

## Valutazione dell'efficacia di raccomandazioni aziendali sulle strategie per l'impiego ottimale dei biomarcatori cardiaci ad un anno dalla loro introduzione

Cristina Valente, Roberto Dominici, Alberto Dolci, Mauro Panteghini

U.O. Laboratorio Analisi Chimico Cliniche, Ospedale "Luigi Sacco", e Cattedra di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica, Dipartimento di Scienze Cliniche, Università degli Studi, Milano

### ABSTRACT

**One-year audit of the implementation of protocols for optimal use of cardiac biomarkers in an Italian university hospital.** Biochemical tests have a key role in the evaluation of cardiac disease. However, their overutilization and inappropriate requests create a heavy workload for laboratory and increased costs to the health care system. In 2005, we introduced new strategies for optimal use of cardiac biomarkers by practice guidelines devised by a multi-disciplinary team. The adopted criteria, based on international recommendations, included information for requesting and interpreting cardiac troponin (cTn) for AMI rule-in/out and risk stratification, CK-MB mass for infarct size estimation and detection of post-PCI injury, and NT-proBNP for differential diagnosis of acute dyspnoea. One year after the implementation, a comprehensive audit was undertaken to evaluate the guideline effectiveness on test utilization and costs by comparing two one-year periods, one before (S1) and one after (S2) the protocol institution. The total test number was reduced from 201,090 to 135,017 (-33%). Myoglobin and CK-MB (as activity) were completely abolished in S2, whereas CK-MB mass showed a -87.7% reduction. No significant changes were observed for cTn (-2%), while a slight increase was demonstrated for NT-proBNP (1275 in S1 vs. 1614 in S2; +26.6%) reflecting its increasing usefulness in ED setting. The cTn workload in S2 was 14,540 tests, with 47.7% of requests coming from ED and a significant over-requesting (18.4% of total) by cardiac surgery division. Testing costs were reduced by € 104,871 per annum. This audit provided valuable information on the effective running of the newly introduced cardiac biomarker protocols indicating their efficacy in reducing inappropriate biomarker requests.

### INTRODUZIONE

Con il coordinamento del Laboratorio Analisi Chimico Cliniche è stato istituito nell'aprile 2005 presso l'Ospedale "Luigi Sacco" un Gruppo di Lavoro aziendale sulla "Implementazione di nuovi protocolli per l'impiego dei biomarcatori cardiaci", che ha portato alla elaborazione del documento "Strategie per l'impiego ottimale dei biomarcatori cardiaci: raccomandazioni e protocolli operativi", introdotto nella pratica clinica a partire dall'ottobre 2005 (Figura 1). Le raccomandazioni contenute nel documento hanno apportato rilevanti modificazioni ai protocolli relativi alle richieste di biomarcatori di lesione e di funzione cardiaca, con l'eliminazione di alcuni esami obsoleti e l'introduzione di tempistiche di prelievo innovative (1). A distanza di un anno dalla loro introduzione si è ritenuto di valutare l'impatto delle nuove linee guida per verificarne l'efficacia operativa.

### METODOLOGIA DI LAVORO

Sono stati utilizzati specifici indicatori, quali il numero totale e la tipologia delle determinazioni richieste ed il costo sostenuto per l'acquisto dei reagenti necessari alla loro esecuzione, relativi a due periodi omogenei (ottobre 2004 → settembre 2005, periodo corrispondente all'applicazione dei criteri preesistenti, ed ottobre 2005 → settembre 2006, periodo di applicazione dei nuovi protocolli) messi tra loro a confronto. Sono state inoltre valutate

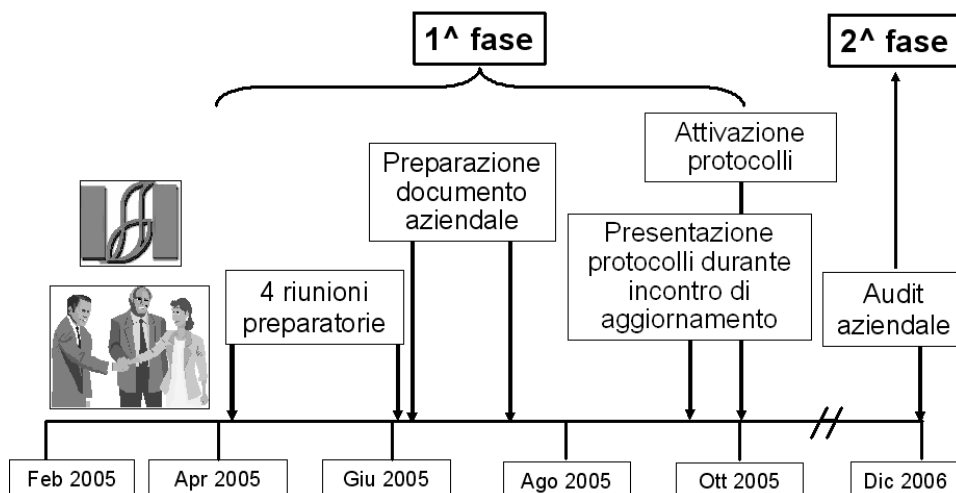
l'appropriatezza delle richieste e la correttezza dei protocolli di prelievo applicati.

### RISULTATI E DISCUSSIONE

#### Numero e costo degli esami

L'eliminazione dei test obsoleti (mioglobina, CK-MB determinata come attività catalitica), il miglioramento dell'appropriatezza delle richieste per aspartato amminotransferasi (AST), creatininasasi (CK) e lattato deidrogenasi (LDH), l'utilizzo della CK-MB, misurata in concentrazione di massa, solo per specifici protocolli, la modifica dei criteri di richiesta e di applicazione della troponina cardiaca (cTn) sulla base delle raccomandazioni introdotte e l'introduzione, solo per il Pronto Soccorso (PS), della determinazione del peptide natriuretico di tipo B (NT-proBNP) hanno portato a significativi risultati globali (Tabella 1).

Il numero totale dei dosaggi eseguiti relativi ad indagini concernenti i biomarcatori cardiaci si è ridotto da 201.090 nel 2004-05 a 135.017 nel 2005-06, con una riduzione percentuale pari al 33%. In particolare, sono stati del tutto eliminati i dosaggi di mioglobina e CK-MB misurata come attività catalitica, che nel periodo 2004-05 erano stati richiesti in numero di 14.512 e di 17.569, rispettivamente. Gli enzimi AST, CK e LDH, l'utilizzo dei quali era sconsigliato dalle nuove strategie pur riconoscendo il loro ruolo diagnostico in ambiti clinici diversi da

**Figura 1**

Fasi del progetto dell'Azienda Ospedaliera "Luigi Sacco" per l'implementazione di nuovi protocolli per l'impiego dei biomarcatori cardiaci.

**Tabella 1**

Principali risultati rilevati nel corso dell'audit

- Azzeramento delle determinazioni di mioglobina e di CK-MB in attività catalitica
- Riduzione di CK, LDH e AST del 23,5%, 17% e 4%, rispettivamente
- Riduzione del 87,7% delle determinazioni di CK-MB massa
- Riduzione del 2% delle determinazioni di troponina cardiaca
- Riduzione complessiva del 33% degli esami richiesti in urgenza per problematiche cardiache acute

quello cardiologico, hanno mostrato una significativa riduzione delle richieste urgenti, senza tuttavia mostrare un corrispondente aumento della loro richiesta in regime ordinario, a conferma che il messaggio contenuto nelle nuove raccomandazioni relativamente all'impiego di questi parametri era recepito correttamente.

L'isoenzima CK-MB, non più disponibile come determinazione dell'attività catalitica, ma misurato solo come concentrazione proteica (massa), esclusivamente in regime ordinario (non in urgenza) per il completamento di due specifici protocolli relativi alla quantificazione dell'area di necrosi miocardica ed alla valutazione del danno periprocedurale dopo interventi di angioplastica elettiva, era ridotto da 16.165 dosaggi urgenti (periodo 2004-05) a 1.981 dosaggi nel 2005-06, tutti eseguiti in regime ordinario.

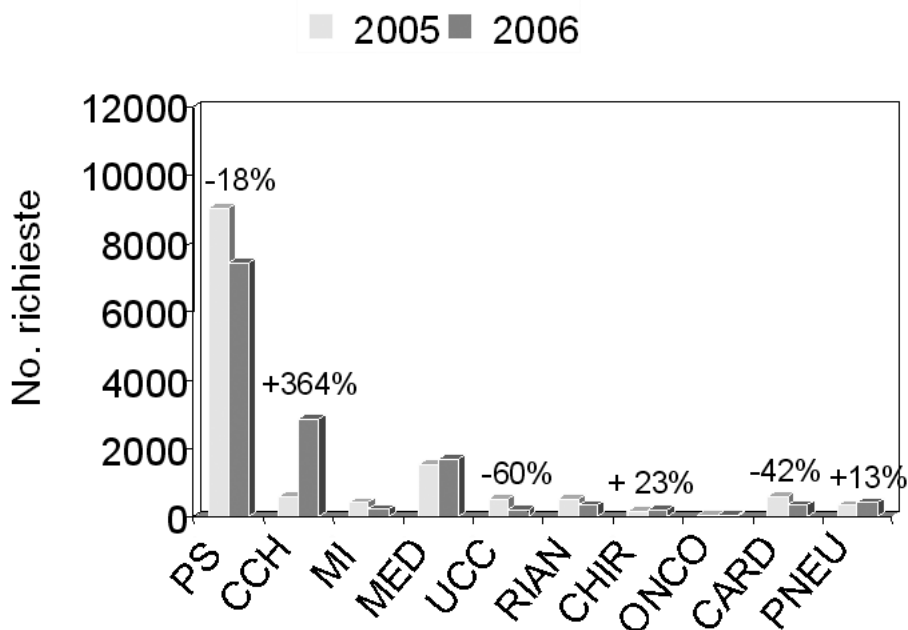
E' interessante rilevare come le richieste di cTn siano rimaste sostanzialmente invariate (-2%) a conferma che un uso razionale dei marcatori permette di controllare un sovrautilizzo dei test e di ottimizzare le risorse senza andare a discapito della qualità assistenziale. Il NT-proBNP ha mostrato un aumento contenuto (da 1275 a 1614, +26,6%) che tuttavia era ampiamente prevedibile se si considera che prima dell'introduzione delle raccomandazioni il marcatore non era disponibile in regime di urgenza. In tema di appropriatezza della richiesta della cTn, a fronte di un andamento nelle differenti U.O. appa-

rentemente coerente con le raccomandazioni rilasciate, spiccava il dato anomalo del marcato incremento di richieste da parte dell'U.O. di Cardiocirurgia (+364%) (Figura 2). Ricordiamo, infatti, che nelle raccomandazioni introdotte, l'impiego dei biomarcatori per la diagnosi di infarto miocardico (IMA) perioperatorio in corso di chirurgia cardiaca era sconsigliato per mancanza di evidenze scientifiche definitive a favore di questa loro particolare applicazione (1).

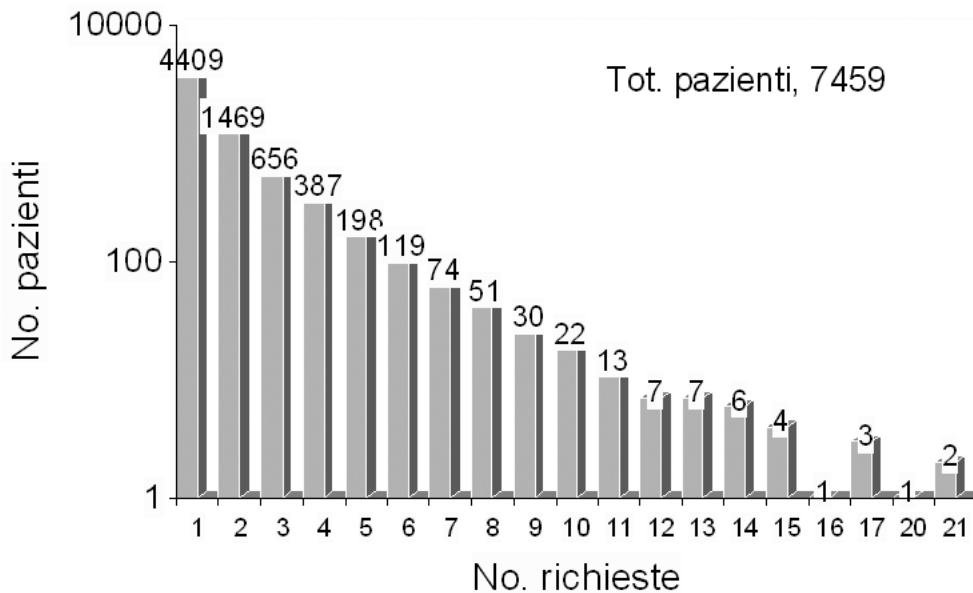
Dopo aver definito il costo delle indagini, limitatamente all'acquisto dei reagenti necessari per la loro esecuzione, era calcolato l'impatto economico delle modificazioni illustrate in precedenza. Complessivamente, si è verificato un risparmio pari a € 104.871 nel primo anno di applicazione dei protocolli.

### Correttezza dei protocolli di prelievo applicati

In tema di corretta esecuzione dei protocolli per la cTn, il numero di richieste non congruenti, ovvero non coerenti con i protocolli raccomandati che prevedono 2 o 3 prelievi a seconda che si proceda al "rule-out" o al "rule-in" della necrosi miocardica acuta, era pari al 56% del totale. In particolare, su un totale di 14.574 richieste di cTn, 4409 erano richieste isolate (Figura 3). Ciò significa che in 4409 pazienti su un totale di 7459 a cui era richiesto l'esame (59%), la cTn era richiesta in un'unica determinazione. Analizzando nel dettaglio il numero di



**Figura 2**  
 Richieste di troponina cardiaca suddivise per reparto di provenienza, prima e dopo l'introduzione dei nuovi protocolli aziendali.  
 PS, Pronto Soccorso; CCH, Cardiochirurgia; MI, Malattie Infettive; MED, Medicina Generale; UCC, Unità di Cura Coronarica; RIAN, Anestesia e Rianimazione; CHIR, Chirurgia Generale; ONCO, Oncologia; CARD, Cardiologia; PNEU, Pneumologia.



**Figura 3**  
 Numero di richieste per troponina eseguite per paziente dopo l'arrivo in ospedale.

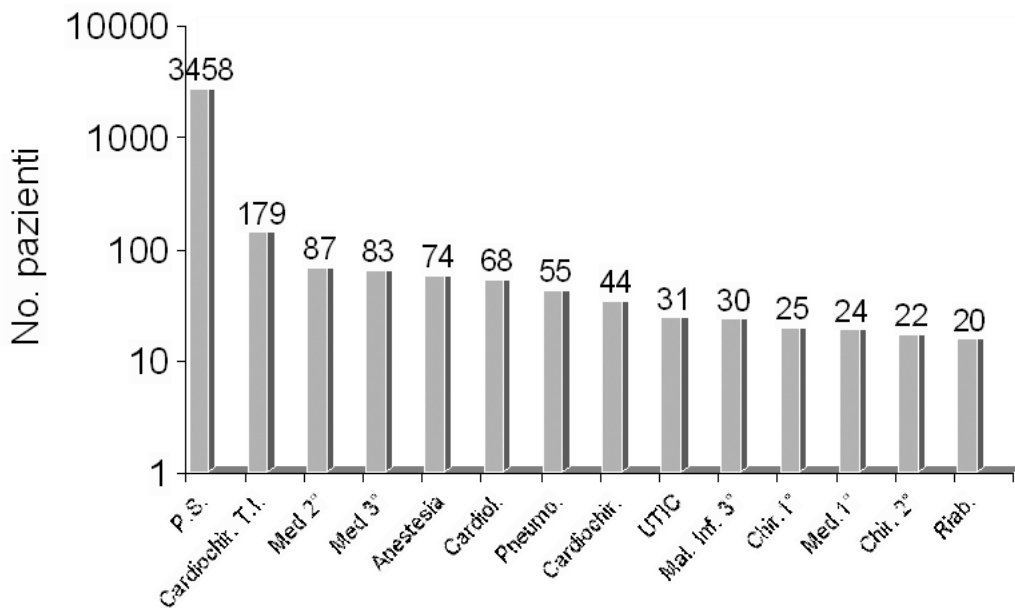
richieste isolate di cTn per U.O. è emerso che, dei 4409 pazienti, 3458 erano in carico al PS (Figura 4). E' evidentemente necessario, quindi, ulteriormente ribadire le raccomandazioni relative ai protocolli di "rule-in" dell'IMA e di "rule-out" della necrosi miocardica acuta riportate nel documento (vedi Raccomandazioni 2 e 3 del riferimento bibliografico 1), perché una singola, isolata determina-

zione di cTn espone il paziente ad un elevato rischio di diagnosi errata, soprattutto se si considera che l'eventuale negatività del dato espone a un elevato rischio di falsi-negativi con possibili gravi conseguenze cliniche. All'altro estremo si collocavano i pazienti in cui la misura della cTn era richiesta 5 (n=198), 10 (n=22) e anche 20 e più volte (n=3)!

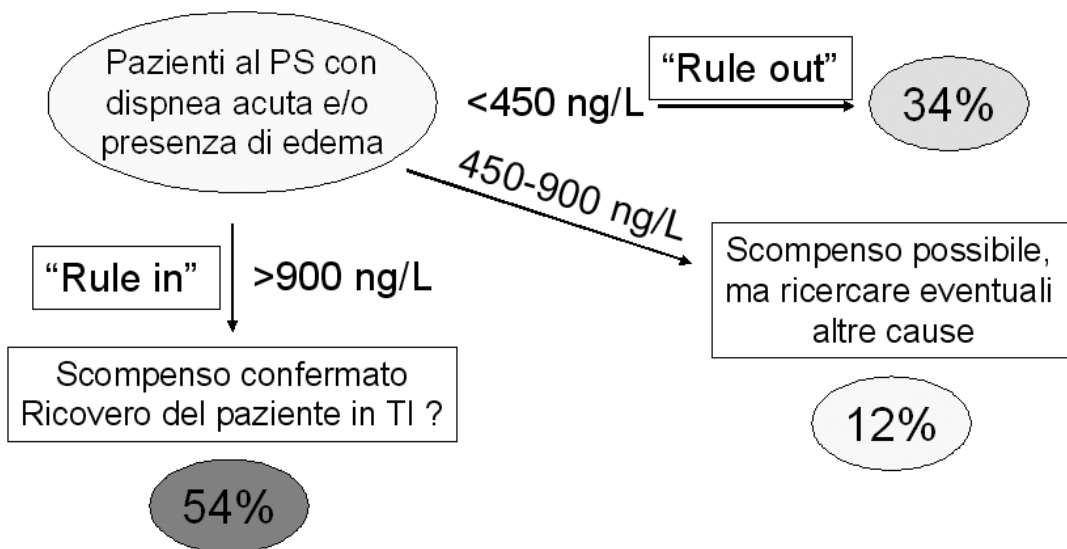
Per il NT-proBNP, il dato di appropriatezza del protocollo di prelievo era invece molto soddisfacente, perché il marcatore risultava correttamente richiesto (un singolo prelievo eseguito al momento della presentazione in PS) in più del 99% dei casi e solo in meno del 1% dei casi era richiesto 2 volte nello stesso paziente. Del NT-proBNP è anche interessante considerare la distribuzione dei valori ottenuti nell'intera popolazione studiata, con 34% dei pazienti aventi valori inferiori al livello decisionale utilizzato per il "rule-out" dell'origine cardiaca della dispnea acuta (450 ng/L), 54% dei pazienti con valori

francamente elevati (>900 ng/L) e solamente meno del 12% dei pazienti con concentrazioni comprese nell'intervallo tra 450 e 900 ng/L, considerato la "zona grigia" dal punto di vista diagnostico (Figura 5) (2).

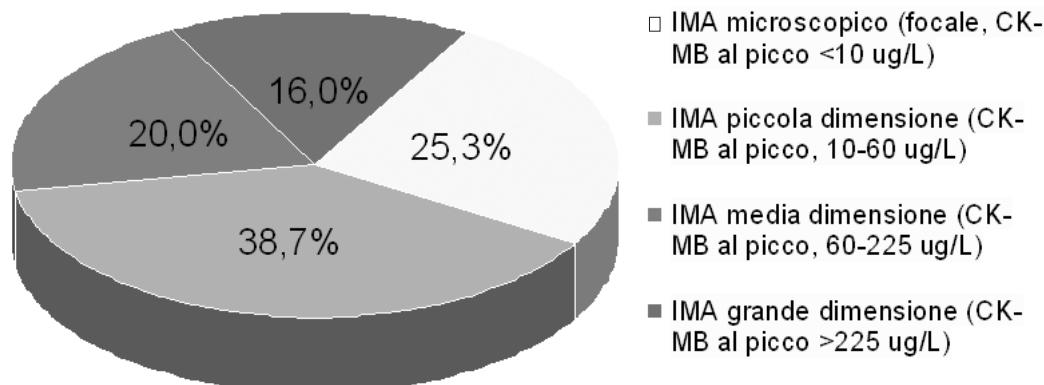
Per quanto riguarda l'applicazione dei protocolli che impiegano la determinazione della CK-MB (in concentrazione di massa), la correttezza nell'esecuzione del protocollo per la quantificazione dell'area di necrosi era dimostrata nel 84% dei casi (su un totale di 267 protocolli effettuati), sia in termini di reparto richiedente che di numero e tempi dei prelievi effettuati (si veda la Figura 6



**Figura 4**  
Frequenza di richiesta di una determinazione isolata di troponina in funzione del reparto richiedente.



**Figura 5**  
Distribuzione percentuale dei risultati di NT-proBNP in funzione della concentrazione in pazienti sintomatici ricoverati presso il Pronto Soccorso aziendale nel corso di un anno (n=1578).  
TI, Terapia Intensiva.



**Figura 6**

Ripartizione percentuale degli infarti cardiaci (n=225) in base alle dimensioni valutate mediante il protocollo di quantificazione dell'area di necrosi (per maggiori informazioni sul protocollo si veda rif. 1).

per la distribuzione dei risultati ottenuti), mentre per quello relativo alla valutazione del danno periprocedurale in corso di angioplastica elettiva è emersa una corretta esecuzione solo nel 40% dei casi (in 18 su 45 protocolli richiesti). In particolare, in più del 40% dei casi il protocollo era applicato a pazienti chiaramente non sottoposti ad angioplastica di tipo elettivo, ma ad angioplastica diretta con IMA in atto. Da questi dati si può quindi dedurre che quest'ultimo protocollo è stato applicato poco (solo 45 volte in un anno) e male (con un'efficacia del 40%: solo 18 pazienti su 45 potevano, infatti, correttamente beneficiare dell'informazione fornita) e occorre quindi riconsiderarne l'utilità. In particolare, la componente cardiologica, alla quale fanno capo circa il 90% delle richieste, deve chiarire se esiste reale interesse per l'uso dei biomarcatori in questa particolare problematica, visto anche le attuali incertezze ben evidenziate dalla corrente letteratura (3, 4). Nel frattempo, visto l'impegno organizzativo richiesto per l'esecuzione di questo protocollo per la diagnosi di IMA periprocedurale, ne è stata decisa la sospensione. Nel caso fosse confermato l'interesse clinico per questa problematica, si procederà ad una raccomandazione che utilizzi la determinazione della cTn, raccomandando due prelievi, uno basale preintervento ed il secondo alle ore 6.00 del mattino successivo all'angioplastica, e l'impiego di un livello decisionale adeguato (5).

### CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

A conclusione dell'audit si può affermare che complessivamente si è registrata una discreta consapevolezza circa le raccomandazioni implementate in quasi tutte le specialità cliniche aziendali coinvolte. In particolare, la verifica dei risultati ad un anno dall'implementazione dei protocolli indica che sono stati raggiunti gli obiettivi di:

- migliore appropriatezza della richiesta dei test con conseguente riduzione del numero complessivo degli esami eseguiti;
- riduzione della corrispondente spesa del laboratorio.

Dalle valutazioni riportate emerge che un più appropriato uso dei biomarcatori di lesione e di funzione miocardica ha determinato un'importante riduzione (pari ad un terzo) del numero totale di analisi eseguite in regime di urgenza, associato ad una significativa compressione della spesa per reagenti, quantificata in circa 105.000 €/anno. Va soprattutto rilevato che la riduzione di numero di analisi ed il contenimento dei costi non sono avvenuti a discapito della qualità assistenziale, che anzi ha trovato nell'applicazione delle raccomandazioni prodotte un essenziale strumento di miglioramento della cura e del trattamento dei pazienti.

Rimangono, tuttavia, ancora alcuni aspetti da affrontare con specifici interventi, quali:

- il sovrautilizzo dei biomarcatori nei pazienti cardiocirurgici;
- la frequente inapplicazione dei protocolli di prelievo consigliati;
- l'inappropriata applicazione del protocollo per la diagnosi di IMA periprocedurale.

Nel corso dell'audit è anche emersa la necessità di ulteriori approfondimenti per verificare le principali ricadute cliniche delle nuove raccomandazioni, in particolare sul:

1. numero di IMA/anno diagnosticati (e conseguente impatto sui D.R.G.);
2. impatto sul tempo medio di "rule-out" della necrosi miocardica acuta in PS nei pazienti con dolore toracico;
3. numero di pazienti con dispnea acuta ammessi in Terapia Intensiva prima e dopo l'introduzione della determinazione del NT-proBNP.

Quest'ultimo punto appare particolarmente importante alla luce, da una parte, dei risultati di studi pilota che dimostrano il significativo impatto in termini di efficienza di cura dell'introduzione di questa indagine in PS (6, 7) e, dall'altra, degli elevati costi di questo test, attualmente posizionati a livelli di circa 10 volte quelli della cTn (8).

**BIBLIOGRAFIA**

1. Panteghini M, Belloni A, Botta M, et al. Strategie per l'impiego ottimale dei biomarcatori cardiaci: raccomandazioni e protocolli operativi. *Biochim Clin* 2005;29:371-80.
2. Januzzi JL, Camargo CA, Anwaruddin S, et al. The N-terminal pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol* 2005;95:948-54.
3. Smith SC, Feldman TE, Hirshfeld JW, et al. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention-Summary article. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:216-35.
4. Kleiman NS. Measuring troponin elevation after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1771-3.
5. Saleh N, Svane B, Hansson LO, et al. Response of serum C-reactive protein to percutaneous coronary intervention has prognostic value. *Clin Chem* 2005;51:2124-30.
6. Mueller C, Laule-Kilian K, Schindler C, et al. Cost-effectiveness of B-type natriuretic peptide testing in patients with acute dyspnea. *Arch Intern Med* 2006;166:1081-7.
7. Siebert U, Januzzi JL, Beinfeld MT, et al. Cost-effectiveness of using N-terminal pro-brain natriuretic peptide to guide the diagnostic assessment and management of dyspneic patients in the emergency department. *Am J Cardiol* 2006;98:800-5.
8. Hlatky M, Heidenreich P. The value of BNP testing. *Arch Intern Med* 2006;166:1063-4.