorpi anti-troponina T cardiaca-biotina, 1 flacone, 15.8 mL:
anticorpo (murino) monoclonale biotinilato antitroponina T 2.5 mg/L;
tampone fosfato 100 mmol/L, pH 6.0; conservante; inibitori.
- R2 Anticorpi anti-troponina T cardiaca-Ru(bpy)₃²⁺, 1 flacone, 15.8 mL:
anticorpo (murino) monoclonale antitroponina T, marcato con un
complesso di rutenio 2.5 mg/L; tampone fosfato 100 mmol/L, pH 6.0;
conservante.

Precauzioni e avvertenze

Per uso diagnostico in vitro per i professionisti del settore sanitario. Osservare le precauzioni normalmente adottate durante la manipolazione dei reagenti di laboratorio.

Rifiuti infettivi e microbici:

Avvertenza: trattare i rifiuti come materiale a potenziale rischio biologico. Smaltire i rifiuti a seconda delle istruzioni e procedure di laboratorio riconosciute.

Rischi ambientali:

Per garantire lo smaltimento sicuro, applicare tutte le normative locali rilevanti in materia di rifiuti.

Scheda dati di sicurezza disponibile su richiesta per gli utilizzatori professionali.

Questa confezione contiene componenti classificati, secondo il Regolamento (CE) N. 1272/2008, come segue:



Avvertenza

- H317 Può provocare una reazione allergica cutanea.
- H412 Nocivo per gli organismi acquatici con effetti di lunga durata.

Prevenzione:

- P261 Evitare di respirare la polvere/i fumi/i gas/la nebbia/i vapori/gli aerosol.
- P273 Non disperdere nell'ambiente.
- P280 Indossare guanti protettivi.

Reazione:

- P333 + P313 In caso di irritazione o eruzione della pelle: consultare un medico.

Elecsys Troponin T hs

P362 + P364 Togliersi di dosso gli indumenti contaminati e lavarli prima di indossarli nuovamente.

Smaltimento rifiuti:

P501 Smaltire il prodotto/recipiente in un impianto di smaltimento rifiuti approvato.

L'etichettatura relativa alla sicurezza del prodotto è conforme al regolamento GHS UE.

Contatto telefonico: per tutti i paesi: +49-621-7590

Evitare la formazione di schiuma in tutti i reattivi e tipi di campione (campioni, calibratori e controlli).

Utilizzo dei reattivi

Il test Elecsys Troponin T hs può essere utilizzato sia per l'applicazione da 9 minuti che per quella da 18 minuti.

I reattivi contenuti nella confezione formano un'unità inseparabile e sono pronti all'uso.

Tutte le informazioni necessarie per l'utilizzo corretto sono disponibili tramite **cobas link**.

Conservazione e stabilità

Conservare a 2-8 °C.

Non congelare.

Conservare il **cobas e pack in posizione verticale** in modo da garantire la completa disponibilità delle microparticelle durante il mescolamento automatico prima dell'uso.

Stabilità:	
prima dell'apertura a 2-8 °C	fino alla data di scadenza indicata
sugli analizzatori	16 settimane

Prelievo e preparazione dei campioni

Solo i tipi di campione elencati di seguito sono stati testati e risultano accettabili.

Siero, prelevato con provette standard per prelievi di campioni o con provette contenenti gel di separazione.

Plasma con K₂-EDTA, K₃-EDTA, litio eparina e sodio eparina.

È possibile impiegare provette per plasma che contengono gel di separazione.

I campioni di plasma (con EDTA, eparina) e di siero non devono essere impiegati in modo intercambiabile.

Criterio di valutazione: slope 0.90-1.10 + coefficiente di correlazione ≥ 0.95. Stabilità: 24 ore a 2-8 °C, 12 mesi a -20 °C (± 5 °C). Congelare solo 1 volta.

I tipi di campione elencati sono stati testati impiegando una selezione di provette per il prelievo di campioni disponibili in commercio al momento dell'analisi; non sono, quindi, state testate tutte le provette disponibili di tutte le case produttrici. Alcuni sistemi per il prelievo di campioni di vari produttori possono contenere diversi materiali e in alcuni casi possono interferire sui risultati del test. Quando si trattano i campioni in provette primarie (sistemi per il prelievo di campioni), seguire le istruzioni del produttore delle provette.

I campioni contenenti precipitati devono essere centrifugati prima dell'esecuzione del test.

Non impiegare campioni e controlli stabilizzati con azide.

Assicurarsi che i campioni ed i calibratori al momento della misura siano alla temperatura di 20-25 °C.

Per evitare un'eventuale evaporazione, analizzare/misurare i campioni e calibratori che si trovano sugli analizzatori entro 2 ore.

Materiali a disposizione

Per i reattivi, vedere la sezione "Reattivi – soluzioni pronte all'uso".

Materiali necessari (ma non forniti)

- [REF] 09315373190, CalSet Troponin T hs, per 4 x 1.0 mL
- [REF] 05095107190, PreciControl Troponin, per 4 x 2.0 mL
- [REF] 07299010190, Diluent MultiAssay, 45.2 mL di diluente per campioni
- Normale attrezzatura da laboratorio

Analizzatore **cobas e**

Altri materiali per gli analizzatori **cobas e 402 e cobas e 801**:

- [REF] 06908799190, ProCell II M, 2 x 2 L di soluzione di sistema
- [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L di soluzione di lavaggio per celle di misura
- [REF] 07485409001, Reservoir Cup, 8 coppette per la fornitura di ProCell II M e CleanCell M
- [REF] 06908853190, PreClean II M, 2 x 2 L di soluzione di lavaggio
- [REF] 05694302001, Assay Tip/Assay Cup tray, 6 pile da 6 supporti, ciascuno contenente 105 puntali e 105 cuvette per il test, 3 scatole di cartone per rifiuti
- [REF] 07485425001, Liquid Flow Cleaning Cup, 2 coppette adapter per fornire ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean alla Liquid Flow Cleaning Detection Unit
- [REF] 07485433001, PreWash Liquid Flow Cleaning Cup, 1 coppetta adapter per fornire ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean alla Liquid Flow Cleaning PreWash Unit
- [REF] 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 mL di soluzione di lavaggio per il sistema

Esecuzione

Per una performance ottimale del test, attenersi alle indicazioni riportate nel presente documento per l'analizzatore in questione. Per le istruzioni specifiche dell'analizzatore relative all'esecuzione del test, consultare il manuale d'uso dello strumento.

La risospensione delle microparticelle prima dell'uso avrà luogo automaticamente.

Collocare il **cobas e pack refrigerato** (conservato a 2-8 °C) sul reagent manager. Evitare la formazione di schiuma. La regolazione della temperatura esatta dei reattivi nonché l'apertura e la chiusura del **cobas e pack** avranno luogo automaticamente nello strumento.

Calibrazione

Tracciabilità: il test Elecsys Troponin T hs ([REF] 08469873190 / 09315357190) è stato standardizzato contro il test Elecsys Troponin T STAT ([REF] 04660307190). Questo, a sua volta, è stato originariamente standardizzato contro il metodo Enzymun-Test Troponin T (CARDIAC T). La curva master preimpostata viene adattata all'analizzatore impiegando l'appropriato CalSet.

Frequenza di calibrazione: effettuare una calibrazione per ogni lotto di reattivo con reattivo fresco (al massimo 24 ore dopo l'identificazione del **cobas e pack** sull'analizzatore).

L'intervallo di calibrazione può essere esteso in base a valori accettabili della verifica di calibrazione da parte del laboratorio.

Si consiglia di ripetere la calibrazione come segue:

- dopo 12 settimane se si impiega lo stesso lotto di reagente
- dopo 28 giorni se si impiega lo stesso **cobas e pack** sull'analizzatore
- all'occorrenza: ad es. se un controllo di qualità si trova al di fuori dei limiti definiti

Controllo di qualità

Per il controllo di qualità, impiegare PreciControl Troponin.

In aggiunta, è possibile utilizzare altro materiale di controllo appropriato.

I controlli per le diverse concentrazioni devono essere eseguiti individualmente almeno 1 volta ogni 24 ore quando il test è in uso, al cambio di ogni **cobas e pack** e dopo ogni calibrazione.

Gli intervalli ed i limiti del controllo dovranno essere conformi alle esigenze individuali di ogni laboratorio. I valori ottenuti devono rientrare nei limiti definiti. Ogni laboratorio deve definire delle misure correttive da attuare nel caso che alcuni valori siano al di fuori dei limiti definiti.

Se necessario, va ripetuta la misura dei corrispondenti campioni.

Per il controllo di qualità, attenersi alle normative vigenti e alle linee guida locali.

Calcolo

L'analizzatore effettua il calcolo automatico della concentrazione dell'analita di ogni campione (in pg/mL, in ng/L, in ng/mL oppure in µg/L).

Limiti del metodo – interferenze

È stato testato l'effetto delle seguenti sostanze endogene e dei seguenti composti farmaceutici sulla performance del test. Testando le interferenze fino alle concentrazioni elencate, non è stata osservata alcuna influenza sui risultati.

Sostanze endogene

Composto	Concentrazione testata
Bilirubina	≤428 µmol/L oppure ≤25 mg/dL
Emoglobina	≤0.062 mmol/L oppure ≤100 mg/dL
Intralipid	≤1500 mg/dL
Biotina	≤4.92 µmol/L oppure ≤1200 ng/mL
Fattori reumatoidi	≤1200 IU/mL
Albumina	≤7 g/dL

Criterio di valutazione: recupero di ±2.8 pg/mL del valore iniziale < 14 pg/mL, di ±20 % del valore iniziale compreso tra 14 e 100 pg/mL, e di ±10 % del valore iniziale > 100 pg/mL.

Quando si impiegano campioni con concentrazioni di emoglobina > 0.1 g/dL, si ottengono risultati falsamente diminuiti.

Nessun effetto hook è stato riscontrato in caso di concentrazioni di troponina T fino a 100000 ng/L (pg/mL).

Sostanze farmaceutiche

Tra 17 farmaci di frequente impiego, testati *in vitro*, non si è osservata alcuna interferenza con il test.

Inoltre, sono stati testati i seguenti farmaci cardiaci speciali. Non è stata riscontrata alcuna interferenza con il test.

Farmaci cardiaci speciali

Farmaco	Concentrazione testata mg/L
Carvedilolo	37.5
Clopidogrel	75
Digossina	0.25
Epinefrina	0.5
Insulina aspart	1.6
Lidocaina	80
Lisinopril	10
Metilprednisolone (Urbason)	7.5
Metoprololo	150
Nifedipina	30
Fenprocumone	3
Propafenone	300
Retepase	33.3
Simvastatina	30
Spironolattone	75
Tolbutamide (glibenclamide)	1500
Torasemide	15
Verapamil	240
Valsartan	206
Sacubitril	194
Dabigatran	300
Rivaroxaban	40

Le interferenze da farmaci vengono misurate in base alle raccomandazioni contenute nelle linee guida EP07 e EP37 del CLSI e presenti in letteratura. Gli effetti causati dalle concentrazioni superiori a queste raccomandazioni non sono stati caratterizzati.

In casi rari possono riscontrarsi interferenze causate da titoli estremamente alti di anticorpi diretti contro anticorpi specifici anti-analita, di anticorpi anti-streptavidina o di anticorpi anti-rutenio. Tali effetti sono ridotti al minimo attraverso un procedimento appropriato del test.

Ai fini diagnostici, i risultati devono sempre essere valutati congiuntamente con la storia clinica del paziente, con gli esami clinici e con altre evidenze cliniche.

Limiti ed intervalli**Intervallo di misura**

3-10000 ng/L oppure pg/mL (definito dal limite di sensibilità e dal massimo valore della curva master). I valori al di sotto del limite di sensibilità vengono indicati come < 3 ng/L oppure pg/mL. I valori al di sopra dell'intervallo di misura vengono indicati come >10000 ng/L oppure pg/mL (oppure, su campioni diluiti 1:10, fino a 100000 ng/L oppure pg/mL).

Limiti inferiori di misura

Limite del bianco, limite di sensibilità e limite di quantificazione

Limite del bianco = 2.5 ng/L (pg/mL)

Limite di sensibilità = 3 ng/L (pg/mL)

Limite di quantificazione = 13 ng/L (pg/mL)

Il limite del bianco, il limite di sensibilità ed il limite di quantificazione sono stati determinati in conformità ai requisiti EP17-A2 del CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*).

Il limite del bianco corrisponde al valore del 95° percentile ottenuto in n ≥ 60 misurazioni di campioni privi di analiti in varie serie indipendenti l'una dall'altra. Il limite del bianco corrisponde alla concentrazione al di sotto della quale si riscontrano campioni privi di analiti con una probabilità del 95 %.

Il limite di sensibilità viene determinato in base al limite del bianco e alla deviazione standard dei campioni con concentrazioni basse. Il limite di sensibilità corrisponde alla concentrazione minima dell'analita che può essere rilevata (valore superiore al limite del bianco con una probabilità del 95 %).

Il limite di quantificazione (la sensibilità funzionale) rappresenta la concentrazione minima dell'analita che può essere misurata in modo riproducibile con un CV della precisione intermedia ≤ 10%.

È stato effettuato uno studio interno basato sulle informazioni contenute nel protocollo EP17-A2 del CLSI. Nella determinazione del limite del bianco, del limite di sensibilità e del limite di quantificazione sono stati ottenuti i seguenti risultati (vedere tabella sottostante). Inoltre, per la concentrazione dell'analita che può essere misurata in modo riproducibile con un CV della precisione intermedia ≤ 20%, sono stati ottenuti i seguenti risultati:

	Applicazione da 18 min	Applicazione da 9 min
Limite del bianco (ng/L = pg/mL)	2.21	1.91
Limite di sensibilità (ng/L = pg/mL)	2.97	2.72
Limite di quantificazione CV intermedio del 10% (ng/L = pg/mL)	5.40	3.22
CV intermedio del 20% (ng/L = pg/mL)	2.30	1.00

Diluizione

I campioni con concentrazioni di cTnT al di sopra dell'intervallo di misura possono essere diluiti con Diluent MultiAssay. È raccomandata la diluizione 1:10 (automaticamente dagli analizzatori o manualmente). La concentrazione del campione diluito deve essere ≥ 1000 ng/L (pg/mL).

Dopo la diluizione manuale, moltiplicare il risultato per il fattore di diluizione.

Dopo la diluizione automatica, il software calcola automaticamente la concentrazione del campione.

Valori di riferimento

Negli studi condotti con il test Elecsys Troponin T hs su 533 campioni prelevati da soggetti volontari sani (età: 20-71 anni), il limite di riferimento superiore (URL) (99° percentile) per la troponina T è stato determinato a 14 ng/L (pg/mL), intervallo di confidenza al 95 %: 12.7-24.9 ng/L (pg/mL).⁹⁰ Inoltre, questo studio, applicando un metodo non

parametrico, definisce l'URL (99° percentile) come 9.0 ng/L (pg/mL) per le donne (n = 265) e 16.8 ng/L (pg/mL) per gli uomini (n = 268). Di questi 533 soggetti volontari, 306 (57.4 %) presentavano un valore di cTn maggiore di 3 ng/L (pg/mL).⁹⁰ Varie pubblicazioni hanno riferito che, con l'uso della cTnT-hs, i valori di cutoff specifici del sesso non aggiungono nessun valore clinico rispetto ad un valore di cutoff generale.^{91,92,93,94,95,96,97}

In base ai criteri dell'OMS per la definizione dell'IMA,⁹⁸ definiti negli anni '70, il valore di cutoff (discriminatore clinico) per la troponina T è di 0.1 µg/L (ng/mL) oppure 100 ng/L (pg/mL), come stabilito dall'analisi ROC eseguita sui risultati ottenuti con un test Elecsys Troponin T della generazione precedente.^{99,100}

La definizione dell'IMA stabilita dall'OMS è stata recentemente aggiornata e prende in considerazione la definizione dell'ESC/ACCF/AHA/WHF, che raccomanda di rilevare un incremento e/o un decremento della troponina cardiaca nel quadro clinico dell'ischemia miocardica, utilizzando il valore di cutoff per la troponina al 99° percentile.¹⁰¹

A causa della cinetica di rilascio della troponina T cardiaca, un risultato iniziale del test < 99° percentile, ottenuto entro la prima ora dall'insorgenza dei sintomi, non esclude un infarto miocardico in tutti i pazienti. Per questo motivo sono stati proposti valori di cutoff più bassi per un'esclusione immediata, nonché cambiamenti delta specifici per gli algoritmi di 0 h / 1 h.⁹ Ulteriori test, ad intervalli di tempo appropriati, sono indicati se le prime misurazioni non sono state conclusive e le condizioni cliniche suggeriscono ancora SCA.⁹ I valori di cTn devono sempre essere accompagnati da una valutazione clinica completa (includere le caratteristiche del dolore toracico e l'ECG).

Algoritmo diagnostico dell'ESC per l'inclusione o l'esclusione di IMA entro 0 h/1 h, sulla base del test cTnT-hs, nei pazienti con sospetto NSTEMI che si presentano in pronto soccorso (PS).⁹

Concentrazione di cTnT-hs (ng/L o pg/mL)	Valori di cTnT-hs nei pazienti con sospetto NSTEMI			
	0 h < 5*	0 h < 12	altro	0 h ≥ 52
		e Δ 0-1 h < 3		o Δ 0-1 h ≥ 5
Orientamento per la diagnosi di IMA	Escludere	Escludere	Ossevare	Includere

0 h e 1 h si riferiscono al tempo trascorso dal primo test del sangue.

* Si applica solo se il dolore toracico è iniziato da > 3 h.

Oltre alla cTn, la diagnosi di IMA richiede anche l'evidenza clinica di ischemia miocardica. Si consiglia di prestare attenzione a determinati sottogruppi di pazienti, ad es. persone anziane, pazienti gravemente malati con sepsi o malattia renale in fase terminale, soggetti con sintomi atipici e soggetti che si presentano molto presto dopo la comparsa dei sintomi.

Come consigliato nelle linee guida dell'ESC, è importante avere un'anamnesi attenta e una descrizione precisa dei sintomi. È necessario eseguire un esame fisico e prestare particolare attenzione alla possibile presenza di contusione cardiaca, insufficienza cardiaca acuta e cronica, dissezione aortica, malattia della valvola aortica, cardiomiopatia ipertrofica, tachiaritmie o bradiaritmie, cardiomiopatia da stress (sindrome *tako-tsubo*), rhabdmiolisi con danno cardiaco, embolia polmonare, grave ipertensione polmonare, malattia neurologica acuta, malattie infiltrative, tossicità indotta da farmaci, insufficienza respiratoria, sepsi, ustioni o altre patologie.^{9,27}

L'esecuzione di un ECG rende possibile la differenziazione dei pazienti con o senza modificazioni del tratto ST.

La valutazione dei pazienti con sospetta SCA, eseguita in laboratorio, deve includere marcatori di danni miocardici, preferibilmente la cTn.⁹ Se le concentrazioni di cTn o degli enzimi cardiaci risultano aumentate, deve essersi verificato un danno irreversibile delle cellule miocitarie e i pazienti devono essere considerati affetti da danno miocardico.

Fattori correlati ad un aumento dei valori^{97,99,102,103,104,105}

Gli studi clinici pubblicati hanno evidenziato aumenti dei valori di cTn nei pazienti con danno miocardico, come si riscontra nei casi di angina pectoris instabile, contusioni cardiache e trapianti cardiaci. Un aumento dei valori è stato osservato anche in caso di rhabdmiolisi e di polimiosite.

Per distinguere tra aumenti acuti e cronici della cTn, le linee guida dell'ESC e dell'AHA/ACC, nonché la Definizione Universale di IM, raccomandano campionamenti seriali con incremento o decremento della cTn. I risultati devono essere interpretati congiuntamente con la presentazione clinica, inclusi storia clinica del paziente, segni e sintomi, dati dell'ECG e concentrazioni del biomarcatore.^{9,27,38}

Per infarto/danno perioperatorio al miocardio dopo chirurgia non cardiaca (MINS/PMI)

Secondo Devereaux JP et al.,^{106,107} i criteri diagnostici di MINS sono valori operativi di picco della cTnT-hs ≥ 20 ng/L, con una modificazione delta assoluta ≥ 5 ng/L (pg/mL) tra due misurazioni, oppure valori assoluti ≥ 65 ng/L (pg/mL) imputabili ad ischemia miocardica (in assenza di evidenze di eziologia non ischemica) entro 30 giorni dalla chirurgia non cardiaca e senza la necessità di una caratteristica ischemica (ad es. sintomo ischemico, risultati elettrocardiografici ischemici).¹⁰⁶

La fisiopatologia di MINS nei pazienti chirurgici differisce da quella dell'IM nei pazienti clinici (non chirurgici).¹⁰⁸ Secondo Puelacher C et al.,⁹¹ i criteri diagnostici per PMI sono definiti come un aumento assoluto di TnT-hs ≥ 14 ng/L (pg/mL) tra i valori di picco preoperatori e postoperatori (o tra 2 valori postoperatori, se il valore preoperatorio non è disponibile) entro 7 giorni dalla chirurgia.⁹¹ Le linee guida cliniche raccomandano di prendere in considerazione l'esecuzione di un test della cTn perioperatoria, sia prima della chirurgia non cardiaca importante, sia dopo 48-72 ore, nei pazienti ad alto rischio di malattie cardiovascolari, ad es. pazienti di età > 45 anni con anamnesi nota di malattie cardiovascolari e/o pazienti di età ≥ 65 anni.^{92,93} Per maggiori dettagli, vedere la sezione dei risultati.

Valori attesi per i soggetti asintomatici

Secondo le analisi delle più importanti pubblicazioni, il seguente range di concentrazioni può essere impiegato per coadiuvare la stratificazione del rischio a lungo termine di malattie cardiovascolari nei soggetti asintomatici.^{72,74,109,110,111}

Range/valori di cutoff proposti per la stima del rischio cardiovascolare nei soggetti asintomatici

Range di cTnT-hs (ng/L o pg/mL)	< 5	5-10	≥ 10
Categoria di rischio	Basso	Intermedio	Alto

Ogni laboratorio deve controllare l'applicabilità dei valori di riferimento alla propria popolazione di pazienti e, se necessario, determinare intervalli di riferimento propri.

Dati specifici sulla performance del test

Qui di seguito sono riportati i dati rappresentativi delle prestazioni sugli analizzatori. I risultati dei singoli laboratori possono differire da questi.

Precisione

La precisione è stata determinata impiegando reattivi Elecsys, campioni e controlli, eseguiti in base ad un protocollo (EP05-A3) del CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*): 2 serie al giorno, ciascuna in duplicato, per 21 giorni (n = 84). Sono stati ottenuti i seguenti risultati:

Analizzatori cobas e 402 e cobas e 801 (applicazione da 18 minuti)					
Campione	Media ng/L (pg/mL)	Ripetibilità		Precisione intermedia	
		DS ng/L (pg/mL)	CV %	DS ng/L (pg/mL)	CV %
Siero umano 1	9.73	0.449	4.6	0.649	6.7
Siero umano 2	12.5	0.522	4.2	0.631	5.0
Siero umano 3	21.4	0.506	2.4	0.781	3.6
Siero umano 4	166	3.62	2.2	5.65	3.4
Siero umano 5	5557	139	2.5	224	4.0
Siero umano 6	9984	209	2.1	459	4.6
PreciControl TN1	28.3	0.575	2.0	0.977	3.5
PreciControl TN2	2136	24.9	1.2	61.2	2.9

Analizzatori cobas e 402 e cobas e 801 (applicazione da 9 minuti)					
Campione	Media ng/L (pg/mL)	Ripetibilità		Precisione intermedia	
		DS ng/L (pg/mL)	CV %	DS ng/L (pg/mL)	CV %
Siero umano 1	9.87	0.266	2.7	0.537	5.4
Siero umano 2	12.2	0.311	2.5	0.528	4.3
Siero umano 3	21.6	0.351	1.6	0.777	3.6
Siero umano 4	156	3.24	2.1	6.01	3.9
Siero umano 5	4740	38.8	0.8	144	3.0
Siero umano 6	9172	79.0	0.9	314	3.4
PreciControl TN1	26.5	0.399	1.5	0.864	3.3
PreciControl TN2	1964	24.1	1.2	55.6	2.8

Confronto tra metodi

a) Il confronto del test Elecsys Troponin T hs, [REF] 08469873190 / 09315357190 (analizzatore **cobas e 801**; applicazione da 18 min.; y), con il test Elecsys Troponin T hs, [REF] 07028075190 (analizzatore **cobas e 801**; applicazione da 18 min.; x), impiegando campioni prelevati da pazienti ospedalizzati, ha prodotto le seguenti correlazioni (ng/L oppure pg/mL):

Numero di campioni misurati: 155

Passing/Bablok¹¹²

Regressione lineare

$$y = 0.999x + 1.04$$

$$y = 0.990x + 6.27$$

$$r = 0.951$$

$$r = 1.00$$

Le concentrazioni dei campioni erano comprese fra 3 e 9200 ng/L (pg/mL).

b) Il confronto del test Elecsys Troponin T hs, [REF] 08469873190 / 09315357190 (analizzatore **cobas e 801**; applicazione da 9 min.; y), con il test Elecsys Troponin T hs, [REF] 08469873190 / 09315357190 (analizzatore **cobas e 801**; applicazione da 18 min.; x), impiegando campioni prelevati da pazienti ospedalizzati, ha prodotto le seguenti correlazioni (ng/L oppure pg/mL):

Numero di campioni misurati: 158

Passing/Bablok¹¹²

Regressione lineare

$$y = 1.00x + 0.132$$

$$y = 1.02x - 0.235$$

$$r = 0.966$$

$$r = 1.00$$

Le concentrazioni dei campioni erano comprese fra 3 e 9700 ng/L (pg/mL).

c) Il confronto del test Elecsys Troponin T hs, [REF] 08469873190 / 09315357190 (analizzatore **cobas e 402**; applicazione da 18 min.; y), con il test Elecsys Troponin T hs, [REF] 08469873190 / 09315357190 (analizzatore **cobas e 801**; applicazione da 18 min.; x), ha prodotto le seguenti correlazioni (ng/L oppure pg/mL):

Numero di campioni misurati: 158

Passing/Bablok¹¹²

Regressione lineare

$$y = 1.04x - 0.945$$

$$y = 1.01x + 8.37$$

$$r = 0.966$$

$$r = 0.999$$

Le concentrazioni dei campioni erano comprese fra 4.67 e 9682 ng/L (pg/mL).

Specificità analitica

Il test Elecsys Troponin T hs non presenta alcuna reazione crociata significativa con le seguenti sostanze (esaminate a concentrazioni di TnT di ca. 18 ng/L (pg/mL), con una concentrazione delle sostanze cross-reattive di 500 ng/mL):

troponina T del muscolo h-scheletrico: 0.066 %, troponina I h-cardiaca: 0.017 %, troponina I del muscolo h-scheletrico: 0.006 %, troponina C umana: 0.0003 %.

Sensibilità e specificità diagnostica

Un centro clinico in Germania, un centro in India, uno in Svizzera e due negli USA hanno partecipato a studi prospettici effettuati su pazienti

ricoverati d'urgenza con dolori toracici. 507 pazienti sono stati inclusi nel calcolo della sensibilità e della specificità dopo una selezione basata sui seguenti criteri: dolore toracico per >20 minuti, valutazione mediante ECG a 12 derivazioni, età >20 anni, non in gravidanza, nessun IM pregresso nelle 3 settimane antecedenti al ricovero, almeno 2 prelievi di sangue. I pazienti hanno ricevuto la diagnosi di IM acuto con l'applicazione di:

1. criteri dell'OMS,⁹⁸ inclusi modificazioni dell'ECG, sintomi caratteristici di SCA e livelli elevati di cTn, e
2. Criteri definiti dalla task force congiunta dell'ESC/ACCF/AHA/WHF.¹¹³

Sensibilità e specificità calcolate secondo la definizione di IMA basata sulle linee guida dell'ESC/ACCF/AHA/WHF

Sono stati definiti "pazienti con IMA" i soggetti che presentavano valori routinari della cTn superiori ai criteri del 99° percentile / CV del 10%, in presenza di dolore toracico o modificazioni dell'ECG. Sensibilità e specificità al picco della cTnT-hs sono state calcolate al valore del 99° percentile pari alla concentrazione di 14 ng/L (pg/mL).

Sensibilità %	N	Intervallo di confidenza al 95% (%)	Specificità %	N	Intervallo di confidenza al 95% (%)
100	112/112	97-100	75	297/395	71-79

La sensibilità e la specificità del test Elecsys Troponin T hs sono state calcolate a differenti livelli di cTnT-hs.

cTnT-hs pg/mL	Sensibilità %	ICinf ^{b)} %	ICsup ^{c)} %	Specificità %	ICinf %	ICsup %
30	98	93.7	99.5	93	90.0	95.1
50	95	88.8	97.5	98	96.1	99.0
70	84	76.0	89.6	99	98.2	99.9
100	75	66.2	82.1	99	98.2	99.9

b) ICinf = intervallo di confidenza inferiore

c) ICsup = intervallo di confidenza superiore

La sensibilità e la specificità ai criteri del 99° percentile (test Elecsys Troponin T hs) / CV del 10% (test Elecsys Troponin T, 4ª gen.; 0.03 ng/mL) sono inoltre state calcolate per differenti intervalli di tempo dal ricovero in ospedale:

Tempo dal ricovero (ore)	Generazione del test per la cTnT	Sensibilità %	N	IC al 95% ^{d)} (%)	Specificità %	N	Intervallo di confidenza al 95% (%)
0	4a gen.	71	40/56	58-83	99	142/143	96-100
	Troponin T hs	93	52/56	83-98	76	109/143	68-83
0-3	4a gen.	81	75/93	71-86	99	356/359	98-100
	Troponin T hs	98	91/93	93-100	79	282/359	74-83
3-6	4a gen.	83	53/64	71-91	100	300/301	98-100
	Troponin T hs	100	64/64	94-100	77	232/301	72-82
6-9	4a gen.	86	42/49	73-94	99	201/203	97-100
	Troponin T hs	98	48/49	89-100	76	155/203	70-82
9-12	4a gen.	83	15/18	59-96	100	43/43	92-100
	Troponin T hs	94	17/18	73-100	72	31/43	56-85
> 12	4a gen.	83	25/30	65-94	98	56/57	91-100
	Troponin T hs	100	30/30	88-100	60	34/57	46-72

d) intervallo di confidenza

Risultati basati sull'algoritmo cTnT-hs 0 h/1 h raccomandato dalle linee guida dell'ESC per i pazienti con SCA senza soprallivellamento del tratto ST persistente

I risultati per il valore predittivo negativo (VPN) ottenuti dagli studi prospettici basati sull'algoritmo diagnostico cTnT-hs 0 h/1 h, secondo le linee guida del 2020 per i pazienti arrivati in PS con sospetto NSTEMI, sono riportati nella tabella che segue, per l'assegnazione dei pazienti alla zona di esclusione e la loro dimissione dal PS.^{9,13,14,15,16,17,18,19}

Publicazioni e studi clinici	Usò dei valori di cTnT-hs per l'assegnazione dei pazienti alla zona di esclusione: 0 h < 12 ng/L e Δ 1 h < 3 ng/L	
	Valore predittivo negativo (VPN)	Mortalità per tutte le cause o MACE in zona di esclusione
APACE ¹³	100%	Mortalità per tutte le cause a 30 giorni: 0.2% Mortalità per tutte le cause a 2 anni: 1.9%
APACE ¹⁴	99.9% (IC al 95%: 99.3-100%)	Mortalità per tutte le cause a 30 giorni: 0% Mortalità per tutte le cause a 2 anni: 1.1%
TRAPID-AMI ¹⁵	99.1% (IC al 95%: 98.2-99.7%)	Mortalità per tutte le cause a 30 giorni: 0.1% Mortalità per tutte le cause a 2 anni: 0.7%
Mokhtari et al. ¹⁶	VPN per MACE a 30 giorni: 97.8% (IC al 95%: 98.6-99.9%) con algoritmo esteso (+ECG non ischemico + anamnesi non ad alto rischio)	MACE a 30 giorni: 2.2% MACE a 30 giorni con algoritmo esteso: 0.5% (0% escludendo angina instabile)
	Usò dei valori di cTnT-hs per l'assegnazione dei pazienti alla zona di esclusione: 0 h < 5 ng/L o 0 h < 12 ng/L e Δ 1 h < 3 ng/L	
APACE ¹⁹	100%	Mortalità per tutte le cause a 30 giorni e a 1 anno: 0.2%
RAPID-TnT ¹⁸	99.6% (IC al 95%: 99.0-99.9%) per morte o IM a 30 giorni	Mortalità per tutte le cause o IM a 30 giorni: 0.4%
Shiozaki et al. ¹⁷	100% (IC al 95%: 96.8-100%)	Mortalità per tutte le cause a 30 giorni: 0%

Risultati dei principali studi, basati sulla cTnT-hs per coadiuvare la diagnosi e la predizione di MINS e PMI dopo una chirurgia non cardiaca

Dati provenienti dallo studio multicentrico globale VISION (*Vascular events in noncardiac Surgery patients cohort evaluation*)¹⁰⁶

Lo studio VISION è uno studio di coorte multicentrico, globale, prospettico, nel quale sono stati arruolati 21848 pazienti di età ≥ 45 anni, candidati a chirurgia non cardiaca. Lo studio ha valutato l'associazione tra i livelli di cTnT-hs perioperatori (modificazioni pre e postoperatorie e assolute) e la mortalità a 30 giorni, nonché i potenziali criteri diagnostici di infarto/danno perioperatorio al miocardio dopo chirurgia non cardiache (MINS). Le statistiche descrittive dei livelli perioperatori sono riportate nelle tabelle che seguono.

Livelli perioperatori di cTnT-hs (1 giorno prima della chirurgia, per la maggioranza dei pazienti) con i corrispondenti hazard ratio (HR) per vari esiti cardiovascolari negativi, 30 giorni dopo la chirurgia.

cTnT-hs (ng/L o pg/mL)	HR non aggiustato (IC al 95%)				N (%)
	MINS / morte vascolare	Morte	IM	IM / morte	
< 14	1 (popolazione di riferimento)				78.4
tra ≥ 14 e < 28	5.97 (5.34; 6.67)	2.46 (1.53; 3.95)	2.70 (2.13; 3.43)	2.74 (2.20; 3.40)	14.5
≥ 28	7.93 (6.96; 9.04)	7.49 (4.94; 11.36)	5.09 (3.98; 6.53)	5.49 (4.40; 6.84)	7.2

Inoltre, i livelli della cTnT-hs sono stati misurati 6-12 ore dopo la chirurgia e nei giorni 1, 2 e 3 della fase postoperatoria, per determinare i livelli di picco postoperatori della cTnT-hs e analizzarli ottenendo una stima della mortalità postoperatoria a 30 giorni. È emerso che la presenza di livelli di cTnT-hs elevati nella fase postoperatoria è l'indice predittivo più forte di mortalità a 30 giorni.¹⁰⁶

cTnT-hs (ng/L o pg/mL)	HR aggiustato	IC al 95%(%)	N (%)
≥ 1000	227.01	87.35-589.92	0.2
tra ≥ 65 e < 1000	70.34	30.60-161.71	5.1
tra ≥ 20 e < 65	23.63	10.32-54.09	18.6

cTnT-hs (ng/L o pg/mL)	HR aggiustato	IC al 95%(%)	N (%)
tra ≥ 14 e < 20	9.11	3.76-22.09	11.6
tra ≥ 5 e < 14	3.73	1.58-8.82	40.1
< 5	1 (riferimento)		24.4

Inoltre, sono state analizzate con riferimento alla mortalità a 30 giorni anche le modificazioni assolute della cTnT-hs tra le varie combinazioni di misurazioni pre e postoperatorie dopo 6-12 h, 1 giorno, 2 giorni o 3 giorni dalla chirurgia.¹⁰⁶

cTnT-hs (ng/L o pg/mL)	HR aggiustato (IC al 95%)					
	cTnT-hs pre vs postoperatoria (n = 7857)	N (%)	Tra 2 misurazioni qualsiasi della cTnT-hs postoperatoria (n = 18023)	N (%)	Tra 2 misurazioni qualsiasi della cTnT-hs (n = 19373)	N (%)
< 5	1 (riferimento)	65.1	1 (riferimento)	64.0	1 (riferimento)	61.7
≥ 5	4.53 (2.77-7.39)	34.9	5.24 (3.92-7.01)	36.0	4.69 (3.52-6.25)	38.3

Nello studio BASEL-PMI (monocentrico, 2028 pazienti consecutivi), Puelacher C. *et al* hanno definito i criteri diagnostici per PMI come un aumento assoluto di cTnT-hs ≥ 14 ng/L (pg/mL) tra i valori di picco preoperatori e postoperatori (o tra 2 valori postoperatori, se il valore preoperatorio non era disponibile) entro 7 giorni dalla chirurgia. In base a questi criteri, i pazienti con PMI avevano un HR aggiustato di 2.7 rispetto a quello dei pazienti senza PMI, con riferimento alla mortalità a 30 giorni.⁸¹

Risultati basati sulla cTnT-hs, per la stratificazione del rischio a lungo termine nei soggetti asintomatici

Risultati dello studio ARIC (*Atherosclerosis Risk Community*) per predire cardiopatie coronariche, cardiopatie coronariche fatali, infarto miocardico, mortalità per tutte le cause e ospedalizzazione per insufficienza cardiaca con valori crescenti di cTnT-hs.⁷²

Gruppo	HR aggiustato (IC al 95%)				
	< 3 (ng/L o pg/mL)	3-5 (ng/L o pg/mL)	6-8 (ng/L o pg/mL)	9-13 (ng/L o pg/mL)	≥ 14 (ng/L o pg/mL)
Tutte le CHD numero di soggetti	3258	2500	1971	1254	715
Tutti gli eventi CHD	214	205	221	171	172
Modello 1 ^{e)}	1 (riferimento)	1.06 (0.88-1.29)	1.33 (1.09-1.62)	1.50 (1.21-1.86)	2.97 (2.38-3.71)
Modello 2 ^{f)}	1 (riferimento)	1.08 (0.89-1.31)	1.31 (1.07-1.59)	1.37 (1.10-1.71)	2.46 (1.96-3.08)
Modello 3 ^{g)}	1 (riferimento)	1.07 (0.88-1.30)	1.29 (1.06-1.58)	1.34 (1.07-1.67)	2.29 (1.81-2.89)
CHD severa (CHD + IM fatale)	3258	2500	1971	1254	715
CHF severa, eventi	118	104	107	81	117
Modello 1	1 (riferimento)	1.02 (0.78-1.33)	1.22 (0.93-1.60)	1.34 (0.99-1.82)	3.74 (2.81-4.99)
Modello 2	1 (riferimento)	1.06 (0.81-1.39)	1.26 (0.96-1.67)	1.31 (0.96-1.78)	3.28 (2.44-4.42)
Modello 3	1 (riferimento)	1.05 (0.80-1.38)	1.23 (0.93-1.62)	1.29 (0.90-1.68)	2.84 (2.09-3.86)
Mortalità per tutte le cause	3258	2500	1971	1254	715
Eventi di mortalità per tutte le cause	217	246	248	234	265

		HR aggiustato (IC al 95%)			
Modello 1	1 (riferimento)	1.27 (1.05-1.52)	1.45 (1.20-1.76)	1.94 (1.59-2.37)	4.34 (3.55-5.29)
Modello 2	1 (riferimento)	1.39 (1.15-1.67)	1.64 (1.35-1.98)	2.13 (1.74-2.60)	4.43 (3.61-5.44)
Modello 3	1 (riferimento)	1.37 (1.14-1.65)	1.60 (1.32-1.94)	2.05 (1.68-2.51)	3.96 (3.21-4.88)
Ospedalizzazione per HF	3158	2413	1877	1188	640
Eventi di ospedalizzazione per HF	105	124	147	130	159
Modello 1	1 (riferimento)	1.45 (1.12-1.88)	2.21 (1.71-2.86)	3.07 (2.34-4.04)	8.61 (6.57-11.28)
Modello 2	1 (riferimento)	1.51 (1.16-1.96)	2.24 (1.73-2.90)	2.84 (2.16-3.74)	7.00 (5.29-9.25)
Modello 3	1 (riferimento)	1.46 (1.14-1.92)	2.17 (1.67-2.81)	2.68 (2.03-3.53)	5.95 (4.47-7.92)

e) Modello 1: aggiustato per età, sesso, razza.

f) Modello 2: aggiustato per modello 1 + valori iniziali per indice di massa corporea, grado di dipendenza dal tabagismo, diabete mellito, pressione sistolica, uso di farmaci antipertensivi, colesterolo HDL, colesterolo totale, uso di farmaci ipolipemizzanti, fosfolipasi A₂ associata alla lipoproteina (Lp-PLA₂), fibrillazione atriale prevalente, cardiopatia coronarica e insufficienza cardiaca.

g) Modello 3: aggiustato per lo stesso modello del modello 2, tranne per la fibrillazione atriale incidente, la cardiopatia coronarica e l'insufficienza cardiaca trattate come covariate tempo-dipendenti.

Associazione dell'HR per ictus con valori crescenti di cTnT-hs dallo studio ARIC.⁷⁴

	Gruppo cTnT-hs (ng/L o pg/mL)					
Modello ictus	< 3	3-5	6-8	9-13	≥ 14	Trend P
N° per modello 1	3492	2715	2214	1493	988	
N° per modello 1 e 3	3317	2605	2105	1411	912	
Ictus totale						
Tasso/1000 persone-anno	2.79	3.18	3.20	4.93	7.71	
N° di ictus	109	106	95	103	94	
Modello 1	1 (riferimento)	1.14 (0.97-1.50)	1.16 (0.87-1.54)	1.80 (1.34-2.40)	2.87 (2.11-3.91)	< 0.0001
Modello 2	1 (riferimento)	1.25 (0.94-1.65)	1.13 (0.84-1.53)	1.60 (1.17-2.18)	2.04 (1.45-2.87)	< 0.0001
Modello 3	1 (riferimento)	1.23 (0.93-1.63)	1.09 (0.81-1.48)	1.51 (1.11-2.06)	1.85 (1.31-2.61)	0.001

Per la definizione dei modelli, vedere la tabella precedente.

Letteratura

- Katus HA, Remppis A, Looser S, et al. Enzyme linked immunoassay of cardiac troponin T for the detection of acute myocardial infarction in patients. *Mol Cell Cardiol* 1989;21(12):1349-1353.
- Liebetrau C, Mollmann H, Nef H, et al. Release kinetics of biomarkers in patients undergoing transcatheter ablation of septal hypertrophy. *Clin Chem* 2012;58(6):1049-1054.
- Katus HA, Scheffold T, Remppis A, et al. Proteins of the troponin complex. *Laboratory Medicine* 1992;23(5):311-317.
- Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *NEJM* 2009;361(9):858-867.
- Giannitsis E, Becker M, Kurz K, et al. 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 result on presentation. *Clin Chem* 2010;56(4):642-650.
- Giannitsis E, Kurz K, Hallermayer K, et al. Analytical validation of a high-sensitivity cardiac troponin T assay. *Clin Chem* 2010;56(2):254-261.
- Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC guidelines for the management of acute coronary syndrome in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute coronary syndrome (ACS) in patient presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32(23):2999-3054.
- NICE (2014) Myocardial infarction (acute): Early rule out using high-sensitivity troponin tests (Elecsys Troponin T high-sensitive, ARCHITECT STAT High Sensitive Troponin-I and AccuTnI+3 assays). NICE diagnostics guidance DG15. Available at www.nice.org.uk/dg15 [NICE guideline]
- 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2020. PMID 32860058.
- Bandstein N, Ljung R, Johansson M, et al. Undetectable high sensitivity cardiac troponin T level in the emergency department and risk of myocardial infarction. *J Am Coll Card* 2014;63:2569-2578.
- Body R, Burrows G, Carley S, et al. High-sensitivity cardiac troponin T concentrations below the limit of detection to exclude acute myocardial infarction: A prospective evaluation. *Clin Chem* 2015;61(7):983-989.
- Rubini Gimenez M, Reichlin T, Zellweger C. Rapid rule out of acute myocardial infarction using undetectable levels of high-sensitivity cardiac troponin. *Int J Cardiol* 2013;168(4):3896-3901.
- Reichlin T, Schindler C, Drexler B, et al. One-hour rule-out and rule-in of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin T. *Arch Intern Med* 2012;172(16):1211-1218.
- 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(8):E243-252.
- 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(11):76-87.
- 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(13):1531-1540.
- Shiozaki M, Inoue K, Sua 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; 249:32-35.
- Chew DP, Lambrakis K, Blyth A, et al. A randomized trial of a 1-hour troponin protocol in suspected acute coronary syndromes: The Rapid Assessment of Possible ACS in the Emergency Department with High Sensitivity Troponin T (RAPID-TnT) study. *Circulation* 2019;140(19):1543-1556.
- Twerenbold R, Costabel JP, Nestelberger T, et al. Outcome of applying the ESC 0/1-hour algorithm in patients with suspected myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2019;74(4):483-494.
- 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*. 2019;9(1):39-51.
- Parsonage W, Greenslade J, Hammett C, et al. Validation of an accelerated high-sensitivity troponin T assay protocol in an Australian cohort with chest pain. *Med J Aust* 2014;200:161-165.
- Reichlin T, Cullen L, Parsonage WA, et al. Two hour algorithm for triage towards rule-out and rule-in of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac Troponin T. *Am J Med* 2015;128:369-79.

- 23 Meller B, Cullen L, Parsonage WA, et al. Accelerated diagnostic protocol using high-sensitivity cardiac troponin T in acute chest pain patients. *Int J Cardiol.* 2015;184:208-15.
- 24 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(8):1006-1012.
- 25 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(7):1227-1236.
- 26 Than MP, Pickering JW, Dryden JM, et al. ICare-ACS (Improving Care processes for patients with suspected acute coronary syndrome): a study of cross-system implementation of a national clinical pathway. *Circulation* 2018;137(4):354-363.
- 27 Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2018;30:72(18):2231-2264.
- 28 Aviles RJ, Askari AT, Lindahl B, et al. Troponin T levels in patients with acute coronary syndromes, with or without renal dysfunction. *N Engl J Med* 2002;346:2047-2052.
- 29 Lindahl B, Venge P, James S. The new high-sensitivity cardiac troponin T assay improves risk assessment in acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2010;160:224-229.
- 30 Haaf P, Reichlin T, Twerenbold R, et al. Risk stratification in patients with acute chest pain using three high-sensitivity cardiac troponin assays. *Eur Heart J* 2014;35(6):365-375.
- 31 Bjurman C, Larsson M, Johanson P, et al. Small changes in troponin T levels are common in patients with Non-ST-elevation myocardial infarction and are linked to higher mortality. *J Am Coll Cardiol* 2014;62(14):1231-1238.
- 32 Lindahl B, Venge P, Wallentin L. Troponin T Identifies Patients With Unstable Coronary Artery Disease Who Benefit From Long-Term Antithrombotic Protection. *J Am Coll Cardiol* 1997;29(1):43-48.
- 33 Hamm CW, Heeschen C, Goldmann B, et al. Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels. *N Engl J Med* 1999;340(21):1623-1629.
- 34 Heeschen C, Hamm CW, Goldmann BU, et al. for PRISM study investigators. Troponin concentrations for stratification of patients with acute coronary syndromes in relation to therapeutic efficacy of tirofiban. *Lancet* 1999;354:1757-1762.
- 35 Lindahl B, Diderholm E, Lagerquist B, et al. Effects on mortality of long-term treatment with l.m.w. heparin in relation to troponin T level and ECG findings - a FRISC 2 substudy. *Eur Heart J* 2000;21(Suppl.):521.
- 36 Newby LK, Ohman EM, Christenson RH, et al. Benefit of Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition in Patients With Acute Coronary Syndromes and Troponin T-Positive Status: The PARAGON-B Troponin T Substudy. *Circulation* 2001;103:2891-2896.
- 37 Wallentin L, Lindholm D, Siegbahn A, et al. Biomarkers in relation to the effects of Ticagrelor compared with clopidogrel in non-ST-elevation acute coronary syndrome patients managed with or without in-hospital revascularization: a Substudy from the prospective randomized Platelet inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial. *Circulation* 2014;129(3):293-303.
- 38 Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, 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. *Circulation* 2014;130(25):e344-426.
- 39 Reichlin T, Irfan A, Twerenbold R, et al. Utility of absolute and relative changes in cardiac troponin concentrations in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation* 2011;124(2):136-145.
- 40 Masson S, Anand I, Favero C, et al. Serial measurement of cardiac troponin T using a highly sensitive assay in patients with chronic heart failure: data from two large randomized clinical trials. *Circulation* 2012;125(2):280-288.
- 41 Nambi V, Liu X, Chambless LE, et al. Troponin T and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: a biomarker approach to predict heart failure risk: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Clin Chem* 2013;59(12):1802-1810.
- 42 Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2013;128(16):e240-327.
- 43 Cramer G, Bakker J, Gommans F, et al. Relation of highly sensitive cardiac troponin T in hypertrophic cardiomyopathy to left ventricular mass and cardiovascular risk. *Am J Cardiol.* 2014;113(7):1240-1245.
- 44 McGill D, Talaulikar G, Potter JM, et al. Over time, high-sensitivity TnT replaces NT-proBNP as the most powerful predictor of death in patients with dialysis-dependent chronic renal failure. *Clin Chim Acta* 2010;411(13-14):936-939.
- 45 K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2005;45 (4 Suppl 3):S1-153.
- 46 Artunc F, Mueller C, Breidhardt T, et al. Sensitive troponins- which suits better for hemodialysis patients? Associated factors and prediction for mortality. *PLoS One.* 2012;7(10):e47610.
- 47 Wolley M, Steward R, Curry E, et al. Variation in and prognostic importance of troponin T measured using a high-sensitivity assay in clinically stable haemodialysis patients. *Clin Kidney J.* 2013;6(4):402-409.
- 48 Honneger Bloch S, Semple D, Sidhu K, et al. Prognostic value and long-term variation of high sensitivity troponin T in clinically stable haemodialysis patients. *N Z Med J.* 2014;127(1402):97-109.
- 49 Twerenbold R, Wildi K, Jeger C, et al. Optimal cutoff levels of more sensitive cardiac troponin assays for the early diagnosis of myocardial infarction in patients with renal dysfunction. *Circulation* 2015;131(23):2041-2050.
- 50 Landeberg G, Jaffe AS, Gilon D, et al. Troponin elevation in severe sepsis and septic shock: the role of left ventricular dysfunction and right ventricular dilatation. *Crit Care Med* 2014;42(4):790-800.
- 51 Hillis GS, Welsh P, Chalmers J, et al. The relative and combined ability of high sensitivity cardiac troponin T and N-terminal pro-BNP to predict cardiovascular events and death in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2014;37(1):295-303.
- 52 Everett BM, Brooks MM, Vlachos HE, et al. Troponin and cardiac events in stable ischemic heart disease and diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(7):610-620.
- 53 Latini R, Masson S, Anand IS, et al. Prognostic Value of Very Low Plasma Concentrations of Troponin T in Patients with Stable Chronic Heart Failure. *Circulation* 2007;116:1242-1249.
- 54 Omland T, de Lemos JA, Sabatine MS, et al. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;361:2538-2547.
- 55 Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37:2129-2200.
- 56 Latini R, Masson S, Pirelli S, et al. On the behalf of the GISSI-AF Investigators. Circulating cardiovascular biomarkers in recurrent atrial fibrillation: data from the GISSI-Atrial fibrillation trial. *J Intern Med* 2011;269(2):160-171.
- 57 Hijazi Z, Oldgren J, Lindbäck J, et al. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. *Lancet* 2016; 387:2302-2311.
- 58 Berg DD, Ruff C, Jarolim P, et al. Performance of the ABC scores for assessing the risk of stroke or systemic embolism and bleeding in patients with atrial fibrillation in ENGAGE AF-TIMI 48. <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038312>.
- 59 Lewandrowski K. Special topics: cardiac markers in myocarditis. Cardiac transplant rejection and conditions other than acute coronary syndrome. *Clin Lab Med* 2014;34:129-135.

- 60 Swaanenburg JC, Klaase JM, DeJongste M, et al. Troponin I, troponin T, CK-MB-activity and CK-MB mass as markers for the detection of myocardial contusion in patients who experienced blunt trauma. *Clin Chim Acta* 1998;272:171-181.
- 61 Bajaj A, Saleeb M, Rathor P, et al. Prognostic value of troponins in acute noninvasive pulmonary embolism. A meta-analysis. *Heart Lung* 2105;44(4):327-334.
- 62 Dubin RF, Li Y, He J, et al. Predictors of high sensitivity cardiac troponin T in chronic kidney disease patients: a cross-sectional study in the chronic renal insufficiency cohort (CRIC). *BMC Nephrol* 2013;14(1):229.
- 63 Newby LK, Rodriguez I, Finkle J, et al. Troponin measurements during drug development-considerations for monitoring and management of potential cardiotoxicity. An educational collaboration among the Cardiac Safety Research Consortium, the Duke Clinical Research Institute, and the US Food and Drug Administration. *Am Heart J* 2011;162(1):64-73.
- 64 Perrone MA, Spolaore F, Ammirabile M, et al. The assessment of high sensitivity cardiac troponin in patients with COVID-19: A multicenter study. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2021;32:100715.
- 65 Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Corono-virus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):811-818.
- 66 Wei JF, Huang FY, Xiong TY, et al. Acute myocardial injury is common in patients with COVID-19 and impairs their prognosis. *Heart.* 2020;106(15):1154-1159.
- 67 De Michieli L, Ola O, Knott JD, et al. High-Sensitivity Cardiac Troponin T for the Detection of Myo-cardial Injury and Risk Stratification in COVID-19. *Clin Chem.* 2021.
- 68 Poterucha TJ, Elias P, Jain SS, et al. Admission Cardiac Diagnostic Testing with Electrocardiography and Troponin Measurement Prognosticates Increased 30-Day Mortality in COVID-19. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(1):e018476.
- 69 Calvo-Fernandez A, Izquierdo A, Subirana I, et al. Markers of myocardial injury in the prediction of short-term COVID-19 prognosis. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2020.
- 70 Willeit P, Welsh P, Evans JDW, et al., High-Sensitivity Cardiac Troponin Concentration and Risk of First-Ever Cardiovascular Outcomes in 154,052 Participants. *J Am Coll Cardiol* 2017;70(5):558-568.
- 71 deFilippi CR, de Lemos JA, Christenson RH, et al. Association of serial measures of cardiac troponin T using a sensitive assay with incident heart failure and cardiovascular mortality in older adults. *JAMA* 2010;304(22):2494-502.
- 72 Saunders JT, Nambi V, de Lemos JA, et al. Cardiac troponin T measured by a highly sensitive assay predicts coronary heart disease, heart failure, and mortality in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation* 2011;123 (13):1367-1376.
- 73 Oluleye OW, Folsom AR, Nambi V, Lutsey PL, Ballantyne CM. Troponin T, B-type natriuretic peptide, C-reactive protein, and cause-specific mortality. *Ann Epidemiol* 2013;23 (2):66-73.
- 74 Folsom AR, Nambi V, Bell EJ, et al. Troponin T, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, and incidence of stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke* 2013;44 (4):961-967.
- 75 Eggers KM, Al-Shakarchi J, Berglund L, et al. High-sensitive cardiac troponin T and its relations to cardiovascular risk factors, morbidity, and mortality in elderly men. *Am Heart J* 2013;166(3):541-548.
- 76 Willeit P, Kaptoge S, Welsh P, et al. Natriuretic peptides and integrated risk assessment for cardiovascular disease: an individual-participant-data meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4(10):840-849.
- 77 Bosselmann H, Egstrup M, Rossing K, et al. Prognostic significance of cardiovascular biomarkers and renal dysfunction in outpatients with systolic heart failure: a long term follow-up study *Int J Cardiol* 2013;170(2):202-207.
- 78 Wallentin L, Lindhagen L, Årnström E, et al. Early invasive versus noninvasive treatment in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome (FRISC-II): 15 year follow-up of a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet* 2016;388(10054):1903-1911.
- 79 Gillmann HJ, Meinders A, Grohennig A, et al. Perioperative levels and changes of high-sensitivity troponin T are associated with cardiovascular events in vascular surgery patients. *Crit Care Med* 2014; 42(6):1498-1506.
- 80 Botto F, Alonso-Coello P, Chan MT et al. Myocardial injury after noncardiac surgery: a large, international, prospective cohort study establishing diagnostic criteria, characteristics, predictors, and 30-day outcomes. *Anesthesiology* 2014; 120(3):564-78.
- 81 Puelacher C, Lurati Buse G, Seeberger D, et al. Perioperative myocardial injury after noncardiac surgery: incidence, mortality, and characterization. *Circulation.* 2018; 137(12):1221-1232.
- 82 Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac 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(35):2383-431.
- 83 Duceppe E, Parlow J, MacDonald P, et al. Canadian cardiovascular society guidelines on perioperative cardiac risk assessment and management for patients undergoing noncardiac surgery. *Canadian Journal of Cardiology Can J Cardiol.* 2017;33(1):17-32.
- 84 Gualandro DM, Yu PC, Caramelli B, et al. 3rd Guideline for perioperative cardiovascular evaluation of the Brazilian society of cardiology. *Arq Bras Cardiol* 2017;109:1-104.
- 85 Davis GK, Labugger R, Van Eyk JE, et al. Cardiac troponin T is not detected in western blots of diseased renal tissue. *Clin Chem* 2001;47(4):782-783.
- 86 Ricchiuti V, Voss EM, Ney A, et al. Cardiac Troponin T isoforms expressed in renal diseased skeletal muscle will not cause false positive results by the second generation cTnT assay by Boehringer Mannheim; *Clin Chem* 1998;44(9):1919-1924.
- 87 Hallermayer K, Klenner D, Vogel R. Use of recombinant human cardiac troponin T for standardization of third generation troponin T methods. *Scand J Clin Invest* 1999;59(Suppl 230):128-131.
- 88 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(4):645-655.
- 89 Giannitsis E, Mueller-Hennessen M, Zeller T et al. Gender-specific reference values for high-sensitivity cardiac troponin T and I in well-phenotyped healthy individuals and validity of high-sensitivity assay designation. *Clin Biochem* 2020; 78:18-24.
- 90 Saenger AK, Beyrau R, Braun S, et al. Multicenter analytical evaluation of a high-sensitivity troponin T assay. *Clin Chim Acta* 2011;412(9-10):748-754.
- 91 Rubini Giménez M, Twerenbold R, Boeddinghaus J, Nestelberger T et al. Clinical Effect of Sex-Specific Cutoff Values of High-Sensitivity Cardiac Troponin T in Suspected Myocardial Infarction. *JAMA Cardiol.* 2016;1(8):912-920.
- 92 Giannitsis E. Sex-specific troponin measures for diagnosis of acute coronary syndrome. *Heart* 2016; 102(2):91-92.
- 93 Mueller-Hennessen M, Lindahl B, Giannitsis E et al. Diagnostic and prognostic implications using age- and gender-specific cut-offs for high-sensitivity cardiac troponin T - Sub-analysis from the TRAPID-AMI study. *Int J Cardiol.* 2016;209:26-33.
- 94 Eggers KM, Jernberg T, Lindahl B. Prognostic importance of sex-specific cardiac troponin T 99(th) percentiles in suspected acute coronary syndrome. *Am J Med* 2016; 129 (8): 880.e1-880.e12.
- 95 Mueller-Hennessen M, Giannitsis E. Do we need to consider age and gender for accurate diagnosis of myocardial infarction?. *Diagnosis (Berl.)* 2016; 3(4):175-181.
- 96 Giannitsis E. Counterpoint: Potential Concerns Regarding the Use of Sex-Specific Cutoffs for High-Sensitivity Troponin Assays. *Clin Chem.* 2017; 63(1):264-266.

Elecsys Troponin T hs



- 97 Twerenbold R, Boeddinghaus J, Nestelberger T, et al. Clinical use of high-sensitivity cardiac troponin in patients with suspected myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(8):996-1012.
- 98 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;59:607-609.
- 99 Müller-Bardorff M, Hallermayer K, Schröder A, et al. Improved troponin T ELISA specific for cardiac troponin T isoform: assay development and analytical validation. *Clin Chem* 1997;43(3):458-466.
- 100 Klein G, Kampmann M, Baum H, et al. Clinical performance of the new cardiac markers troponin T and CK-MB on the Elecsys 2010. A multicenter evaluation. *Wien Klin Wochenschr.* 1998;110(Suppl3):40-51.
- 101 Mendis S, Thygesen K, Kuulasmaa K, et al. World Health Organization definition of myocardial infarction: 2008-09 revision. *Int J Epidemiol* 2011;40(1):139-146.
- 102 Ferjani M, Droc G, Dreux S, et al. Circulating cardiac troponin T in myocardial contusion. *Chest* 1997;111(2):427-433.
- 103 Erbel C, Taskin R, Doesch A, et al. High-sensitive troponin T measurements early after heart transplantation predict short- and long-term survival. *Transpl Int* 2013;26(3):267-272.
- 104 Li SF, Zapata J, Tillem E. The prevalence of false-positive cardiac troponin I in ED patients with rhabdomyolysis. *Am J Emerg Med* 2005;23(7):860-863.
- 105 Zhang L, Wang GC, Ma L, et al. Cardiac involvement in adult polymyositis or dermatomyositis: a systematic review *Clin Cardiol* 2012;35(11):686-691.
- 106 Writing committee for the VISION study investigators, Devereaux JP, Biccard BM, Sigamani A, et al. Association of postoperative high-sensitivity troponin levels with myocardial injury and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA* 2017; 317(16):1642-1651.
- 107 Devereaux PJ, Szczeklik W. Myocardial injury after non-cardiac surgery: diagnosis and management. *Eur Heart J* 2020;41(32):3083-3091.
- 108 Biccard BM, Rodseth RN. The pathophysiology of peri-operative myocardial infarction. *Anaesthesia* 2010;65(7):733-741.
- 109 DeFilippis AP, Young R, Carrubba CJ et al. An analysis of calibration and discrimination among multiple cardiovascular risk scores in a modern multiethnic cohort *Ann Intern Med* 2015;162:266-275.
- 110 Andersson C, Enserro D, Larson MG et al. Implications of the US cholesterol guidelines on eligibility for statin therapy in the community: comparison of observed and predicted risks in the Framingham Heart Study Offspring Cohort. *J Am Heart Assoc* 2015;4(4):e001888.
- 111 Wolfson J, Vock DM, Bandyopadhyay S et al. Use and customization of risk scores for predicting cardiovascular events using electronic health record data. *J Am Heart Assoc* 2017;6(4):e003670.
- 112 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988 Nov;26(11):783-790.
- 113 The Task Force for the diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST elevation acute coronary syndromes. *European Heart Journal* 2007;28:1598-1660.

Per ulteriori informazioni, consultare il manuale d'uso appropriato per il relativo analizzatore, i rispettivi fogli di applicazione e le metodiche di tutti i componenti necessari (se disponibili nel vostro paese).

In questa metodica, per separare la parte intera da quella frazionaria in un numero decimale si usa sempre il punto. Il separatore delle migliaia non è utilizzato.

Esiste la necessità di segnalare qualsiasi incidente grave verificatosi in relazione al dispositivo sia al fabbricante che all'autorità competente dello Stato membro in cui l'utilizzatore e/o il paziente è stabilito.

Il riassunto del rapporto su sicurezza e prestazioni (*Summary of Safety & Performance Report: SS&PR*) è disponibile nel seguente sito web: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>

Simboli

Oltre a quelli indicati nello standard ISO 15223-1, Roche Diagnostics impiega i seguenti simboli (per gli USA: per la definizione dei simboli impiegati, vedere dialog.roche.com):

	Contenuto della confezione
	Analizzatori/strumenti su cui i reagenti possono essere usati
	Reagente
	Calibratore
	Volume per la ricostituzione
	Global Trade Item Number

Le aggiunte, cancellazioni o modifiche sono indicate mediante una linea verticale posizionata al margine.

© 2022, Roche Diagnostics

 0123



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com

+800 5505 6606

