

Strategie per l'impiego ottimale dei biomarcatori cardiaci: raccomandazioni e protocolli operativi

Documento prodotto dal Gruppo di Lavoro Aziendale sulla "Implementazione di nuovi protocolli per l'impiego dei biomarcatori cardiaci" dell'Ospedale "Luigi Sacco", Azienda Ospedaliera - Polo Universitario, Milano

Membri del Gruppo di Lavoro:

Prof. Mauro Panteghini (U.O. Laboratorio Analisi Chimico Cliniche, Cattedra di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica, Dipartimento di Scienze Cliniche, L. Sacco, Università degli Studi, Milano) [Coordinatore]

Dr. Armando Belloni (U.O. Cardiologia)

Dr. Mario Botta (U.O. Cardiochirurgia)

Dr. Roberto Dominici (U.O. Laboratorio Analisi Chimico Cliniche)

Dr. Paola Luraschi (U.O. Laboratorio Analisi Chimico Cliniche)

Dr. Marina Magenta (U.O. Medicina 3)

Dr. Anna Milanese (U.O. Pronto Soccorso)

Dr. Marina Morgutti (Direzione Medica Presidio)

Dr. Matteo Munari (U.O. Cardioanestesia)

Dr. Roberto Sala (U.O. Cardiologia)

Dr. Daniela Torzillo (U.O. Medicina 2)

Abbreviazioni usate nel testo

AO	Azienda Ospedaliera "Luigi Sacco"
AST	Aspartato aminotransferasi
CK	Creatin chinasi (attività plasmatica totale)
CKMB	Isoenzima MB della creatin chinasi
GdL	Gruppo di Lavoro
IMA	Infarto miocardio acuto
LDH	Lattato deidrogenasi
LV	Ventricolo sinistro
Myo	Mioglobina
NT-proBNP	Peptide aminoterminale del proBNP
PCI	Procedura di angioplastica coronaria
PNC	Peptici natriuretici cardiaci
PS	Pronto Soccorso
SCA	Sindrome coronarica acuta
Urg	Laboratorio d'Urgenza
UTIC	Unità di Terapia Intensiva Coronaria

PREMESSA

L'importanza del contributo della Medicina di Laboratorio in campo cardiologico è significativamente aumentata negli ultimi anni. In particolare, si sono rese disponibili indagini molto sensibili e specifiche per l'evidenziazione del danno miocardico, come le troponine cardiache, ma anche nuovi indicatori biochimici di funzione miocardica, come

i peptidi natriuretici cardiaci (PNC), che assegnano ora al Laboratorio un ruolo chiave nella diagnosi e nel monitoraggio dei pazienti con patologia cardiaca, come testimoniato dall'introduzione di questi biomarcatori nelle linee guida internazionali e nella nuova definizione di infarto miocardico acuto (IMA) (1-3).

METODOLOGIA

Di fronte ai cambiamenti introdotti dalle nuove linee guida nella tipologia e nel modo d'impiego degli esami biochimici utilizzabili nella diagnostica cardiologica, è stato raccomandato che ogni istituzione sanitaria sviluppi un proprio approccio operativo ben circoscritto e realisticamente fattibile, basato sulla collaborazione delle varie parti che contribuiscono alla valutazione del problema clinico, al fine di ottimizzare la cura ed il trattamento dei pazienti e quindi, in ultima analisi, incidere positivamente sul loro "outcome" (4). La definizione di raccomandazioni pratiche per la valutazione dei pazienti con sospetta patologia cardiaca ha inoltre anche il non secondario scopo di ridurre la variabilità di comportamento molto spesso esistente tra diversi medici nella stessa istituzione (5). In assenza di un protocollo d'impiego ben definitivo, di fronte ad un cambiamento dell'approccio diagnostico, il rischio è, infatti, il "caos diagnostico", l'inefficienza, l'inaccuratezza e l'aumento incontrollato della spesa.

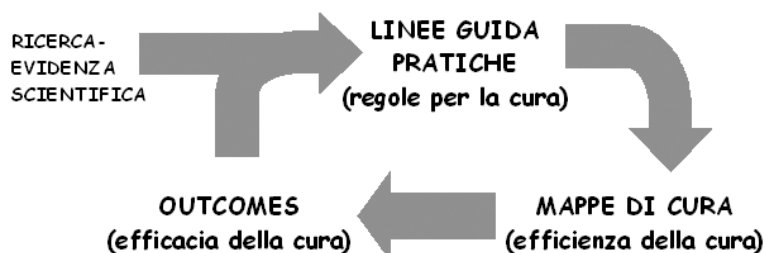
L'elaborazione delle cosiddette mappe di cura ("care maps") è stimata essere una delle metodologie migliori. La seguente tabella mostra i capisaldi di questo approccio.

Principali caratteristiche ed obiettivi delle mappe di cura

1. Prodotte da un gruppo multidisciplinare costituito all'interno della specifica struttura sanitaria.
2. Basate sull'evidenza scientifica, ma costruite su misura per adattarsi alle particolari situazioni locali.
3. Contenenti una definizione della sequenza ottimale e della temporalizzazione degli interventi.
4. Aventi come scopo principale la riduzione di ritardi e disservizi e delle ingiustificabili differenze negli approcci diagnostici e di trattamento.

Le mappe di cura sono tipicamente dedicate al miglioramento dell'efficienza della cura in sede locale, cosa che si integra ma non si confonde con la produzione di linee guida pratiche, da elaborare invece in termini volutamente generali, al di sopra delle singole realtà sanitarie, il tutto orientato al miglioramento dell'efficacia della cura ("outcome") (Figura).

Nell'ottica dei concetti generali su esposti ed, in generale, del miglioramento della qualità delle prestazioni erogate, nel mese di aprile 2005 si è costituito nella nostra Azienda Ospedaliera (AO) un gruppo di lavoro (GdL) multidisciplinare, con la partecipazione di rappresentanti dei reparti di Cardiologia, Pronto Soccorso, Cardiocirurgia, Cardioanestesia, Medicina 2 e 3, Laboratorio Analisi Chimico Cliniche e Direzione Medica, avente l'obiettivo di sviluppare nuove strategie diagnostiche atte al corretto impiego dei biomarcatori cardiaci nei diversi campi clinici di loro applicazione. Come base di discussione e decisione, il GdL ha assunto i due principali documenti recentemente



prodotti da gruppi scientifici intersocietari a livello nazionale:

- *La nuova definizione di infarto miocardico: analisi del documento di consenso ESC/ACC e riflessioni sull'applicabilità alla realtà sanitaria italiana. It Heart J Suppl 2002;3:955-70.*

- *Raccomandazioni sull'impiego clinico dei peptidi natriuretici cardiaci. It Heart J Suppl 2005;6:308-25¹.*

Il GdL si è riunito 4 volte, tra aprile e giugno 2005, per un totale di circa 10 ore di incontri. Il presente documento rappresenta il riassunto degli aspetti discussi e delle decisioni assunte durante tali riunioni. Al fine di dare maggiore evidenza alle decisioni, *le indicazioni tratte dalle linee guida sono riportate in corsivo e le raccomandazioni assunte sono riportate in grassetto e contenute in riquadri cerchiati.*

ESAME DELLA SITUAZIONE ATTUALE

Riguardo alla realtà sanitaria dell'AO "Luigi Sacco", la necessità di definire ed introdurre mappe di cura per la diagnostica biochimica della patologia cardiaca nasce principalmente da due problemi: l'attuale mancanza di qualsivoglia protocollo, sia aziendale che di reparto disciplinante la materia, con il conseguente eccessivo (e spesso indiscriminato) utilizzo delle indagini biochimiche definite genericamente "marcatori (o enzimi²) cardiaci", e la constatazione del marcato scollamento tra le linee guida nazionali ed internazionali nell'ambito dell'utilizzo di biomarcatori cardiaci e la prassi consolidata all'interno dell'AO.

Un'approfondita analisi della situazione attuale (riferita al gennaio 2005), relativa alla frequenza di richiesta degli esami biochimici al Laboratorio d'Urgenza (Urg) dell'AO nell'arco delle 24 ore, evidenzia un rilevante picco orario, compreso tra le 7:00 e le 9:00 del mattino, per le richieste di tutti gli esami considerati [creatininasi totale (CK), lattato deidrogenasi (LDH), aspartato amminotransferasi (AST), isoenzima CKMB (misurato come attività catalitica), isoenzima CKMB (misurato come proteina - "massa"), mioglobina (Myo), troponina], indicando quindi che l'afferenza delle richieste a Urg non sempre esprime una reale urgenza di tipo clinico, ma probabilmente anche necessità di tipo organizzativo-gestionale. Inoltre, gli esami sono richiesti a "blocchi" di batterie/profilo, sia quelli enzimatici (CK, LDH, AST, CKMB att.) che quelli proteici (Myo, CKMB massa e troponina). *Stando alle attuali linee guida, è da notare che, in ogni caso, l'approccio a batteria/profilo non è mai corretto.*

Inoltre, cosa forse più importante, una valutazione comparativa delle statistiche degli esami eseguiti segnala un marcato (e spesso sostanzialmente indiscriminato) incremento delle determinazioni dei biomarcatori cardiaci nei primi mesi dell'anno 2005, se comparati con gli stessi del 2004, nelle seguenti entità (nella tabella sono elencati solo i biomarcatori più costosi):

Marcatore	Incremento Gen-Maggio 2004/Gen-Maggio 2005
Troponina	+ 61.3%
Mioglobina	+ 56.2 %
CKMB massa	+ 48.6%
CKMB attività	+ 90.0 %

Si conferma quindi l'estrema necessità di un intervento, che sia utile soprattutto nel ridefinire il corretto uso dei singoli marcatori nelle singole situazioni cliniche. Una simulazione preliminare sui dati sopra riportati dimostra che un più appropriato uso dei biomarcatori (secondo quanto indicato nelle linee guida) porterebbe ad un risparmio netto di circa Euro 35.000 in solo costo di reagenti, su 5 mesi di lavoro (risparmio annuo teorico,

¹Una copia di tali documenti è disponibile a richiesta all'indirizzo segreteria.biochimica@hsacco.it

²L'impiego del termine "enzimi" è oggi sconsigliabile, essendo quasi tutti i nuovi marcatori (es. troponina, mioglobina) proteine non enzimatiche.

Euro 84.000).

In sintesi:

1. Esiste una distribuzione oraria nell'afferenza degli esami a Urg che indica che non tutte le richieste hanno una base di urgenza clinica.
2. La maggior parte dei reparti approccia il problema della richiesta di esami mediante l'utilizzo di batterie di test [(CK+LDH+AST+CKMBatt.) o (Myo+Troponina+CKMBmassa)].
3. La maggior parte dei reparti richiede contemporaneamente la determinazione di CKMBatt. e CKMBmassa (cioè richiede contemporaneamente due volte lo stesso esame!).
4. E' dimostrato un marcato (e sostanzialmente indiscriminato) incremento (da 50% a 90%) delle determinazioni dei biomarcatori cardiaci nei primi mesi dell'anno 2005, se comparati con gli stessi del 2004.

ELIMINAZIONE DEGLI ESAMI OBSOLETI

Nelle linee guida delle società scientifiche in tema di diagnostica della sindrome coronarica acuta (SCA) è chiaramente riportato che, a causa della loro scarsa sensibilità e specificità per il danno cardiaco, CK tot., LDH, AST e CKMB att. sono indagini da considerare obsolete e per questo non devono essere più utilizzate per la diagnostica cardiaca.

A proposito di queste tipologie di esami, in un anno si eseguono attualmente in Urg nell'AO per problematiche cardiache circa 50.000 CK tot., 50.000 LDH, 50.000 AST e 20.000 CKMB misurata come attività catalitica. In totale, 170.000 indagini la cui determinazione è ora priva di fondamento scientifico ("non evidence-based"), ma che ancora gravano in maniera rilevante in termini di richieste fatte a Urg.

Raccomandazione 1

- 1) La determinazione della CKMB, misurata in attività catalitica, deve essere completamente abolita.**
- 2) L'impiego della richiesta urgente di CK totale, LDH e AST deve essere limitato alle sole condizioni extracardiache che eventualmente lo richiedono [es. rdbdomiolisi per la CK - epatite per l'AST].**

ESAMI DA GARANTIRE NELLE DIVERSE SITUAZIONI CLINICHE

In merito a questo punto, che rappresenta la parte centrale della sua attività, il GdL ha lavorato su una lista di condizioni cliniche in cui l'impiego della determinazione dei biomarcatori cardiaci può contribuire significativamente all'efficacia della cura dei pazienti. Per ogni situazione sono stati definiti:

- a) il marcatore da utilizzare,
- b) il protocollo di prelievo,
- c) il limite decisionale (associato alla migliore accuratezza diagnostica in termini di sensibilità e specificità cliniche e valore predittivo)³,
- d) la condizione in cui effettuare la determinazione (urgenza/non urgenza),
- e) eventualmente, la popolazione alla quale limitare la misura.

1) Diagnosi ("rule-in") di IMA

La nuova definizione di IMA sottolinea il ruolo della troponina come cardine diagno-

³I limiti decisionali riportati in questo documento sono riferiti alle metodologie in questo momento in uso nell'AO e non possono in alcun modo essere trasferiti ad altre metodologie commerciali impiegabili per la misura degli stessi marcatori.

stico e come fattore utile per l'assunzione di corrette decisioni terapeutiche in pazienti con SCA di difficile inquadramento clinico (SCA senza soprasslivellamento del tratto ST all'elettrocardiogramma). Essendo il grado di aumento del marcatore troponina correlato al rischio clinico, è raccomandato per il suo impiego un unico limite decisionale, che sia dotato della più alta sensibilità clinica per l'individuazione del danno miocardio, pur mantenendo un'accettabile attendibilità analitica (espressa come un'imprecisione della misura non superiore ad un coefficiente di variazione del 10%), che garantisca un livello di errore nella classificazione diagnostica dei pazienti con sospetto danno miocardio $\leq 1\%$ (6). Inoltre, la diagnosi di IMA non può essere fatta su un singolo dato di troponina ma sono necessarie più determinazioni nel tempo, al fine di dimostrare una variazione delle sue concentrazioni plasmatiche coerente con l'esordio dei sintomi. Tali determinazioni devono essere ottenute seguendo un preciso protocollo di prelievo, che può anche prevedere automatismi organizzativi nella raccolta dei campioni di sangue.

Raccomandazione 2

Diagnosi (rule-in) dell'IMA.

- 1) Il marcatore da utilizzare è la troponina.
- 2) Il limite decisionale è 0.03 $\mu\text{g/L}$.
- 3) La diagnosi definitiva di IMA deve essere fatta sulla base di un protocollo a 3 prelievi effettuati, rispettivamente, al ricovero (o al momento del sospetto diagnostico), dopo 4/6 e dopo 12 ore, al fine di dimostrare una variazione delle concentrazioni plasmatiche della troponina coerente con l'esordio dei sintomi.

2) Precoce esclusione ("early rule-out") di IMA in Pronto Soccorso (PS)

Il possibile ruolo della Myo (marcatore rilasciato precocemente) nell' "early rule-out", vale a dire nella precoce esclusione di necrosi miocardica acuta in atto, è stato ampiamente discusso dal GdL, considerando anche il ruolo fondamentale che la prevalenza della malattia (SCA) assume nel suo utilizzo. L'eventuale uso della Myo nelle prime ore dopo l'esordio deve sempre essere associato, in un protocollo di prelievo ben definito, ad un marcatore cardiospecifico, come la troponina, che tuttavia tende a superare il limite decisionale per il "rule-in" più tardivamente. Inoltre, ai fini di un'esclusione di necrosi miocardica acuta basata sulla negatività ("normalità") del risultato della Myo, bisogna anche tener presente che tale negatività deve essere valutata in rapporto ai diversi valori di riferimento esistenti tra uomo e donna e tra razze diverse (fattori che possono aggiungere confusione nell'interpretazione del dato). Come alternativa allo scopo di escludere la presenza di necrosi miocardica acuta in un soggetto in una situazione di bassa prevalenza di malattia, è stata recentemente proposta la possibilità di utilizzare la stessa troponina, ma con un differente limite decisionale rispetto a quello precedentemente raccomandato per il "rule-in" (7). Se per la diagnosi di IMA ("rule-in") il limite decisionale è $>0.03 \mu\text{g/L}$, con variazione temporale della concentrazione che mostri coerenza con l'esordio dei sintomi (Raccomandazione 2), per la diagnosi precoce di esclusione di IMA ("early rule-out") si deve ricorrere ad un limite decisionale più basso, pari a $0.01 \mu\text{g/L}$ (corrispondente in pratica al limite di rivelabilità della metodica⁴), che consente di raggiungere una sensibilità clinica ed un valore predittivo negativo pari al 100% entro 4/6 ore dal ricovero. Per fornire tale efficienza clinica, il valore $<0.01 \mu\text{g/L}$ deve quindi ripetersi in almeno i primi 2 prelievi (eseguiti al ricovero e dopo 4/6 ore) del protocollo a 3 prelievi sopra consigliato.

Il GdL pone l'accento sul fatto che, in base alla prevalenza delle SCA, il problema del "rule-out" si pone solo per il PS (dove il principale problema è quello di adottare degli strumenti diagnostici rapidi e sicuri in grado di escludere la presenza di danno miocardico

⁴Per limite di rivelabilità di una metodica si intende la più bassa concentrazione realmente misurabile dell'analita (in questo caso la troponina cardiaca), tale che possa essere significativamente differenziata dal semplice "rumore di fondo" della metodica.

acuto in una popolazione di soggetti estremamente eterogenea ma comunque a bassa prevalenza di SCA), mentre per reparti quali l'Unità di Terapia Intensiva Coronarica (UTIC) si pone principalmente la necessità di stratificare il rischio prognostico (eventi cardiaci a breve termine) in modo rapido ed affidabile in pazienti con segni elettrocardiografici o comunque ad elevata probabilità di malattia coronarica, così da decidere il tipo di ricovero (intensivo vs. non-intensivo) e il livello di aggressività del trattamento. Sotto quest'aspetto il 35% delle richieste attuali di Myo (corrispondenti a 5.500 esami/anno) nell'AO provengono invece da reparti diversi dal PS, per i quali questa determinazione non può avere alcuna utilità clinica. La determinazione della Myo ha, infatti, senso solo in un PS supportato dalla presenza di astanteria per permettere il monitoraggio dei pazienti dall'ammissione in ospedale fino a 4/6 ore dopo. Nella nostra AO, tale esame è invece richiesto in un terzo dei casi solo a causa della consuetudine di richiedere i marcatori cardiaci in batteria e non invece esclusivamente il marcatore più appropriato per il particolare problema clinico.

Prospettandosi due possibilità (che si escludono a vicenda) su:

- a) mantenere attiva la determinazione della Myo solo per il PS (con una riduzione stimata delle richieste di questo esame del 35%),
- b) eliminare del tutto l'esecuzione della Myo (15.000 determinazioni/anno), utilizzando la determinazione della troponina sia per il "rule-in" che per il "rule-out", ma con due diversi limiti decisionali (senza tuttavia incrementare minimamente il numero delle determinazioni delle troponine da eseguire):
 - "rule-in" $>0.03 \mu\text{g/L}$ (con variazione temporale dei valori nel protocollo a 3 prelievi coerente con l'esordio dei sintomi) → Diagnosi biochimica di necrosi miocardica acuta;
 - "rule-out" $<0.01 \mu\text{g/L}$ (in almeno i primi 2 prelievi del protocollo) → Esclusione di necrosi miocardica acuta in atto, il GdL concorda sull'ipotesi al punto b), ritenuta più costo-efficiente a parità di informazione clinica ottenuta. A tal fine, la determinazione della Myo sarà eliminata dal pannello degli esami disponibili presso Urg e per il "rule-in/rule-out" dell'IMA sarà utilizzata la determinazione della troponina con due diversi limiti decisionali. Per la diagnosi di rhabdmiolisi è raccomandato l'impiego della sola determinazione della CK totale (8).

Raccomandazione 3

Precoce esclusione ("early rule-out") di necrosi miocardica acuta.

- 1) Il marcatore da utilizzare è la troponina.
- 2) Il limite decisionale è $0.01 \mu\text{g/L}$.
- 3) Per escludere definitivamente la presenza di necrosi miocardica acuta, il valore $<0.01 \mu\text{g/L}$ deve ripetersi in almeno i primi due prelievi (eseguiti al ricovero e dopo 4/6 ore) del protocollo a tre prelievi consigliato.

Raccomandazione 4

Diagnosi di rhabdmiolisi.

- 1) Il marcatore da utilizzare è la CK totale.
- 2) Il limite decisionale per il rischio di insorgenza di insufficienza renale acuta è 5000 U/L . Sotto questo limite la probabilità che si sviluppi insufficienza renale è molto bassa.

3) Stratificazione prognostica della SCA

Dal momento che, per questa problematica clinica, tutte le linee guida prevedono l'implementazione di un protocollo multiprelievo (ricovero, 4/6 e 12 ore) per la determinazione della troponina, il GdL recepisce questa raccomandazione. E' da notare che se lo scopo della determinazione della troponina è quello di stratificare il rischio di eventi

cardiaci in pazienti con SCA già diagnosticata, il suo limite decisionale può essere abbassato a 0.01 µg/L. Il relativo aumento dell'imprecisione analitica a questa concentrazione è, infatti, compensato dal marcato aumento della prevalenza della malattia in questo gruppo di pazienti che riduce significativamente il rischio di risultati falsi-positivi.

Raccomandazione 5

Stratificazione prognostica della SCA.

- 1) Il marcatore da utilizzare è la troponina.
- 2) Il limite decisionale è 0.01 µg/L.
- 3) La valutazione deve essere fatta sulla base di un protocollo a 3 prelievi effettuati, rispettivamente, al ricovero, dopo 4/6 e dopo 12 ore.

4) Quantificazione dell'area di necrosi

E' nota la correlazione tra la concentrazione al picco di rilascio della CK-MB dopo IMA e l'estensione dell'area necrotica di tessuto miocardico. Un accurato impiego di questa misura permette di classificare l'estensione dell'IMA [espressa in percentuale di ventricolo sinistro (LV) interessato] nelle 4 categorie riportate nel documento di consenso internazionale sulla ridefinizione dell'IMA (1).

Classificazione dell'IMA in base all'estensione dell'area necrotica

- 1 Microscopico (necrosi focale)
- 2 Piccolo (<10% LV)
- 3 Medio (da 10% a 30% LV)
- 4 Grande (>30% LV)

La concentrazione della CK-MB al picco è stimata con una serie di prelievi eseguiti a partire dall'ammissione del paziente in Terapia Intensiva e ripetuti mediamente ogni 6 ore. Il GdL rileva l'assenza d'urgenza nella richiesta della determinazione della CK-MB a questo fine e l'inutilità di associare, come a volte avviene, la determinazione dell'attività della CK tot. per ottenere le stesse informazioni. E' auspicabile che sia studiato un approccio organizzativo interno al reparto di Terapia Intensiva per l'implementazione di tale protocollo, con l'invio in Laboratorio dei relativi campioni in maniera concentrata [per esempio, due invii durante la giornata (ore 8:30 - 9:00 e ore 13:00 - 14:00)]⁵.

Raccomandazione 6

Quantificazione dell'area di necrosi miocardica.

- 1) Il marcatore da utilizzare è la CK-MB (determinata in concentrazione di massa).
- 2) I limiti decisionali (valore di CK-MB al picco) sono:

- IMA microscopico (focale)	<10 µg/L
- IMA di piccola dimensione (<10% LV)	10-60 µg/L
- IMA di media dimensione (10-30% LV)	60-225 µg/L
- IMA di grande dimensione (>30% LV)	>225 µg/L
- 3) La valutazione deve essere fatta sulla base di un protocollo a 9 prelievi effettuati ogni 6 ore dall'arrivo in Terapia Intensiva Cardiologica del soggetto con IMA.
- 4) La valutazione è indicata solo per pazienti con IMA ricoverati in UTIC (e in Cardioanestesia) e può essere fatta in regime ordinario (non in urgenza).

⁵La specifica organizzazione delle procedure collegate all'implementazione di tale protocollo sarà discussa in specifici incontri tra Laboratorio, UTIC e Cardioanestesia.

5) Diagnosi di IMA periprocedurale

Riguardo al problema della diagnosi di IMA in corso di procedura di angioplastica coronarica (PCI) elettiva, il complesso degli studi (peraltro prevalentemente di tipo retrospettivo) riguardanti la misura della troponina ed il suo valore prognostico in questo particolare gruppo di pazienti non sembra finora mostrare definitive evidenze circa l'utilità dell'utilizzo di tale marcatore. Al contrario, in ampi studi di tipo prospettico, si è evidenziato come l'aumento della concentrazione della CK-MB massa di almeno 6 volte il limite superiore di riferimento sia correlato con un'evoluzione prognostica sfavorevole (rischio di morte a 1/2 anni, 2.2 volte superiore; rischio di eventi cardiaci maggiori, 1.4 volte superiore). Concordando sulla necessità di disporre di ulteriori dati per quanto riguarda la troponina, il GdL raccomanda di misurare la concentrazione della CK-MB massa, con 4 prelievi nel tempo a partire da appena prima della PCI (basale) e dopo 6, 12 e 24 ore, utilizzando come limite decisionale per la diagnosi di IMA periprocedurale il superamento della concentrazione di 30 µg/L. Essendo alcuni dei soggetti sottoposti a PCI elettiva ricoverati nei reparti di Medicina, si rileva l'importanza che l'"input" per l'inclusione di tali soggetti nel protocollo biochimico per la diagnosi di IMA periprocedurale arrivi comunque dal medico emodinamista, fermo restando che la continuazione del protocollo e la richiesta per la determinazione della CK-MB al Laboratorio per i soggetti sottoposti alla procedura devono essere effettuati dai reparti di competenza. I campioni di un dato paziente appartenenti a tale protocollo dovranno in ogni caso essere identificati e raggruppati, organizzando il loro invio in Laboratorio in due momenti durante la giornata, analogamente ai campioni per la determinazione della quantificazione dell'area di necrosi.⁶

Raccomandazione 7

Diagnosi di IMA periprocedurale.

- 1) Il marcatore da utilizzare è la CK-MB (determinata in concentrazione di massa).
- 2) Il limite decisionale è 30 µg/L.
- 3) La valutazione deve essere fatta mediante un protocollo a 4 prelievi effettuati prima della PCI (basale) e 6, 12, 24 ore dopo.
- 4) La valutazione è indicata solo per pazienti sottoposti a PCI elettiva e può essere eseguita in regime ordinario (non in urgenza).

Raccomandazione 8

- 1) Non esistono indicazioni cliniche che richiedono la determinazione in urgenza della CKMB.
- 2) La determinazione della CK-MB (in concentrazione proteica - "massa") deve essere garantita esclusivamente per le seguenti applicazioni, mediante l'effettuazione di appropriati protocolli di prelievo (eseguibili in regime ordinario):
 - Stima dell'area di necrosi
 - Diagnosi di IMA periprocedurale.

6) Diagnosi di IMA in corso di chirurgia non cardiaca

Per questa problematica clinica, la troponina è considerato il marcatore di scelta. Le condizioni di utilizzo del marcatore sono simili a quelle per la diagnosi di IMA spontaneo.

⁶ La specifica organizzazione delle procedure collegate all'implementazione di tale protocollo sarà discussa in specifici incontri tra Laboratorio, Cardiologia e Medicina.

Raccomandazione 9**Diagnosi di IMA in corso di chirurgia non cardiaca.**

- 1) Il marcatore da utilizzare è la troponina.
- 2) Il limite decisionale è 0.03 µg/L.
- 3) La diagnosi deve essere fatta sulla base di un protocollo a 3 prelievi effettuati, rispettivamente, al momento del sospetto diagnostico, dopo 4/6 e dopo 12 ore, al fine di dimostrare una variazione delle concentrazioni plasmatiche della troponina coerente con un rilascio acuto del marcatore.

7) Diagnosi di IMA perioperatorio in chirurgia cardiaca

La diagnosi biochimica di IMA perioperatorio durante chirurgia cardiaca ("post-coronary artery bypass graft") è complicata dall'offuscamento del dato biochimico dovuto all'eventuale insorgenza di IMA da parte dell'aumento del marcatore (anche considerando marcatori cardiospecifici come la troponina) a seguito del danno miocardico direttamente prodotto dalla procedura chirurgica⁷. Alcuni studi hanno mostrato come la tendenza all'innalzamento delle concentrazioni dei biomarcatori sia correlato alla probabilità dell'insorgenza di un evento sfavorevole: il problema che permane irrisolto è la mancata definizione di un limite decisionale al quale associare le eventuali decisioni cliniche. L'impiego di indagini biochimiche per questa particolare applicazione è quindi in linea di principio sconsigliabile. Il GdL auspica tuttavia che dai reparti direttamente coinvolti nel problema (Cardiochirurgia e Laboratorio) possa essere organizzato uno studio prospettico per la valutazione dell'impiego del biomarcatore cardiospecifico (troponina) in questo tipo di problema clinico.

Raccomandazione 10**Diagnosi di IMA perioperatorio in corso di chirurgia cardiaca.**

- 1) A tutt'oggi non esistono evidenze scientifiche definitive per l'impiego di qualsivoglia biomarcatore nella valutazione di un possibile danno perioperatorio in corso di chirurgia cardiaca.
- 2) In linea di principio, l'impiego di indagini biochimiche per questa particolare applicazione è quindi sconsigliato.

8) Valutazione prognostica dell'embolia polmonare

Recenti lavori hanno validato l'uso della determinazione della troponina nella valutazione prognostica dell'embolia polmonare acuta. In particolare, la probabilità di un paziente con embolia di andare incontro a serie complicanze, incluso il decesso, è in media 17 volte maggiore in caso di significativo aumento del marcatore. Per questa condizione, il limite decisionale per la valutazione del rischio è pari a 0.09 µg/L. La determinazione deve essere eseguita su un prelievo ottenuto al momento del ricovero ed un secondo ottenuto dopo 6-12 ore.

Raccomandazione 11**Valutazione prognostica dell'embolia polmonare acuta.**

- 1) Il marcatore da utilizzare è la troponina.
- 2) Il limite decisionale è 0.09 µg/L.
- 3) La valutazione deve essere fatta sulla base di un prelievo eseguito al momento del ricovero ed un secondo ottenuto dopo 6/12 ore.

⁷L'utilizzo della determinazione della CK-MB è "a priori" sconsigliato, perché anche falsato dal rilascio della stessa molecola da parte del muscolo scheletrico lesionato durante l'intervento.

9) Diagnosi della dispnea acuta in PS

La diagnosi differenziale della patogenesi della dispnea acuta in PS rappresenta una problematica nuova dal punto di vista biochimico, alla luce dell'introduzione nella diagnostica di laboratorio della determinazione dei PNC. *Due sono i principali campi di applicazione del dosaggio dei PNC immediatamente trasferibili alla pratica clinica:*

1. *esclusione della diagnosi di insufficienza cardiaca in soggetti sintomatici valutati dal medico di base (obiettivo: ridurre il numero di visite specialistiche cardiologiche "inutili");*
2. *diagnosi differenziale di insufficienza cardiaca acuta in PS (obiettivo: ridurre i tempi di inizio di trattamenti specifici ed efficaci).*

E' quindi consigliato utilizzare il dosaggio dei PNC per il "rule-out" (esclusione) della diagnosi di insufficienza cardiaca in pazienti con tale sospetto clinico. Per far ciò, deve essere stabilita una concentrazione del peptide sotto alla quale è assai improbabile che il paziente abbia una insufficienza cardiaca alla base dei suoi sintomi. In altre parole, il limite decisionale prescelto deve avere gradi di sensibilità clinica e di valore predittivo negativo >95%. Nella valutazione dell'origine cardiaca/non cardiaca della dispnea acuta mediante l'impiego della misura del peptide amminotermiale del proBNP (NT-proBNP), il limite decisionale per il "rule-out" dell'origine cardiaca è 450 ng/L (singola determinazione all'ammissione in PS, valore predittivo negativo = 99%). Il GdL decide quindi l'attivazione della determinazione del NT-proBNP in regime in Urg, anche se limitatamente al solo PS.

Raccomandazione 12

Diagnosi differenziale della dispnea acuta in PS.

- 1) Il marcatore da utilizzare è NT-proBNP.**
- 2) Il limite decisionale è 450 ng/L.**
- 3) La valutazione deve essere fatta sulla base di un singolo prelievo eseguito al momento della presentazione in PS.**

BIBLIOGRAFIA

1. Alpert J, Thygesen K, for the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined-A consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:959-69.
2. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, 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.
3. Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001;22:1527-60.
4. Panteghini M, Dolci A, Galvani M, et al. Marcatori biochimici di danno miocardico nelle sindromi coronariche acute. Premesse e suggerimenti per l'ottimizzazione del loro impiego nella pratica clinica. *G Ital Cardiol* 1999;29:810-5.
5. Lewas S. Paradox, process and perception: the role of organizations in clinical practice guidelines development. *Can Med Assoc J* 1995;153:1073-7.
6. Sheehan P, Blennerhassett J, Vasikaran SD. Decision limit for troponin I and assay performance. *Ann Clin Biochem* 2002;39:231-6.
7. Eggers KM, Oldgren J, Nordenskjold A, Lindahl B. Diagnostic value of serial measurement of cardiac markers in patients with chest pain: limited value of adding myoglobin to troponin I for exclusion of myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2004;148:574-81.
8. Beetham R. Biochemical investigation of suspected rhabdomyolysis. *Ann Clin Biochem* 2000;37:581-7.