

## Marcatori di lesione miocardica: panorama della letteratura relativo al terzo trimestre 1999

L'interesse della letteratura scientifica per i marcatori biochimici di lesione miocardica si mantiene sempre a livelli molto alti, come confermano i tre supplementi interamente dedicati all'argomento, pubblicati nel corso degli ultimi sei mesi e che credo valga la pena di analizzare attentamente. Comincerei, per una volta, da una rivista italiana, *Ligand Assay*, che dedica la parte monografica del primo fascicolo del 1999 all'argomento (Panteghini M, ed. I marcatori biochimici di lesione miocardica: nuove conoscenze e prospettive derivate. *Ligand Assay* 1999;4:1-31). Il fascicolo contiene cinque articoli che trattano gli aspetti più attuali dell'argomento, dalla stratificazione di rischio dell'angina instabile, al dilemma relativo ad analisi centralizzate o decentrate, fino alle potenzialità di nuovi marcatori, quali la proteina legante gli acidi grassi e i peptidi cardiaci natriuretici.

Il supplemento dello *Scand J Clin Lab Invest* [Kallner A, Panteghini M, Holzel W, eds. Markers for cardiac damage – current status and future trends. *Scand J Clin Lab Invest* 1999(suppl 230):1-181], che di fatto contiene gli atti della 7<sup>a</sup> Bergmeyer Conference, svoltasi a Tutzing nel febbraio 1999<sup>1</sup>, è composto da 21 articoli, tutti di grande interesse, che spaziano dalla fisiopatologia della trombogenesi, interpretata in chiave di identificazione di potenziali marcatori di questo processo cardine della ischemia acuta del miocardio (molto interessante il contributo sul ruolo dell'infiammazione di Luigi Biasucci e coll.), alle strategie ed all'impatto clinico dell'uso dei marcatori nella gestione del paziente infartuato, compresa la valutazione della ripercussione coronarica e di altre scelte terapeutiche, alla standardizzazione del dosaggio dei marcatori, all'uso dei test decentrati ("Point-of-Care-Testing", POCT), fino alla genetica del rischio cardiovascolare e a contributi sui peptidi cardiaci natriuretici.

Il fascicolo di giugno 1999 di *Clinica Chimica Acta* (Adams JE, Wu AHB, eds. Biomarkers in acute cardiac syndromes. *Clin Chim Acta* 1999;284:125-237) contiene, infine, una decina di contributi, sia su temi già trattati nelle due precedenti monografie, come standardizzazione ed impatto clinico dei marcatori, sia su altri aspetti peculiari, quali la specificità tissutale delle troponine e dell'isoenzima MB della creatinasi (CK-MB), oppure il significato del rilascio delle troponine cardiache, con particolare riferi-

mento agli incrementi più modesti ed al dubbio interpretativo sospeso tra ischemia e necrosi cellulare. Anche in questo caso si tratta degli atti di un convegno tenutosi nell'ottobre 1998 a Louisville, USA.

Vorrei estrapolare dalle monografie citate tre lavori, uno per fascicolo, inerenti allo stesso tema, quello dei POCT, per tentare di ricavare dai tre approcci, simili tra loro ma ciascuno forzatamente peculiare, un quadro di maggiore chiarezza relativamente a questo problema, molto sentito nelle realtà ospedaliere quando si tratti di scegliere una strategia operativa che riguardi l'organizzazione del dosaggio dei marcatori di danno miocardico.

Plebani e Zaninotto offrono nel loro lavoro su *Ligand Assay* una chiara introduzione al problema dei POCT, cominciando dalla definizione delle analisi svolte in qualsiasi parte dell'Ospedale per le quali sussista un'indicazione medica per arrivare alla puntualizzazione dell'obiettivo principale che l'uso dei POCT si deve prefiggere [riduzione del "turnaround time" (TAT), cioè del tempo di risposta totale di un esame, che intercorre tra la decisione di eseguire un'analisi e la disponibilità del referto nelle mani del clinico]. Ridurre il TAT appare infatti come un'esigenza clinica particolarmente importante nel dosaggio dei marcatori cardiaci, considerando in circa un'ora il TAT massimo accettabile per questi test<sup>2</sup>. Ricorrere ai POCT per raggiungere questo obiettivo può essere dunque più che plausibile; gli autori mettono tuttavia in guardia relativamente ai limiti delle determinazioni POCT qualitative, sostanzialmente riconducibili ad una loro inaccuratezza nell'ambito di concentrazione intorno ai valori di cutoff dove esiste un'area di incertezza, tipica di questi dosaggi, che può generare una discordanza significativa con i rispettivi test quantitativi, cosa che ha raggiunto in alcune casistiche anche il 20% dei casi analizzati. La mancanza di un dato quantitativo limiterebbe inoltre l'utilità clinica dei POCT, specie quelli per il dosaggio delle troponine, marcatori non precoci e quindi scarsamente efficaci nell'inquadramento rapido del dolore toracico, ma fondamentali invece per la stratificazione di rischio del paziente e la valutazione del successo terapeutico. Per questi motivi recentemente sono stati introdotti POCT quantitativi, che superano quindi i limiti sopraportati. Come procedere, allora, nella scelta tra

analisi centralizzate in laboratorio o decentrate nei reparti? Secondo gli autori, il punto chiave è la valutazione dell'impatto che la riduzione del TAT può avere sull'"outcome" del paziente. In questo senso non esistono ancora studi consistenti, che dimostrino incontrovertibilmente un miglioramento del processo clinico o del rapporto costo/beneficio ottenuti con l'introduzione dei POCT al posto dei dosaggi convenzionali. La scelta si può quindi per ora fondare su criteri propri delle differenti realtà ospedaliere, tenendo conto da un lato che la riduzione del TAT è un obiettivo di tutta l'organizzazione nosocomiale e non solo del laboratorio e dall'altro che esistono precise regolamentazioni sui POCT, sia in termini di responsabilità che di certificazione di qualità, che comunque implicano un coinvolgimento del laboratorio stesso.

Il quadro relativo ai POCT si chiarisce ulteriormente con la esauriente rassegna di Hudson et al., pubblicata su *Clinica Chimica Acta*, che inizia illustrando le caratteristiche del POCT ideale: concordanza con un metodo validato, affidabilità del suo sistema di rivelazione per limitare la variabilità interpretativa tra diversi operatori, minimo TAT, impiego di piccoli volumi di campione, semplicità di esecuzione, calibrazione "on-board", nessuna manutenzione o impiego di sistemi monouso, basso costo, produzione di risultati che permettano di migliorare la rapidità delle decisioni cliniche. I POCT andrebbero collocati nei reparti di emergenza o terapia intensiva, dove l'impatto del dato biochimico sulle decisioni cliniche ed il conseguente risparmio di tempo può essere massimo. Nel caso del dosaggio dei marcatori cardiaci, i POCT possono quindi essere impiegati molto efficacemente al Pronto Soccorso nel "triage" del dolore toracico o nelle Unità Coronariche per stratificare il rischio nel paziente con sindrome coronarica acuta, indirizzandolo verso le scelte terapeutiche più corrette. Dopo una rassegna molto completa dei metodi attualmente disponibili, utile per conoscere le potenzialità del mercato, il lavoro esamina gli studi clinici pubblicati sui differenti marcatori dosati con sistemi POCT. Per quanto riguarda CK-MB e mioglobina, valutate contemporaneamente con il POCT Cardiac STATus (Spectral Diagnostics), la concordanza dei risultati con il dato del laboratorio centralizzato risultava, in uno studio condotto su 247 campioni, del 94% e dell'88% rispettivamente<sup>3</sup>. Un altro studio ha calcolato la sensibilità precoce dello stesso POCT per la diagnosi di infarto acuto del miocardio (IMA), che risultava essere del 96% con un valore predittivo del test negativo del 99%<sup>4</sup>. Il POCT più utilizzato in studi clinici è stato quello per la determinazione della troponina T (cTnT) (Roche Diagnostics) che nelle sue successive evoluzioni, dal primo sistema qualitativo, con un cutoff di circa 0.27 µg/L, all'ultimo sistema quantitativo, con un cutoff di 0.08 µg/L, ha sempre mostrato una eccellente correlazione con il dato ottenu-

to dal laboratorio centralizzato. Le caratteristiche diagnostiche più rilevanti che emergono dagli studi svolti con questo tipo di POCT sono la sua capacità di identificare anche il danno miocardico 'minimo' e, quindi, di stratificare il rischio dei pazienti con angina instabile, e la stretta dipendenza della sua sensibilità prognostica, come pure di quella diagnostica per l'IMA, dal tempo intercorso dall'insorgenza del dolore, non essendo la cTnT un marcatore precoce. Questo va ben sottolineato, perché in pratica la sua sensibilità diagnostica per l'IMA passa dal 33% entro 2 ore dall'insorgenza dei sintomi all'86% dopo 8 ore. Per quanto riguarda la troponina I (cTnI), il corrispondente POCT (Cardiac STATus, Spectral Diagnostics) ha mostrato una concordanza del 99% con il test quantitativo di laboratorio, che sale al 100% per valori >0.14 µg/L. Complessivamente, gli autori si mostrano favorevoli all'impiego dei POCT, anche se, correttamente, ne sottolineano i costi elevati, ben superiori a quelli dei dosaggi centralizzati, e rimangono in attesa dei risultati di studi accurati e possibilmente prospettici sull'impatto dei POCT sull'"outcome" del paziente.

Studi prospettici a cui fa riferimento anche Paul Collinson nel suo sintetico lavoro, contenuto nella monografia pubblicata come supplemento dello *Scand J Clin Lab Invest*. L'autore premette che per giustificare i POCT nel campo dei marcatori cardiaci necessita ammettere che il dato biochimico sia fondamentale nel "triage" del paziente con dolore toracico. Riporta i dati della sua realtà che mostrano come solo il 10% dei casi abbia alterazioni elettrocardiografiche caratteristiche e quindi diagnostiche. Quindi pone quattro domande che dovrebbero essere poste per giustificare l'introduzione dei POCT per la valutazione del restante 90% dei pazienti: 1. si può concepire una diagnosi biochimica rapida? 2. questa diagnosi biochimica è clinicamente importante? 3. come si può offrire questa diagnosi in maniera accurata e quindi efficace? 4. i costi elevati dei POCT sono giustificabili? Nella risposta al primo quesito l'autore rimarca, oltre alla dimostrata efficacia dei marcatori biochimici nel "triage" del paziente, come la cTnT sia anche un marcatore chiave nella valutazione dei pazienti con soprallivellamento del tratto ST all'elettrocardiogramma. La risposta al punto 2. è certamente affermativa perché, dimostra Collinson, una diagnosi precoce di IMA porta a ridurre mediamente di un giorno i tempi di ricovero in Unità Coronarica e dosaggi più frequenti e più precoci permettono di identificare accuratamente i pazienti non ischemici e di ridurre i tempi della loro dimissione dal Pronto Soccorso. La risposta alla terza domanda sta, per l'autore, nell'uso dei POCT, per i quali vengono riportati i dati di uno studio prospettico svolto su 263 pazienti, randomizzati in dosaggi centralizzati e decentrati, che ha mostrato un TAT significativamente inferiore con i POCT (20 min contro 72 min) che, a parità di accuratezza clinica ed

analitica, ha permesso di ridurre i tempi di permanenza in ospedale. L'analisi economica del costo/beneficio derivato da una più rapida diagnosi biochimica, svolta in risposta al quarto quesito, è la parte più innovativa ed interessante del lavoro, perché dimostra, rifacendosi sia a studi precedenti come lo studio ROMIO sia a propri studi originali, che un protocollo diagnostico rapido genera un risparmio economico per un ospedale, stimabile in circa mezzo milione di sterline/anno, che giustifica ampiamente il costo dei POCT, ma che, aggiungo io, è raggiungibile anche con i test centralizzati purchè l'organizzazione generale, e del laboratorio in particolare, permetta di contenere il TAT in tempi utili per le decisioni cliniche.

Dalla analisi dei tre lavori, dunque, i sistemi POCT per la determinazione dei marcatori di lesione miocardica appaiono come una valida alternativa ai dosaggi centralizzati del laboratorio, e possono diventare scelta di elezione laddove il laboratorio non riesca a garantire i requisiti di rapidità di risposta necessari per rendere clinicamente efficace il loro dosaggio sui pazienti in Pronto Soccorso o in unità di terapia intensiva coronarica.

A. Dolci

Laboratorio Analisi - Casa di Cura S. Maria,  
Castellanza VA

## Bibliografia

1. Panteghini M. Markers for Cardiac Damage – Current Status and Future Trends. 7<sup>th</sup> Bergmeyer Conference – IFCC Master Discussion ‘Improving the Clinical Value of Laboratory Data’. *Biochim Clin* 1999;23:239-44.
2. Panteghini M, Dolci A, Galvani M, Ottani M, Tubaro M, Zaninotto M, Plebani M. Marcatori di danno miocardico nelle sindromi coronariche acute. Premesse e suggerimenti per l'ottimizzazione del loro impiego nella pratica clinica. *Med Lab* 1998;6:288-93.
3. Panteghini M, Pagani F. Characterization of a rapid immunochromatographic assay for simultaneous detection of high concentrations of myoglobin and CK-MB in whole blood. *Clin Chem* 1996;42:1292-3.
4. Brogan GX, Bock JL, McCuskey CF. Evaluation of Cardiac STATus CK-MB/myoglobin device for rapidly ruling out acute myocardial infarction. *Clin Lab Med* 1997;17:655-68.

### *Pubblicazioni recensite:*

- Plebani M, Zaninotto M. **I marcatori biochimici di danno miocardico: analisi centralizzate o decentrate?** *Ligand Assay* 1999;4:14-8.
- Hudson MP, Christenson RH, Newby LK, Kaplan AL, Ohman EM. **Cardiac markers: point of care testing.** *Clin Chim Acta* 1999;284:223-37.
- Collinson PO. **The need for a point of care testing: an evidence-based appraisal.** *Scand J Clin Lab Invest* 1999;59(suppl 230):67-73.