

RACCOMANDAZIONI E LINEE GUIDA

Raccomandazione del GdS-MM SIPMeL
sul *turnaround time* per la troponina:
aggiornamento 2024Recommendation on troponin turnaround time
by GdS MM SIPMeL: 2024 update

Daniela RUBIN ¹, Piero CAPPELLETTI ² *, Alessio GAMBONI ³, Maria A. BURGIO ⁴,
Elisabetta STENNER ⁵, Antonella PROIETTI ⁶, Massimiliano MANNO ⁷, Marco MORETTI ⁸,
Lucia MALLOGGI ⁹, Francesca VENEZIANI ¹⁰, Margherita MORANDINI ¹¹, Giulio MARINO ¹²,
Jessica VIOLA ¹³, Martina DI PIETRO ¹⁴, Dina DI MARIA ¹⁵, Maria L. BIONDI ¹⁶, Deborah MAZZEI ⁹,
Dario FINA ^{17,18}, Gianni A. GALLI ¹⁹ a nome del GdS-MM SIPMeL

¹Laboratorio Analisi, ULSS 2 Marca Trevigiana, Conegliano Veneto, Treviso, Italia; ²SIPMeL, Castelfranco Veneto, Treviso, Italia; ³Medicina d'Urgenza ASL2 Foligno, Perugia, Italia; ⁴Patologia Clinica Ospedale Barone Lombardo, Canicattì, Agrigento, Italia; ⁵Laboratorio Analisi Chimico Cliniche, Ambito Territoriale Livorno, Azienda USL Toscana Nordovest, Livorno, Italia; ⁶Laboratori Analisi Area Nord, USL Umbria2, Foligno, Perugia, Italia; ⁷Dipartimento di Patologia Clinica, P.O. S. Caterina Novella, Galatina, Lecce, Italia; ⁸Medicina di Laboratorio, AOU delle Marche, Ancona, Italia; ⁹Laboratorio Analisi, AOU Pisa, Pisa, Italia; ¹⁰Laboratorio Analisi, Ospedale S. Maria Nuova, USL Centro Toscana, Firenze, Italia; ¹¹Dipartimento di Patologia Clinica, Azienda Sanitaria Friuli Occidentale, Pordenone, Italia; ¹²Dipartimento di Citopatologia Diagnostica, Azienda Sanitaria Territoriale Ancona, Senigallia, Ancona, Italia; ¹³Dipartimento di Patologia Clinica, ASP Enna, Enna, Italia; ¹⁴SSD Biochimica ad Elevata Automazione, Azienda Ospedaliero Universitaria, Parma, Italia; ¹⁵Dipartimento di Patologia Clinica, ASP Sant'Elia, Caltanissetta, Italia; ¹⁶Laboratorio Clinico, Centro Cardiologico Monzino, Milano, Italia; ¹⁷Istituto Clinico Città Studi, Milano, Italia; ¹⁸Maastricht University Medical Center, Maastricht, Paesi Bassi; ¹⁹Fondazione Estote Misericordes, Borgo San Lorenzo, Firenze, Italia

*Autore di contatto: Piero Cappelletti, via Vespucci 4, 33170 Pordenone, Italia. E-mail: pie.cappelletti@gmail.com

RIASSUNTO

Premesse: Il Gruppo di studio sui Marcatori Miocardici della Società Italiana di Patologia Clinica e Medicina di Laboratorio (GdS-MM SIPMeL) ha emesso nel 2018 una Raccomandazione sul *turnaround time* (TAT) per la troponina (cTn): "Il TAT di troponina, inteso come il tempo intercorrente dal prelievo alla consegna della risposta, deve essere il più veloce possibile con l'obiettivo massimo di 60 minuti e ottimale di 30 minuti, in ogni caso concordato con gli utilizzatori clinici" (Forza di Classe I, Livello di Evidenza B). Lo scopo della presente ricerca è di stabilire se la Raccomandazione sia ancora valida alla luce delle evidenze prodotte in questi ultimi cinque anni.

Metodi: È stata compiuta una ricerca in PubMed e nei siti delle principali Società Scientifiche di Laboratorio sulle Linee Guida cliniche (LG) e sulle Linee Guida di Medicina di Laboratorio (LGLM) coinvolgenti raccomandazioni sul TAT cTn negli ultimi 5 anni. Poiché il principale argomento a sostegno della nostra Raccomandazione del 2018 era stato la proposta di algoritmi rapidi per *rule in / rule out* in SCA/NSTEMI, è stata effettuata una ricerca sulla diffusione degli stessi negli ultimi 5 anni su PubMed.

Infine è stata condotta una revisione sistematica (RS) su PubMed, nell'arco degli ultimi 5 anni, su come migliorare il TAT cTn per raggiungere il tempo di risposta ottimale.

Risultati: La ricerca bibliografica ha evidenziato cinque linee guida internazionali su SCA/NSTEMI, tre delle quali suggeriscono direttamente (ESC 2020 e 2023) o indirettamente (ACC/AHA 2021) che il TAT cTn deve essere inferiore a 60 minuti. La ricerca bibliografica e la consultazione dei principali siti delle società scientifiche di laboratorio non hanno restituito specifiche Linee Guida per la pratica della Medicina di Laboratorio (LGLM) sul TAT cTn negli ultimi 5 anni. Una ricerca in PubMed dal 2020 a oggi restituisce quattro lavori sull'algoritmo 0/3 h, sei sull'algoritmo 0/2 h, 23 sull'algoritmo 0/1 h (due lavori confrontano i tre algoritmi e un lavoro confronta 0/1 e 0/2) e, infine, nove per l'uso del T0. Questi dati confermano la progressiva diffusione degli algoritmi rapidi, in particolare di quello 0/1 h proposto da ESC (European Society of Cardiology). La RS su PubMed, ristretta agli ultimi 5 anni, con obiettivo "quale TAT di troponina è indicato come riferimento" non ha evidenziato lavori e con obiettivo "come migliorare il TAT di troponina per raggiungere il tempo di risposta ottimale" ha consentito di includere 12 lavori, focalizzati al miglioramento organizzativo secondo strumenti di qualità totale come Lean Six Sigma e *root causes analysis*, con interventi puntuali (prelievi pre-ospedali; codici a barre, planimetrie, doppie celle di misura, analizzatori chimici e turni del personale) e con modifiche strategiche come implementazione di TLA (*total laboratory automation*) o, viceversa, di POCT (*point-of-care testing*) (N.=6).

Conclusioni: L'insieme delle ricerche di linee guida e LGLM per SCA/NSTEMI dell'ultimo lustro, della diffusione esponenziale degli algoritmi rapidi (in particolare di ESC 0/1 h) nella pratica dei DE (Dipartimento di Emergenza) e, infine, della RS troponina e TAT che evidenzia come la ricerca sia volta ai modi per raggiungere un TAT cTn il più rapido possibile piuttosto che discutere quale sia il TAT cTn ottimale, conferma le nostre ricerche e conclusioni sull'argomento del 2018 e mostra che l'obiettivo di un TAT cTn inferiore a un'ora è comunemente accettato dalla comunità scientifica.

(Per citare questo articolo: Rubin D, Cappelletti P, Gamboni A, Burgio MA, Stenner E, Proietti A, *et al.*; GdS-MM SIPMeL. Raccomandazione del GdS-MM SIPMeL sul *turnaround time* per la troponina: aggiornamento 2024. Riv Ital Med Lab 2024;20:194-201. DOI: 10.23736/S1825-859X.24.00238-X)

ABSTRACT

Background: The Working Group on Myocardial Markers of the Italian Society for Clinical Pathology and Laboratory Medicine (GdS-MM SIPMeL) issued a Recommendation on the Turnaround Time (TAT) for troponin (cTn) in 2018: "The TAT of troponin, as the time from the sampling to the delivery of the report, must be as soon as possible with the maximum target of 60 minutes and optimal of 30 minutes, anyhow agreed with the clinical users" (Class of Strength I, Level of Evidence B). The aim of the present research is to establish whether the Recommendation is still valid considering the evidence produced in the last five years.

Methods: Non-systematic researches were carried out in PubMed and in the websites of the main Scientific Laboratory Societies for Clinical Guidelines (LG) and Laboratory Medicine Guidelines (LGLM) writing recommendations on cTn TAT in the last five years. Since the main argument in support of our 2018 Recommendation was the proposal of rapid algorithms for rule in / rule out of ACS/NSTEMI, a research was carried out in PubMed on their diffusion over the last five years. Lastly, a systematic review (SR) was undertaken on PubMed, over the last five years, on how to improve cTn TAT to achieve the optimal response time.

Results: The literature search highlighted five international guidelines on ACS/NSTEMI, three of which suggest directly (ESC 2020 and 2023) or indirectly (ACC/AHA 2021) that the cTn TAT should be less than 60 minutes. Bibliographic research and consultation of the main websites of Scientific Laboratory Societies did not return any Laboratory Medicine guideline specifications on TAT cTn in the last 5 years. The research in PubMed from 2020 to today returns four works on the 0/3 h algorithm, six on the 0/2 h algorithm, 23 on the 0/1 h algorithm (two works compare the three algorithms and one work compares 0/1 and 0/2 algorithms) and, finally, nine for the use of T0. These data confirm the progressive diffusion of rapid algorithms, in particular the 0/1 h one proposed by ESC (European Society of Cardiology). The SR on PubMed, restricted to the last five years, with the aim "which cTn TAT is indicated as a reference" did not highlight any works" and with the aim "how to improve the cTn TAT to achieve the optimal report time" allowed us to include 12 works, focused on organizational improvement according to total quality tools such as Lean Six Sigma and root causes analysis, with specific interventions (pre-hospital samples; barcodes, floor plans, double measurement cells, chemical analyzers and staff shifts) and with strategic organizational modifications such as implementation of TLA (*total laboratory automation*) or, vice versa, POCT (*point-of-care testing*) (N.=6).

Conclusions: Taken together, the research on guidelines and laboratory medicine guidelines for ACS/NSTEMI in the last five years, the exponential diffusion of rapid algorithms (in particular ESC 0/1 h) in the practice of ED (Emergency Department) and, finally, SR on Troponin and TAT which highlight that the current research is aimed at ways to achieve the fastest cTn TAT rather than debating what the optimal cTn TAT is, confirm our 2018 research and conclusions on the topic and show that the goal of a cTn TAT of less than one hour is commonly accepted by the scientific community.

Key words: Acute coronary syndrome; Troponin; Guidelines.

Introduzione e scopo del lavoro

Il Gruppo di studio sui Marcatori Miocardici della Società Italiana di Patologia Clinica e Medicina di Laboratorio (GdS-MM SIPMeL) ha emesso nel 2018 una Raccomandazione sul *turnaround time* (TAT) per la troponina (cTn):¹ “Il TAT di troponina, inteso come il tempo intercorrente dal prelievo alla consegna della risposta, deve essere il più veloce possibile con l’obiettivo massimo di 60 minuti e ottimale di 30 minuti, in ogni caso concordato con gli utilizzatori clinici” (Forza di Classe I, Livello di Evidenza B).

Una prima ricerca sul TAT ottimale per troponina è stata svolta dal GdS-MM nel 2012 (Rubin D. Il TAT è un vero problema nella richiesta di marcatori cardiaci? Sessione GdS-MM “Nuovi marcatori, vecchi problemi?” 23° Congresso Nazionale SIMeL, Salerno 3–5 ottobre 2012). In tale occasione si concludeva che la definizione di TAT era incerta e il TAT era misurato poco e male dai Laboratori; non vi erano indicazioni concordi nelle linee guida cliniche e di laboratorio e il TAT prevalentemente suggerito — 1 ora da NACB (National Academy of Clinical Biochemistry) e IFCC (International Federation of Clinical Chemistry) nel 2007² — non era *evidence-based*; le “evidenze” di un effetto del TAT cTn sugli esiti clinico-organizzativi dei pazienti erano indirette, contraddittorie e limitate alla permanenza (*length-of-stay*, LOS) nei Pronto Soccorso e Dipartimenti di Emergenza (DE). Secondo le linee guida cliniche di allora,³ per la diagnosi e terapia di STEMI la cTn non era necessaria e per il *rule out* di NSTEMI era opportuno seguire la cTn secondo tempi prestabiliti (*sampling times*) con almeno due prelievi a distanza di 3–6 ore dall’ingresso, invece delle precedenti 9–12. Ciò comunque diminuiva la necessità di TAT particolarmente rapidi per la cTn sul singolo campione.⁴

La ricerca del 2018 dava risultati più stringenti. Dalla revisione sistematica (RS) su PubMed, tre su otto linee guida cliniche (LG) e cinque su cinque linee guida di laboratorio (LGLM) convergevano nell’indicazione di un TAT di cTn di 1 ora (1 h) o inferiore, però non basato su “evidenze” certe del suo effetto sugli esiti organizzativi e/o clinici se non sulla permanenza (*length-of-stay*, LOS) in DE, che peraltro può produrre effetti negativi sugli *outcome* del paziente.¹ Tuttavia, la diffusione degli algoritmi diagnostici con troponina ad alta sensibilità (*high sensitivity troponin*, hs-cTn) per il *rule in/rule out* di Sindrome Coronarica Acuta (SCA) sempre più veloci a 1 h e all’ingresso (T0)⁵ e di protocolli (*accelerated diagnostic pathways*, ADP), che di solito contengono ECG, cTn e valutazioni del rischio (*risk score*), permetteva una decisione clinica in 1 ora per oltre i due terzi e al tempo zero in oltre un terzo dei pazienti presenti in DE con sospetto NSTEMI (*non-ST*

elevation myocardial infarction) in sicurezza con valore predittivo negativo (NPV) per eventi avversi 98,7–100% e 95,5–100%, rispettivamente.¹ Esisteva, però, una discrepanza nell’esatta definizione del TAT di cTn, in particolare del punto di partenza (richiesta, prelievo, arrivo in Laboratorio).⁶ Su queste basi il GdS MM emetteva la Raccomandazione sopra riportata.

Le raccomandazioni SIPMeL sull’aggiornamento delle Linee Guida per la pratica della Medicina di Laboratorio (LGLM) societarie⁷ hanno recentemente stabilito che l’aggiornamento delle linee guida (LG) vada operato quando si verificano eventi-chiave (nuove evidenze di letteratura, sia in campo diagnostico sia clinico; nuovi biomarcatori, metodi e strumenti disponibili; nuovi percorsi diagnostici, terapeutici e assistenziali; nuove politiche e normative sanitarie) e, comunque, che almeno ogni cinque anni il gruppo promotore della Linee Guida per la pratica della Medicina di Laboratorio (LGLM) effettui una formale rivalutazione per decidere se LGLM mantenga la propria efficacia, se debba sottostare a una revisione/aggiornamento totale o parziale oppure se essa non abbia più rilevanza e debba essere ritirata.

Lo scopo della presente ricerca, quindi, è di stabilire se esista una solida base a sostegno della Raccomandazione per il TAT di cTn alla luce delle evidenze prodotte in questi ultimi cinque anni.

Materiali e metodi

La ricerca bibliografica degli eventi-chiave degli ultimi 5 anni si è svolta in modo non sistematico su PubMed e in base alle conoscenze dirette, maturate del GdS MM, principalmente in riferimento alle LG sullo NSTEMI prodotte nel 2020,^{8–10} relativamente a 1) LG cliniche e di laboratorio succedutesi nell’ultimo lustro e 2) evidenze sull’applicazione degli algoritmi rapidi in NSTEMI. Infine, una revisione sistematica (RS) è stata svolta su PubMed relativamente al TAT di troponina (*troponin OR cTn OR high-sensitivity troponin OR hs-cTn*) AND (*turnaround time OR TAT*) negli ultimi 5 anni con due obiettivi di ricerca: 1) quale TAT di troponina è indicato come riferimento; e 2) come migliorare il TAT di troponina per raggiungere il tempo di risposta ottimale. Ai risultati della ricerca bibliografica è stato applicato il metodo di selezione PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses).¹¹

Risultati

La ricerca bibliografica, su PubMed e per conoscenza diretta, di LG cliniche per SCA dopo il 2018 ha evidenziato

5 LG internazionali su SCA/NSTEMI,¹²⁻¹⁶ tre delle quali suggeriscono direttamente (ESC 2020 e 2023)^{13, 16} o indirettamente (ACC/AHA 2021 in quanto fa riferimento alle precedenti versioni delle LG che prevedono il TAT di 1 h)¹⁵ che il TAT di troponina deve essere inferiore a 60 minuti. Per i clinici è pacifico che il TAT degli esami di laboratorio è il tempo intercorrente tra l'ordine e/o il prelievo e la disponibilità al punto di cura della risposta.

La ricerca bibliografica e la consultazione dei principali siti delle società scientifiche di laboratorio (Australasian Association of Clinical Biochemists: <https://www.aacb.asn.au>; Canadian Society of Clinical Chemists: <https://www.cccc-sccc.ca>; Royal College of Pathologists: <https://www.rcpath.org>; Association of Diagnostics and Laboratory Medicine: <https://www.myadlm.org>; SIBioC: <https://www.sibioc.it>; European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine [EFLM]: <https://www.eflm.eu/site/>; International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine [IFCC]: <http://www.ifcc.org>) non hanno restituito specifiche LGLM sul TAT di troponina negli ultimi 5 anni, eccezione fatta per le LG per NSTEMI del nostro Gruppo.⁸⁻¹⁰ Un tema collegato riceve particolare attenzione ed è quello dei *point-of-care testing* (POCT) per la troponina (POCT cTn) e il suo metodo ad alta sensibilità (POCT hs-cTn).

Per quanto attiene la diffusione degli algoritmi rapidi per il *rule in / rule out* di SCA/NSTEMI le ricerche del nostro Gruppo nel 2020⁹ confermavano ed ampliavano i risultati delle ricerche del 2018.¹ La nostra ricerca del 2020 si basava su RS di 11 lavori per circa 15.000 pazienti per l'algoritmo 0/3 h, di 14 lavori per 25.000 pazienti per l'algoritmo 0/2 h, di 26 lavori per oltre 50.000 pazienti per l'algoritmo 0/1 h e, infine, di 24 lavori per 130.000 pazienti per il *single shot* all'ammissione (T0). Ora, una rapida ricerca in PubMed dal 2020 ad oggi restituisce 4 lavori sull'algoritmo 0/3 h, 6 sull'algoritmo 0/2 h, 23 sull'algoritmo 0/1 h (2 lavori confrontano i tre algoritmi e 1 lavoro confronta 0/1 e 0/2) e, infine, 9 per l'uso del T0. Questi dati confermano la progressiva diffusione degli algoritmi rapidi, in particolare di quello 0/1 h proposto da ESC (European Society of Cardiology).

La RS su PubMed per TAT e troponina negli ultimi 5 anni (data della nostra Raccomandazione vigente) ha restituito 30 record cui abbiamo aggiunto tre *record* per conoscenza diretta. Per quanto attiene alla prima domanda (TAT cTn ottimale) nessun lavoro aveva per oggetto il TAT cTn di riferimento e gli articoli che lo citavano facevano riferimento al tradizionale TAT di 60 minuti. Per quanto riguarda la seconda questione (come raggiungere il TAT cTn

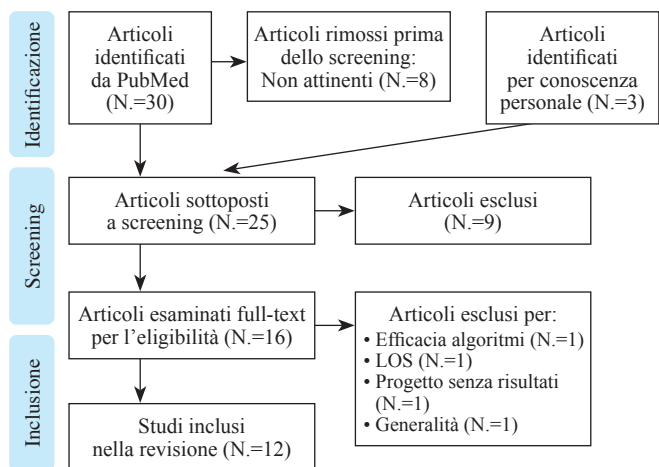


Figura 1.—Flow chart PRISMA per la revisione sistematica negli ultimi 5 anni su “come migliorare il TAT cTn”.

di 60 minuti), allo screening sono arrivati 22 record + tre e sono stati esaminati come eleggibili 13 report + tre. Sono stati esclusi quattro report (uno perché focalizzato all'algoritmo 0/1 h; uno focalizzato all'effetto dell'affollamento su TAT, LOS ed esiti; uno perché presentava il progetto WESTCOR-POC ma non risultati; uno perché focalizzato alle reti cardiologiche dell'emergenza) ed inclusi quindi 12 lavori focalizzati al miglioramento organizzativo secondo strumenti di qualità totale come Lean Six Sigma e *root causes analysis* (N.=2),^{17, 18} con interventi puntuali (prelievi pre-ospedale; codici a barre, planimetrie, doppie celle di misura, analizzatori chimici e turni del personale)^{19, 20} e con modifiche strategiche come implementazione di TLA (*total laboratory automation*)²¹ o, viceversa, di POCT (*point-of-care testing*).²²⁻²⁷ Questo è il gruppo più numeroso (N.=6) comprendente l'implementazione generale dei POCT cTn/ hs-cTn (N.=2),^{22, 23} la valutazione di accuratezza diagnostica e praticabilità (N.=2),^{24, 25} l'uso del *risk score* T-MACS insieme con POCT cTn (N.=2),^{26, 27} Nella Figura 1 è riportata la flow chart PRISMA per la RS “come raggiungere il TAT ottimale”.

Discussione

L'insieme delle ricerche di LG e LGLM per SCA/NSTEMI dell'ultimo lustro, della diffusione esponenziale degli algoritmi rapidi (in particolare di ESC 0/1 h) nella pratica dei DE e, infine, della RS troponina e TAT che evidenzia come la ricerca sia volta ai modi per raggiungere un TAT cTn il più rapido possibile (e comunque almeno il tradizionale TAT di 60 minuti) piuttosto che discutere quale sia il TAT cTn ottimale, conferma le nostre ricerche e conclusio-

ni sull'argomento del 2018 e mostra che l'obiettivo di un TAT cTn inferiore a 1 ora è comunemente accettato dalla comunità scientifica.

Tuttavia, alcuni aspetti della questione meritano di essere approfonditi: la definizione di TAT cTn, l'incidenza del TAT cTn nell'iter diagnostico di SCA/NSTEMI, i vantaggi e le difficoltà degli algoritmi rapidi per NSTEMI, le soluzioni per migliorare il TAT cTn.

Il TAT ottimale inferiore a 60 minuti è stato definito negli anni 90 del secolo scorso, inizialmente per i cosiddetti "marcatori cardiaci di necrosi" e poi per la troponina. Nel 1994 il *National Heart Attack Alert Program*, una *task force* di clinici, ha raccomandato ai medici di trattare tutti i pazienti con IMA entro 60 minuti dal loro arrivo in DE²⁸ ma le LG di AHA/ACC del 2000,²⁹ quando la troponina era divenuta il marcatore di riferimento, raccomandavano che, quando veniva utilizzato un laboratorio centrale, i risultati avrebbero dovuto essere disponibili entro 60 minuti ma preferibilmente entro 30 minuti, oppure si doveva pensare a un POCT. Nel 1999 NACB (confluita poi in AACC oggi ADLM) statuiva per la prima volta in una LGLM il TAT cTn di 1 ora.⁴ Si vede bene che clinici e laboratori non la pensano allo stesso modo riguardo al TAT. Già nel 2004 una ricerca del College of American Pathologists mostrava chiaramente la differenza di aspettative tra clinici e laboratorio: per il completamento del 90% dei marcatori cardiaci richiesti, i clinici si attendono una mediana di 37,5 min; il Laboratorio si propone una mediana di 60 min ma realizza una mediana di 91 min.³⁰ D'altro canto, Braunwald *et al.*²⁹ esprimono bene il punto di vista dei clinici. Il capitolo del *clinical assessment* si apre così "I pazienti con sospetta SCA devono essere valutati rapidamente. Le decisioni prese sulla base della valutazione iniziale hanno conseguenze cliniche ed economiche sostanziali". I laboratori, d'altro canto, fanno i conti con l'organizzazione. I TAT ottimali variano di esame in esame, tuttavia sono stati suggeriti tempi massimi: 15 minuti per la fase *order-to-receipt*, 30 minuti per la fase *receipt-to-verification*³¹ e 6 minuti il tempo massimo per la comunicazione dei risultati critici.³² Quindi, fin dall'inizio dell'uso di cTn come marcatore di SCA, il TAT ottimale non è *evidence-based* ma frutto di un consenso e la metrica del TAT molto variabile. I laboratori usano il tempo dal prelievo alla risposta (talora dal ricevimento del campione alla risposta) e i clinici fanno riferimento al tempo tra ordine e risposta disponibile o ancor meglio tra accesso del paziente e il trattamento (*therapeutic turnaround time*, TTAT).³³ Nonostante le differenti definizioni di TAT,³⁴ la letteratura clinica e laboratoristica ormai non discute più sul TAT cTn

ottimale, accettando come riferimento un TAT inferiore ai 60 minuti (LG).

Un secondo tema rilevante è quanto incida il TAT cTn sul flusso e gli esiti dei pazienti di sospetta SCA. Nella nostra ricerca del 2018 il tema degli esiti compariva come centrale nella discussione del TAT cTn, anche se le dimostrazioni che la diminuzione del TAT conduceva ad una diminuzione della LOS (*length-of-stay*) nel DE^{35, 36} erano solo indirettamente connesse agli esiti finali del paziente (maggiore LOS peggiori esiti). In effetti, nel 2017, una revisione sistematica³⁷ degli effetti dell'affollamento in DE, di cui la LOS è un indicatore, sugli esiti dei pazienti, mostrava che le tre categorie principali di *outcome* negativi erano ritardi negli interventi terapeutici (48%), aumento della mortalità (34%) e aumento degli errori medici o degli eventi avversi (17%). Le evidenze, però, dovrebbero essere dirette e specifiche per le patologie cardiologiche in particolare per le SCA. In quest'ultimo quinquennio il tema è meno frequentato. Anzi uno studio dimostra che è l'affollamento del DE a causare un aumento del TAT.³⁸ L'affollamento, in questo lavoro, era associato a una maggiore durata della degenza in pronto soccorso (3,75-4,89 ore, $P<0,001$), ad un aumento del TAT mediano della prima hs-cTn (53-57 min, $P<0,001$) mentre il TAT totale delle hs-cTn seriali non lo era ($P=0,170$), a un minore utilizzo di algoritmi rapidi ($p=0,009$) e a un aumento di altre misurazioni di troponina dopo la diagnosi ($P=0,001$). Ancora più importante, l'affollamento era significativamente associato alla LOS assoluta ($P<0,001$) e in particolare al tempo non di laboratorio (63,3-71,3%, $P<0,001$). Tuttavia, non è stato riscontrato alcun effetto significativo dell'affollamento sulla mortalità, anche dopo aggiustamento per variabili cliniche rilevanti. Il punto centrale resta se sia il TAT cTn critico rispetto al flusso ed esiti dei pazienti con sospetta SCA.^{4, 39} Negli ultimi 5 anni si sono levate ancora alcune voci a sottolineare che la troponina non è l'elemento centrale nel processo decisionale di sospetta SCA.⁴⁰ Inoltre Clerico *et al.*,⁴¹ in riferimento alla realtà italiana, hanno sottolineato come l'algoritmo rapido ESC 0/1 h sia difficilmente raggiungibile, anche per questioni di TAT, suggerendo di accettare il più comodo algoritmo 0/3 h. Tuttavia, la LG cliniche^{12, 15, 16} sono perentorie e in particolare ESC 2023¹⁶ chiarisce bene il punto che i prelievi dell'algoritmo devono essere rispettati a prescindere del TAT: il *time-to-decision* è uguale al *time-of-blood draw* + TAT di laboratorio. L'uso degli algoritmi ESC 0 h/1 h è indipendente dal tempo di TAT locale (tempo dal prelievo ai risultati dell'esame); 0 h e 1 h si riferiscono ai punti temporali in cui viene prelevato il sangue. Potrebbe essere

necessario eseguire il secondo prelievo prima che sia disponibile il risultato del primo (anche se i risultati dovrebbero essere disponibili nella maggior parte dei casi entro 60 minuti dal prelievo), ma ciò non influisce sull'interpretazione degli algoritmi. Il vantaggio clinico ed economico dell'algoritmo ESC 0 h/1 h rispetto ad altri algoritmi, in cui il secondo è successivo a 1 ora, è quindi indipendente dal tempo di risposta locale. Resta inteso che più veloce il TAT cTn più veloce l'applicazione dell'algoritmo con le conseguenze positive diagnostiche e organizzative.

Il punto essenziale per il TAT cTn, ma in generale per il trattamento dei pazienti con sospetta SCA, è l'introduzione della hs-cTn e degli algoritmi rapidi. Abbiamo ricordato nell'Introduzione¹ la nostra RS del 2018 sull'efficienza e sicurezza degli algoritmi rapidi. Nelle nostre RS del 2020⁹ le strategie diagnostiche rapide hanno performance diverse in termini di efficienza clinica (allocazione dei pazienti) e rischio (MACE, *major adverse cardiovascular events*): l'algoritmo 0/3 h ha un'efficienza $\approx 80\%$, quello 0/2 h $\approx 75\%$ e quello 0/1 $\approx 70\%$ con gruppi di osservazione del 20-25% e un rischio di MACE 0-2% a breve/lungo termine. L'uso di T0 determina un'efficienza in *rule out* del 60% e di *rule in* medio del 20%. Gli ADP migliorano la sicurezza in termini di MACE (NPV > 99,5%) ma abbassano l'efficienza a poco più del 40%. L'accoppiata T0 e algoritmo 0/1 offre massime rapidità, efficienza e sicurezza. Nell'ultimo triennio in letteratura sono state proposte altre importanti RS sull'efficienza di ESC 0/1 h e sul confronto tra i tre algoritmi rapidi proposti per SCA. Nel 2022 Nomura *et al.*, per il Japan Resuscitation Council (JRC) Acute Coronary Syndrome (ACS) Task Force and the Guideline Editorial Committee on behalf of the Japanese Circulation Society (JCS) Emergency and Critical Care Committee⁴² hanno selezionato fino al 2020 sette studi per 16 database totali. La meta-analisi dell'accuratezza diagnostica dell'algoritmo 0/1-h, nei sei database osservazionali che utilizzavano hs-cTnI, ha mostrato una sensibilità aggregata del 99,3% e una specificità aggregata del 90,1% mentre la meta-analisi dell'accuratezza diagnostica nei 10 database osservazionali che utilizzavano hs-cTnT ha rivelato una sensibilità aggregata del 99,3% e una specificità aggregata del 91,7%. Pertanto, con entrambe le hs-cTn l'algoritmo ESC 0/1 si dimostra efficiente e sicuro. Sempre nel 2022 Chiang *et al.*⁴³ hanno confrontato i tre algoritmi proposti. Sono stati analizzati un totale di 32 studi (20 coorti) con 30.066 pazienti. L'algoritmo 0/1 h presenta una sensibilità aggregata del 99,1% e un NPV del 99,8% per escludere l'AMI. L'algoritmo 0/2 h ha una sensibilità aggregata del 98,6% e un NPV del 99,6%. L'algoritmo 0/3 h mostra una sensibilità

aggregata del 93,7% e un NPV del 98,7%. La sensibilità dell'algoritmo 0/3 h era minore negli studi che non utilizzavano criteri clinici (punteggio GRACE < 140 e assenza di dolore). Le prestazioni diagnostiche sono state simili nei test hs-cTnT (Elecsys Roche) e hs-cTnI (sia Architect Abbott; sia Centaur/Atellica Siemens). In conclusione, nonostante una sostanziale eterogeneità tra gli studi, gli algoritmi ESC 0/1 h e 0/2 h hanno sensibilità e NPV più elevati rispetto all'algoritmo 0/3 h. I problemi piuttosto possono stare nella praticabilità degli algoritmi. Nel 2021 abbiamo segnalato che i punti di potenziale difficoltà nell'applicazione degli algoritmi rapidi possono essere appunto il TAT cTn, oltre che l'errore analitico totale, la variabilità biologica intra-individuale e l'assicurazione di qualità.⁴⁴ Nel 2024 Aakre *et al.*⁴⁵ hanno estesamente analizzato il peso del bias e dell'imprecisione sulla affidabilità metodologica di hs-cTn negli algoritmi per *rule in / rule out* di SCA.

Come già sopra ricordato, la letteratura scientifica selezionata dalla RS troponina e TAT nell'ultimo lustro non si dedica alla discussione sul TAT cTn ottimale, dato ormai per scontato, ma piuttosto ai modi di ottenere un TAT cTn più rapido. Nella RS del 2018,¹ 13 lavori erano dedicati a ciò: tre lavori esaminavano i risultati della metodologia Lean/6 sigma e tre quelli del metodo interdisciplinare, due i risultati di interventi puntuali sulle fasi non pre-esame e cinque gli interventi strategici di cui tre le riorganizzazioni con *total laboratory automation* (TLA) e due il POCT cTn. Negli ultimi cinque anni, le soluzioni esaminate per abbreviare il TAT cTn sono sostanzialmente le stesse ma si modifica l'interesse che vira decisamente verso i POCT, anche per l'introduzione sul mercato di POCT hs-cTn.⁴⁶ I 12 lavori focalizzati al miglioramento organizzativo, infatti, comprendono due articoli volti agli strumenti di qualità totale come Lean Six Sigma¹⁷ e *root causes analysis*,¹⁸ due agli interventi puntuali (prelievi pre-ospedale,¹⁹ codici a barre, planimetrie, doppie celle di misura, analizzatori chimici e turni del personale²⁰) e sette a modifiche strategiche come implementazione di TLA²¹ o, viceversa, di POCT.²²⁻²⁷ Questo è il gruppo più numeroso (N.=6) ed esamina l'implementazione generale dei POCT cTn/ hs-cTn (N.=2),^{22, 23} la valutazione di accuratezza diagnostica e praticabilità (N.=2),^{24, 25} l'uso del *risk score* T-MACS insieme con POCT cTn (N.=2).^{26, 27} Poiché il TAT dipende da diversi attori appartenenti ad aree cliniche ed amministrative diverse, le soluzioni per ottimizzarlo non possono che essere condivise dai decisori, dai *manager*, dalle professioni e dalle discipline in un lavoro di *team*. L'esame dello stato di fatto secondo metodi di *risk management* e delle soluzioni secondo strumenti di qualità globale sono

indispensabili. La tecnologia ha un ruolo fondamentale poi nell'accelerazione della fase pre-esame (trasporto) e post-esame (ICT) oltre che in quella analitica (tipo di campione e suo trattamento). Le scelte strategiche dipendono dai vincoli dell'organizzazione del laboratorio e di quella generale: TLA, gestione delle urgenze (separate/integrate), POCT. Mezzi di monitoraggio automatico dei TAT e audit clinici ed organizzativi di tutta la filiera operativa sono essenziali per il mantenimento dei risultati.

Conclusioni

Alla luce delle ricerche effettuate sulle linee guida e sulle evidenze cliniche ed organizzative dell'ultimo quinquennio, possiamo riaffermare la Raccomandazione sul TAT cTn già emessa nel 2018 con ancora maggior determinazione, considerando le LG/LGML evidenze di livello A. "Il TAT di troponina, inteso come il tempo intercorrente dal prelievo alla consegna della risposta, deve essere il più veloce possibile con l'obiettivo massimo di 60 minuti e ottimale di 30 minuti, in ogni caso concordato con gli utilizzatori clinici" (Forza di Classe I, Livello di Evidenza A).

Bibliografia

- 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.
- Apple FS, Jesse RL, Newby LK, Wu AH, Christenson RH, Cannon CP, *et al.*; IFCC Committee on Standardization of Markers of Cardiac Damage; National Academy of Clinical Biochemistry. National Academy of Clinical Biochemistry and IFCC Committee for Standardization of Markers of Cardiac Damage Laboratory Medicine Practice Guidelines: analytical issues for biochemical markers of acute coronary syndromes. Clin Chem 2007;53:547–51.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, *et al.*; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for Universal Definition of Myocardial Infarction; Authors/Task Force Members Chairpersons; Biomarker Subcommittee; ECG Subcommittee; Imaging Subcommittee; Classification Subcommittee; Intervention Subcommittee; Trials & Registries Subcommittee; Trials & Registries Subcommittee; Trials & Registries Subcommittee; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); Document Reviewers. Third universal definition of myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2012;60:1581–98.
- Wu AH, Apple FS, Gibler WB, Jesse RL, Warshaw MM, Valdes R Jr. National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice: recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases. Clin Chem 1999;45:1104–21.
- Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, *et al.*; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2016;37:267–315.
- Wu AH, Christenson RH, Greene DN, Jaffe AS, Kavsak PA, Ordóñez-Llanos J, *et al.* Clinical laboratory practice recommendations for the use

of cardiac troponin in acute coronary syndrome: expert opinion from the Academy of the American Association for Clinical Chemistry and the Task Force on Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers of the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Clin Chem 2018;64:645–55.

- Cappelletti P, Dorizzi RM, Maconi MC, a nome del GdS EBLM SIPMeL. Aggiornamento delle Linee Guida di Medicina di Laboratorio: Raccomandazioni del GdS EBLM SIPMeL. Riv Ital Med Lab 2023;19:65–70.
- Malloggi L, Cappelletti P, Cassin M, Gamboni A, Manno M, Stenner E, *et al.* Gruppo di Studio sui Marcatori Miocardici (GdS MM) della Società Italiana di Patologia Clinica e Medicina di Laboratorio (SIPMeL). Raccomandazioni del GdS MM SIPMeL per l'uso dei marcatori miocardici nella diagnostica di NSTEMI. Parte prima: cosa dicono le Linee Guida. Riv Ital Med Lab 2020;16:250–62.
- Malloggi L, Cappelletti P, Moretti M, Veneziani F, Manno M, Burgio MA, *et al.* Gruppo di Studio sui Marcatori Miocardici (GdS MM) della Società Italiana di Patologia Clinica e Medicina di Laboratorio (SIPMeL). Raccomandazioni del GdS MM SIPMeL per l'uso dei biomarcatori cardiaci in NSTEMI. Parte seconda: evidenze nella diagnosi. Riv Ital Med Lab 2020;16:263–88.
- Malloggi L, Cappelletti P, Burgio MA, Di Pietro M, Moretti M, Veneziani F, *et al.* Gruppo di Studio sui Marcatori Miocardici (GdS MM) della Società Italiana di Patologia Clinica e Medicina di Laboratorio (SIPMeL). Raccomandazioni del GdS MM SIPMeL per l'uso dei biomarcatori cardiaci in NSTEMI. Parte terza: prognosi e stratificazione del rischio. Riv Ital Med Lab 2020;16:289–304.
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71.
- Collet JP, Thiele H, Barbato E. The 'Ten Commandments' for the 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J 2020;41:3495–7.
- Tan WC, Inoue K, AbdelWareth L, Giannitsis E, Kasim S, Shiozaki 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.
- UK National Institute for Health and Care Excellence. High-sensitivity troponin tests for the early rule out of NSTEMI. Diagnostic Guidance DG 40; 2020 [Internet]. Disponibile alla pagina: <https://www.nice.org.uk/guidance/dg40/chapter/1-Recommendations> [citato l'11 aprile 2024].
- Gulati M, Levy PD, Mukherjee D, Amsterdam E, Bhatt DL, Birtcher KK, *et al.* 2021 AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR guideline for the evaluation and diagnosis of chest pain: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association joint committee on clinical practice guidelines. Circulation 2021;144:e368–454.
- Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, *et al.*; ESC Scientific Document Group. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care 2024;13:55–161.
- Vasani NM, Patel BD, Stanford BJ. Lean Six Sigma Methodologies to Reduce the Cardiac Troponin Turnaround Time in the Core Laboratory. Lab Med 2023;54:e49–53.
- Morandini M, Sica E. La tempestività come qualità e strategia. L'esperienza di Pordenone. Riv Ital Med Lab 2018;14:32–40.
- van Nieuwkerk JL, van der Linden MC, Verheul RJ, Gaalen MV, Janmaat M, van der Linden N. The impact of prehospital blood sampling on the emergency department process of patients with chest pain: a pragmatic non-randomized controlled trial. World J Emerg Med 2023;14:257–64.
- Jensen K, Haniff R, Kamarinos A, Rosenberg A, Santiago M, Laser J. Improving Turnaround Times through a Process Improvement Initiative Involving Barcoding, Floorplans, Dual Measuring Cells, Chemistry Analyzers, and Staff Shifts. J Appl Lab Med 2019;4:311–22.
- Ellison TL, Alharbi M, Alkaf M, Elimam S, Alfaries M, Nounou RA,

- et al.* Implementation of total laboratory automation at a tertiary care hospital in Saudi Arabia: effect on turnaround time and cost efficiency. *Ann Saudi Med* 2018;38:352–7.
22. Mohammadzadeh S, Matani N, Soleimani N, Bazrafshan Drissi H. Comparison of point-of-care and highly sensitive laboratory troponin testing in patients suspicious of acute myocardial infarction and its efficacy in clinical outcome. *Cardiol Res Pract* 2022;2022:6914979.
23. Morandini M, Cappelletti P. Reti cardiologiche per l'emergenza: ruolo dei marcatori cardiaci. *Riv Ital Med Lab* 2021;17:173–83.
24. Osredkar J, Krivic K, Fabjan T, Kumer K, Tršan J, Poljančič L, *et al.* Point-of-care high-sensitivity assay on PATHFAST as the backup in the emergency room. *Med Access Point Care* 2021;5:23992026211055095.
25. Morandini M, Perlin M, Doretto P, Cappelletti P. Point-of-Care testing di troponina ad alta sensibilità (hs-cTn POCT) nella vita reale: l'esperienza di Pordenone con Atellica VTLi. *Riv Ital Med Lab* 2022;18:203–10.
26. Body R, Almashali M, Morris N, Moss P, Jarman H, Appelboom A, *et al.* Diagnostic accuracy of the T-MACS decision aid with a contemporary point-of-care troponin assay. *Heart* 2019;105:768–74.
27. Alghamdi A, Reynard C, Morris N, Moss P, Jarman H, Hardy E, *et al.* Diagnostic accuracy of the Troponin-only Manchester Acute Coronary Syndromes (T-MACS) decision aid with a point-of-care cardiac troponin assay. *Emerg Med J* 2020;37:223–8.
28. National Heart Attack Alert Program Coordinating Committee. Emergency department: rapid identification and treatment of patients with acute myocardial infarction. National Heart Attack Alert Program Coordinating Committee, 60 Minutes to Treatment Working Group. *Ann Emerg Med* 1994;23:311–29.
29. 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 and non-ST-segment elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2000;36:970–1062.
30. Novis DA, Jones BA, Dale JC, Walsh MK; College of American Pathologists. Biochemical markers of myocardial injury test turnaround time: a College of American Pathologists Q-Probes study of 7020 troponin and 4368 creatine kinase-MB determinations in 159 institutions. *Arch Pathol Lab Med* 2004;128:158–64.
31. Steindel SJ, Novis DA. Using outlier events to monitor test turnaround time. *Arch Pathol Lab Med* 1999;123:607–14.
32. Ricós C, Garcia-Victoria M, de la Fuente B. Quality indicators and specifications for the extra-analytical phases in clinical laboratory management. *Clin Chem Lab Med* 2004;42:578–82.
33. Kilgore ML, Steindel SJ, Smith JA. Evaluating stat testing options in an academic health center: therapeutic turnaround time and staff satisfaction. *Clin Chem* 1998;44:1597–603.
34. Breil B, Fritz F, Thiemann V, Dugas M. Mapping turnaround times (TAT) to a generic timeline: a systematic review of TAT definitions in clinical domains. *BMC Med Inform Decis Mak* 2011;11:34.
35. Li L, Georgiou A, Vecellio E, Eigenstetter A, Toouli G, Wilson R, *et al.* The effect of laboratory testing on emergency department length of stay: a multihospital longitudinal study applying a cross-classified random-effect modeling approach. *Acad Emerg Med* 2015;22:38–46.
36. Boelstler AM, Rowland R, Theoret J, Takla RB, Szpunar S, Patel SP, *et al.* Decreasing troponin turnaround time in the emergency department using the central laboratory: A process improvement study. *Clin Biochem* 2015;48:308–12.
37. Florkowski C, Don-Wauchope A, Gimenez N, Rodriguez-Capote K, Wils J, Zemlin A. Point-of-care testing (POCT) and evidence-based laboratory medicine (EBLM) - does it leverage any advantage in clinical decision making? *Crit Rev Clin Lab Sci* 2017;54:471–94.
38. Stoyanov KM, Biener M, Hund H, Mueller-Hennessen M, Vafaie M, Katus HA, *et al.* Effects of crowding in the emergency department on the diagnosis and management of suspected acute coronary syndrome using rapid algorithms: an observational study. *BMJ Open* 2020;10:e041757.
39. Kachalia A, Gandhi TK, Puopolo AL, Yoon C, Thomas EJ, Griffey R, *et al.* Missed and delayed diagnoses in the emergency department: a study of closed malpractice claims from 4 liability insurers. *Ann Emerg Med* 2007;49:196–205.
40. Wu AH. A practical guide to the implementation of high-sensitivity cardiac troponin assays into the clinical lab. *J Lab Precis Med* 2023;8:10.
41. Clerico A, Zaninotto M, Aimo A, Dittadi R, Cosseddu D, Perrone M, *et al.* Use of high-sensitivity cardiac troponins in the emergency department for the early rule-in and rule-out of acute myocardial infarction without persistent ST-segment elevation (NSTEMI) in Italy. *Clin Chem Lab Med* 2021;60:169–82.
42. Nomura O, Hashiba K, Kikuchi M, Kojima S, Hanada H, Mano T, *et al.*; Japan Resuscitation Council (JRC) Acute Coronary Syndrome (ACS) Task Force and the Guideline Editorial Committee on behalf of the Japanese Circulation Society (JCS) Emergency and Critical Care Committee. Performance of the 0-Hour/1-Hour Algorithm for Diagnosing Myocardial Infarction in Patients With Chest Pain in the Emergency Department - A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Rep* 2022;4:241–7.
43. Chiang CH, Chiang CH, Pickering JW, Stoyanov KM, Chew DP, Neumann JT, *et al.* Performance of the European Society of Cardiology 0/1-Hour, 0/2-Hour, and 0/3-Hour Algorithms for Rapid Triage of Acute Myocardial Infarction: An International Collaborative Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2022;175:101–13.
44. Moretti M, Gamboni A, Cappelletti P, Burgio MA, Manno M, Stenner E, *et al.* GdS MM SIPMeL. Gli algoritmi rapidi per NSTEMI tra necessità cliniche e criticità diagnostiche. *Riv Ital Med Lab* 2021;17:75–81.
45. Aakre KM, Apple FS, Mills NL, Meex SJ, Collinson PO; International Federation of Clinical Chemistry Committee on Clinical Applications of Cardiac Biomarkers (IFCC C-CB). (IFCC C-CB). Lower limits for reporting high-sensitivity cardiac troponin assays and impact of analytical performance on patient misclassification. *Clin Chem* 2024;70:497–505.
46. Morandini M, Cappelletti P, Moretti M, Manno M, Stenner E, Malloggi L, *et al.* GdS MM SIPMeL. Point-of-care testing di troponina ad alta sensibilità (hs-cTn POCT): stato dell'arte e prospettive. *Riv Ital Med Lab* 2022;18:186–95.

Conflitti di interesse

Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse con alcuna ditta legata al contenuto del manoscritto.

Studi condotti su esseri umani e animali

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

Consenso informato

Per questo tipo di studio non è richiesto il consenso informato.

Cronologia

Pubblicato online: 23 maggio 2024. - Accettato: 11 aprile 2024. - Ricevuto: 8 aprile 2024.