

# Nuovi marcatori per la diagnosi precoce o del rule-out dell'infarto del miocardio

M. Caputo

Dipartimento dei Servizi di Diagnosi e Cura,  
Ospedale "Orlandi", Azienda ULSS 22 Regione Veneto, Bussolengo (VR)

## Riassunto

E' estremamente difficile oggi aprire una rivista medica e non imbattersi in articoli che magnificano le lodi di un "nuovo" biomarcatore in grado di svelare in anticipo una malattia grave o predirne il corso. Si tratta di sostanze presenti nel sangue o nelle urine ma anche, sempre di più, di molecole isolate con la genomica, la proteomica o attraverso l'impiego di tecniche di immagine. La variabilità si estende alla loro accuratezza, invasività, costi. Le attuali raccomandazioni o linee guida per la introduzione in clinica, forse troppo permissive, favoriscono una commercializzazione precoce di questi marcatori, risultando frequentemente in utilizzo inappropriato, con relativo sovraccarico anche economico per il Servizio Sanitario. Per il clinico e il ricercatore la valutazione rigorosa di ogni nuova proposta rappresenta una vera e propria sfida. E, ad oggi, una griglia di valutazione appropriata, di cui si avverte urgentissima la necessità, non è ancora a disposizione. Del tutto recentemente, l'American Heart Association ha elaborato una proposta per i marcatori di patologia cardiovascolare che merita attenzione e può costituire la base per una immediata applicazione pratica sul campo delle molecole che hanno maggiormente focalizzato l'attenzione degli specialisti in tema di diagnosi precoce e rule out di Infarto Acuto del miocardio.

## Summary

### Novel biomarkers for early diagnosis and rule-out of Acute Myocardial Infarction

Today you can hardly ever open a medical journal and find no articles describing a novel biomarker or a new potential application leading to an improved predicting value for an existing marker and for any sort of clinical outcome. A definition of biomarker applies in a wide range, from a molecule simply measured in blood or urine to the very complicated profiles obtained from, e.g., genomics, proteomics, and imaging techniques. They also vary in accuracy, invasiveness of measurement, and cost. Existing guidelines and recommendations for their introduction in clinical practice, perhaps a little bit too liberal, favour all too often a precocious presentation to the medical profession, potentially leading to abuse/overuse and, thus, extra burden and costs to patients, the healthcare industry, and the economy in general. The challenge for clinicians and medical researchers is how to optimally apply existing and new markers/tests; meeting this challenge, however, requires rigorous evaluation of markers and tests. Since recently, a proper and accepted framework to quantify the clinical value of (novel) markers or tests is both underdeveloped and urgently needed. The American Heart Association recently issued a guideline with recommendations for research on markers for cardiovascular outcomes. It is a suitable platform for immediate practical application in the relevant topic of early diagnosis and rule out of acute coronary syndromes.

*Key-words:* biomarkers, EBLM, risk assessment.

## Introduzione

I biomarcatori sono entrati a far parte integrante degli standard di cura per i pazienti con malattie cardiovascolari<sup>1</sup>, e, in particolare, per quelli affetti da Sindromi Coronariche Acute (SCA). In questi casi si sono rivelati essenziali nello stabilire una diagnosi e nell'impostare una terapia basata sull'evidenza. Oltre metà secolo è trascorso da quando si propose di utilizzare il dosaggio di una proteina circolante nel sangue periferico come strumento attendibile nella diagnosi di una SCA. Da allora la ricerca volta ad

individuare e a proporre molecole nuove non si è mai fermata. Tuttavia, nonostante qualche spettacolare risultato, il numero complessivo di biomarcatori da poter realmente impiegare nella pratica clinica routinaria per la gestione di queste patologie resta limitatissimo. E' quindi giustificato porsi domande sul perché uno sforzo di ricerca così intenso abbia portato a risultati così deludenti<sup>2,3</sup>. Nell'esaminare brevemente lo stato dell'arte sui "nuovi" marcatori per la diagnosi e il rule out dell'Infarto Miocardico Acuto (IMA) è necessario chiarire le principali necessità a

cui gli attuali marcatori non forniscono risposta soddisfacente. Una volta chiarito questo aspetto, deve essere osservato un rigoroso percorso metodologico nella selezione e scelta di molecole da introdurre in routine. Al termine di questo processo ci si aspetta di aver individuato dei marcatori con caratteristiche tali da rispondere ai principali quesiti ancora senza risposta in questo campo della patologia cardiovascolare.

### **Cosa possono promettere nuovi marcatori**

Di pari passo con il crescente fascino che l'attuale impulso alla Medicina Personalizzata con tutte le sue promesse esercita su medici e opinione pubblica è cresciuto l'impegno di governi, enti di ricerca privati e industria biomedica nel cercare di scoprire nuovi biomarcatori nell'ambito delle malattie cardiovascolari. Da oltre un decennio si susseguono scoperte e approfondimenti sui complessi meccanismi che presiedono alla formazione e alla progressione della aterotrombosi e delle sue complicanze. Inevitabilmente si sono intensificati i tentativi di identificare marcatori specifici di questi processi. La disponibilità di nuove tecnologie di screening molecolare come la metabolomica e la proteomica ha reso praticabile la selezione di un numero elevatissimo di potenziali marcatori associati alla patologia, per molti dei quali non è ancora stato chiarito il ruolo.

In linea di principio, disporre di indicatori non invasivi per valutare i contributi separati di diversi fattori biopatologici di progressione nella patologia cardiovascolare, come l'infiammazione e la trombosi, dovrebbe aggiungere preziosa informazione supplementare da utilizzare per la gestione del paziente. In effetti è stato dimostrato che i nuovi marcatori dell'infiammazione come la proteina C reattiva ad alta sensibilità (hs-CRP) e la mieloperossidasi (MPO), o delle vie di attivazione trombotica come il recettore solubile CD40 e il fattore von Willebrand, hanno valore prognostico indipendente in una varietà di presentazioni cliniche comprese le cardiopatie ischemiche stabili e instabili. Tuttavia, a giudicare dalla "limitata" integrazione di questi parametri nella pratica clinica, il beneficio incrementale della loro aggiunta ai marcatori esistenti non ha convinto la maggior parte dei potenziali utilizzatori. Si tratta quindi di riconsiderare i principali punti non soddisfatti dalle proposte fino ad oggi valutate.

### **Domande senza risposta**

Nell'ambito delle SCA, alcuni biomarcatori hanno brillantemente superato la prova del tempo e sono entrati a far parte integrante degli standard di cura in quanto di provata utilità nella diagnosi, prognosi e terapia di queste patologie. Le troponine cardiache (cTn) hanno fissato un nuovo paradigma nella moderna gestione dei pazienti ritenuti a rischio cardiovascolare significativo. I peptidi natriuretici, finora largamente utilizzati come supporto diagnostico nella diagnostica differenziale delle dispnee, promettono ulteriori benefici nella gestione dei pazienti con scompenso cardiaco e nella stratificazione fine del rischio per SCA. Esistono però ancora istanze non soddisfatte, sia in ambito diagnostico che in ambito prognostico.

#### **a) Diagnosi**

In diagnostica esistono, da parte di un biomarcatore che

possedga già -ovviamente- delle prestazioni analitiche e una gestionalità logistica adeguate, 3 esigenze prioritarie da soddisfare in qualsiasi tipo di malattia cardiovascolare acuta: esso deve essere in grado di riconoscere i pazienti malati o a rischio di ammalare con i) la massima sensibilità diagnostica, ii) il più precocemente possibile, e iii) con un'accuratezza diagnostica accettabile. Dato che il trattamento ottimale di moltissime patologie cardiovascolari acute -una per tutte l'IMA- dipende dal loro riconoscimento e dalla rapida instaurazione di un trattamento efficace molto più strettamente rispetto a tante altre condizioni non cardiache, alla rapidità e sensibilità della diagnosi si dà il massimo risalto. Ragioni mediche, oltre che etiche e legali, giustificano il fatto che la nostra organizzazione sociale non tolleri una diagnosi persa o ritardata di IMA.

E' vero che oggi, con la disponibilità delle cTn, possiamo dire di avere un marcatore molto robusto, tanto nella diagnosi che nella prognosi, in ambito di SCA<sup>4</sup>. Il persistente interesse a scoprire e valutare nuovi marcatori sia di ischemia che di necrosi si giustifica ancora oggi in base alle limitazioni che anche le troponine dimostrano di avere. Il primo problema, adesso forse superato, è legato alla cinetica di rilascio della molecola dal citoscheletro della cellula danneggiata, che crea una finestra di circa 6 ore tra l'insorgenza dei sintomi e il riscontro di una significativa quantità di troponina nel sangue. Secondo, permane l'opinione degli esperti che il rilascio di troponina avviene solo quando la cellula è irreversibilmente danneggiata, quando cioè è avvenuta la necrosi cellulare, restando indosabile nel caso in cui si sia instaurata la sola lesione ischemica, come avviene ad esempio nell'angina instabile. Se si accettassero queste limitazioni, rimarrebbe lo spazio per l'utilizzo di marcatori a rilascio più precoce (mioglobina, FABP) e marcatori di ischemia rilasciati senza o prima l'instaurarsi della necrosi. E' giusto dire qui, tuttavia, che buona parte di queste limitazioni stanno venendo a cadere. Le nuove generazioni di troponine hanno sensibilità da 10 a 100 volte superiore alle precedenti, pertanto le problematiche sollevate da una inadeguata sensibilità dei dosaggi dovrebbero rapidamente essere superate<sup>5</sup>.

Contemporaneamente, tuttavia, si genera il problema contrario: come fare ad aiutare i clinici a cercare di comprendere le cause di un danno miocardico rilevato in prima battuta dalla sola presenza di troponina dosabile. Al momento, le migliori integrazioni informative derivano da risorse esterne al Laboratorio: una accurata storia clinica ben raccolta ed esami strumentali come l'ECG o, occasionalmente, l'imaging cardiaco. E' tuttavia possibile che questa esigenza possa in futuro essere soddisfatta dall'introduzione di un nuovo biomarcatore, e ne è comunque giustificata la speranza. Ad esempio, se il notevole interesse per i marcatori di rottura di placca si concretizzasse nella scoperta di un indicatore con specificità sufficiente ad accertare la compromissione della placca ateromastica sottostante, la sua determinazione accoppiata a quella della troponina sarebbe di grandissimo valore nello stabilire la diagnosi di sindrome coronarica acuta nel corso di valutazione di un dolore toracico in Pronto soccorso. Ad oggi però un marcatore di infiammazione con questa specificità biologica ancora non esiste malgrado ne siano stati proposti diversi; tra cui i sottotipi delle troponine e le modificazioni

della molecola, che sembrano promettenti a questo riguardo. Lo stesso ragionamento fisiopatologico sottende la proposta di valutare come marcatore precoce il peptide glicosilato copeptina<sup>6</sup>, che è parte integrante del precursore dell'ormone antidiuretico Arginina-Vasopressina (AVP). La rilevanza clinica dell'AVP è dovuta al potenziale ruolo patogenetico e al conseguente valore diagnostico attribuitogli nello scompenso cardiaco congestizio e nel rimodellamento dopo IMA, dato che, in risposta allo stress endocrino provocato, i livelli ematici di AVP aumentano nel sangue. Le modalità di rilascio della copeptina con un aumento rapido immediato e ritorno a livelli fisiologici entro 5 giorni ne fanno un candidato al ruolo di marcatore di diagnosi precoce e rule out dell'IMA<sup>7,8</sup>.

### b) Prognosi

L'obiettivo clinico a cui si indirizzano i nuovi marcatori è chiaramente rappresentato dal migliorare la valutazione del rischio tra coloro che rappresentano la variegata popolazione di possibili pazienti affetti da sindrome coronarica acuta. Per raggiungere questo fine è stato proposto un approccio multimarker, composto dalla integrazione di molecole rappresentative di processi biopatologici concorrenti alla lesione ma distinti, come CRP, BNP e cTn; questo approccio è stato ritenuto in grado di incrementare la possibilità di differenziare il rischio all'interno della popolazione meglio che non con il solo uso di cTn. Un dogma centrale delle attuali linee guida per la gestione delle sindromi coronariche acute impone che sia noto il livello assoluto di rischio del paziente per poter indirizzare tanto le decisioni del *triage* quanto il grado di aggressività del trattamento. Pertanto, una migliore stratificazione del rischio ha, di per se, un valore clinico ed ha indotto l'utilizzo selettivo in clinica di alcuni "nuovi" marcatori come i peptidi natriuretici e la hs-CRP. Purtroppo, il loro impiego ottimale risulta limitato dalla mancanza di linee guida chiare sul trattamento da somministrare in relazione ai possibili differenti risultati di questi marcatori.

In termini banali, i clinici sono molto scettici a utilizzare un marcatore a meno che non sappiano esattamente come interpretare il risultato in relazione alla gestione del paziente. Tutta la possibile informazione relativa al rischio, anche quando significativa, viene generalmente considerata da loro di limitato interesse dal punto di vista pratico.

### c) Terapia

Dagli argomenti illustrati in precedenza emerge con evidenza che il primo movente che spinge ad utilizzare un nuovo marcatore è la sua capacità di modificare significativamente il trattamento del paziente. Una efficace guida alle scelte terapeutiche si ottiene sia migliorando in modo sostanziale l'affidabilità e la precisione della diagnosi, sia identificando i candidati a schemi terapeutici specifici, spesso più aggressivi, tra pazienti con una determinata diagnosi. Paradigmatico l'impiego delle cTn nel processo decisionale per la scelta terapeutica, dato che, nell'ambito di tutti i pazienti con SCA, quelli con cTn aumentata sono a rischio più elevato per eventi avversi rispetto a coloro che non hanno elevazioni del marcatore. Da questa evidenza deriva la giustificazione a praticare terapie anti-trombotiche e antiplastriniche più aggressive per i primi, che si sono

dimostrate più efficaci in questo sottogruppo di pazienti. Tra i pazienti con IMA senza slivellamento del tratto ST, quelli con livelli di cTn aumentati trovano beneficio maggiore dal trattamento con enoxaparina rispetto a coloro con cTn meno aumentate. E allo stesso modo gli antagonisti della glicoproteina IIb/IIIa riducono sostanzialmente il rischio di morte o eventi cardiaci maggiori nei pazienti con SCA che mostrano valori elevati di cTn.

Nella grande maggioranza dei casi la scoperta di nuovi marcatori è avvenuta dopo aver chiarito lo svolgersi di processi biopatologici diversi da quello della necrosi miocardica; per tale motivo molte di queste sostanze sembrerebbero poter indirizzare un trattamento rivolto verso le altre componenti eziologiche, come per esempio l'infiammazione. Purtroppo però, nonostante le premesse inducano a stimolanti prospettive per percorsi terapeutici complementari e non semplicemente opzioni duplicate per uno stesso trattamento, la loro reale introduzione nella routine operativa è lontanissima da una possibile applicazione clinica., dato che non esistono al momento farmaci anti-infiammatori da poter utilizzare affidabilmente in questo contesto, anche se, ripetiamo, i primi studi di correlazione tra CRP e utilizzo di statine sembrano effettivamente confermare un'associazione significativa. I primi dati disponibili sembrerebbero confermare una possibile transizione della CRP dal ruolo di marcatore prognostico a quello di guida alla terapia con statine. Questa transizione è un passaggio obbligato se si vuole che un biomarcatore possa rivestire un ruolo importante ed integrarsi nella pratica clinica: in altri termini, per essere realmente utile, un nuovo marcatore deve possedere un consistente valore informativo incrementale che aggiunga elementi significativi per la gestione clinica complessiva del paziente.

## Le linee guida dell'American Heart Association

Nuove metodologie basate sulla genetica, metabolomica e proteomica promettono di mettere a breve a disposizione in consistente numero di nuovi biomarcatori. Per le motivazioni espresse finora il loro effettivo utilizzo in clinica è tutt'altro che automatico e scontato. Pertanto arriva quanto mai opportuna la pubblicazione da parte dell'American Heart Association (AHA) di una Linea Guida contenente una serie di raccomandazioni da seguire nella ricerca di marcatori prognostici nella patologia cardiovascolare<sup>9</sup>. La riflessione su questo documento può rappresentare un prezioso supporto a tutti coloro che, a vario titolo, sono professionalmente coinvolti in questo campo, ricercatori, cardiologi, medici di famiglia, laboratoristi. In esso si cerca di definire con la massima chiarezza i criteri su cui fondare la valutazione di nuovi marcatori di rischio cardiovascolare, fissando un percorso diviso in fasi, ognuna delle quali definita da raccomandazioni esplicite. Si tratta di criteri eccellenti ma inevitabilmente generali, da acquisire come metodologia generale e integrare poi con ulteriori specifiche in base allo specifico angolo visuale da cui ci si accosta a questo complesso ma vitale passaggio dell'attuale assistenza sanitaria.

### Generalità

Il documento dell'AHA si riferisce specificamente ai

marcatori prognostici di rischio per ogni tipo di patologia cardiovascolare, ma le indicazioni contenute si applicano ugualmente bene al tema specifico dei marcatori di diagnosi precoce e di rule out dell'IMA come pure, all'altro estremo, a ogni tipo di marcatore di qualsiasi sfera clinica in cui possano giocare un ruolo dei marcatori, come pure a qualsiasi tipo di outcome, da quelli dicotomici (evento: si/no) a quelli quantitativi (dimensioni lesione, *score* sintomatologico) a quelli di risposta alla terapia. Le raccomandazioni si applicano tanto ad esami diagnostici quanto a marcatori usati nello screening pre-sintomatico di malattia e a test predittivi di risposta al trattamento.

### Disegno

Il migliore disegno per uno studio di marcatori prognostici viene riconosciuto essere il *follow up* prospettico, e di sicuro questa convinzione si applica al nostro caso. Lo stesso tipo di schema, randomizzato o non randomizzato, si applica ai marcatori utilizzati nello screening e per le risposte al trattamento. Nel caso di marcatori diagnostici non sono strettamente necessari studi di follow-up. Servono invece certamente studi trasversali (*cross-sectional*) in cui si va preventivamente a selezionare una serie consecutiva di soggetti affetti dalla patologia in base a sintomi e segni alla presentazione. Quindi si misura il "nuovo" marcatore contemporaneamente alle altre misure accettate come standard. Nel corso dell'analisi si è in grado di quantificare l'efficienza con cui il marcatore predice l'evento rispetto allo standard. In tale caso un *follow up* dei pazienti non è necessario. Comunque talvolta non basta lo studio trasversale e si richiede anche un *follow-up*, per es. nei casi in cui il nuovo marcatore possa essere migliore del precedente, quando non esiste un riferimento riconosciuto o quando occorre definire anche un possibile miglioramento dell'outcome terapeutico. In quest'ultima evenienza sono certamente utili studi di *follow-up*, preferibilmente randomizzati, per stabilire l'interazione tra la concentrazione o il livello del marcatore e i diversi schemi terapeutici somministrati.

Quando si voglia quantificare l'accuratezza di un marcatore, sia nella prognosi che nella diagnosi o nello screening il miglior strumento a disposizione per valorizzare l'investimento di risorse è rappresentato dall'approccio caso-controllo o caso-coorte nidificati. Nella maggior parte dei grossi protocolli di studio esiste una sieroteca e altro materiale di provenienza umana conservato. Un confronto dei livelli del marcatore tra i gruppi di soggetti malati o che hanno manifestato la malattia nel corso del periodo di osservazione consente una stima corretta dei valori predittivi dei diversi livelli di marcatore rilevato. Dopo serve solo ripesare i controlli moltiplicando il numero dei soggetti di controllo per l'inverso della frazione di selezione. Gli studi caso-coorte e caso-controllo nidificati sono molto efficaci particolarmente quando si impiega una tecnica di rilevazione del marcatore particolarmente costosa, quando è necessario misurare molti marcatori (è il caso delle tecniche di proteomica e genomica) e quando l'outcome è raro a verificarsi. Inoltre questo tipo di disegno è utile non solo per ri-analizzare del materiale umano proveniente da precedenti coorti (ad esempio Framingham), ma anche nell'analisi di materiale conservato proveniente da grandi trial randomizzati o quello di biobanche, oggi in rapida crescita.

### Valore aggiunto

Una delle più rilevanti raccomandazioni fatta dall'AHA è quella di studiare il marcatore per il valore predittivo incrementale che riveste rispetto ai marcatori tradizionali, attraverso approcci multivariati nel disegno dello studio e nelle analisi. Questa raccomandazione si applica indifferente a ogni esame diagnostico o prognostico. Esistono molti esempi di marcatori che sembrano possedere valore informativo sia diagnostico che prognostico quando valutati individualmente che poi, però, non aggiungono nulla a quanto già ricavato con gli strumenti tradizionali. Lo studio del valore predittivo incrementale è di specialissima importanza nei contesti che utilizzano la genomica e la proteomica. Qui infatti i marcatori da studiare sono numerosi e sono inizialmente prodotti in grande quantità, dopo di che ognuno deve essere considerato in associazione con l'outcome. In questa fase il rischio di elevate probabilità di falsi positivi e di *bias* da pubblicazione è particolarmente elevato. Inoltre, l'accuratezza predittiva di un nuovo marcatore considerato isolatamente non dà alcuna garanzia di un suo valore incrementale rispetto a quanto già fornito dagli standard consolidati.

Nel documento AHA viene ben riassunto come procedere a quantificare il valore predittivo incrementale di un nuovo marcatore rispetto all'esistente facendo ricorso alle moderne misure statistiche come il *Net Reclassification Index* (NRI) e il raffinamento della calibrazione del rischio, con particolare attenzione allo stadio di valutazione a partire dal quale questo approfondimento diventa obbligatorio. In appendice vengono poi fornite indicazioni sui diversi esempi di studi in cui questo approccio è stato applicato. Va sottolineato che gli strumenti più frequentemente utilizzati finora per quantificare il valore aggiunto di un marcatore (*odds ratio*, i vari *risk* o *hazard ratio* ricavati da diversi modelli di regressione multivariata, o di variazione dell'indice-c dopo l'aggiunta del marcatore) sono spesso insufficienti. In particolare i confronti dell'indice-c sono troppo poco sensibili per rilevare differenze moderate, mentre *odds ratio* e rapporti di rischio devono raggiungere valori molto alti (>10) per poter testimoniare affidabilmente la presenza di valore aggiunto. E tali valori si ottengono rarissimamente nelle ricerche finora disponibili.

Infine, speriamo ma non siamo certi che sia superfluo ricordare ancora una volta come l'utilizzo esclusivo di un valore di *P* significativo per dedurre una capacità informativa incrementale di un marcatore senza alcun riferimento alla ampiezza dell'associazione è, ancora più dei precedenti, soggetto a conclusioni falsamente positive. Un valore bassissimo di *P* (es, <0.001) indica una significatività statistica molto elevata ma, se viene correlato ad un marcatore che -in termini di *odds ratio*- dispone di un valore pari a 1.4 o 1.5 per un marcatore (dicotomico), cosa tutt'altro che infrequente, quel marcatore in pratica non possiede alcun valore predittivo aggiunto. Le conclusioni non andranno pertanto tratte sulla sola base della significatività statistica e il valore di *P* andrà riportato non da solo ma in associazione con *odds ratio* o rapporto di rischio specificando l'ampiezza dell'associazione tra marcatore e outcome.

### Marcatori come outcome surrogati

Il documento dell'AHA parla di marcatori utilizzati per

predire l'evenienza di future outcome, il che non deve essere confuso con l'utilizzo dello stesso marcatore come outcome surrogato. In un caso del genere infatti si richiedono criteri di valutazione differenti. Qualsiasi marcatore utilizzato come outcome surrogato deve dimostrare un'associazione chiara e non equivoca con i successivi outcome del paziente in termini di evoluzione bio-patologica o di risposta al trattamento. In più, il marcatore deve essere misurabile mediante metodi oggettivi, riproducibili e accurati.

### Costi

Altri importanti aspetti pratici sono rappresentati dalla sicurezza, dalla accettabilità e del costo del nuovo marcatore proposto. In certi casi potrebbero esserci vantaggi marginali rispetto ai marcatori tradizionali, anche in assenza di un significativo incremento di informazione valutato tramite modello statistico. Il nuovo marcatore potrebbe essere solo più semplice o più sicuro da usare, o meno costoso rispetto ai classici e questo potrebbe giustificarne la sostituzione. Una misura tecnicamente più semplice avrebbe un significativo vantaggio pratico dato che, richiedendo condizioni meno stringenti per la raccolta, la conservazione e la gestione del campione, sarebbe più facile da applicare in clinica. Allo stesso modo, migliori prestazioni analitiche in termini di precisione e riproducibilità ne faciliterebbero l'introduzione nella pratica clinica routinaria. Un marcatore con minore variabilità intra-individuale avrebbe maggiore precisione. Infine un esame meno costoso sarebbe più vantaggioso da usare rispetto ad un tradizionale marcatore più caro. Il possedere uno o più vantaggi pratici da parte di un nuovo marcatore di rischio ne supporterebbe fortemente l'introduzione, ma il quesito più importante è se è in grado di sostituire i vecchi standard o semplicemente viene aggiunto a questi. Succede infatti in pochissimi casi che un nuovo marcatore ne sostituisca di vecchi; ecco perché nella maggior parte dei casi si tratta di valutare il valore prognostico incrementale. La valutazione economica di un esame di laboratorio si basa sul principio che l'informazione fornita da un test possa essere effettivamente utilizzata per modificare la gestione clinica e di conseguenza migliorare l'outcome. In tale contesto, l'efficacia clinica di un esame si misura dai suoi effetti indiretti sugli outcome del paziente. L'analisi costo/efficacia (CEA) è uno strumento quantitativo per pesare i costi aggiuntivi di un esame o di un trattamento rispetto all'efficacia aggiuntiva del suo utilizzo nella gestione complessiva del paziente. Essa va prioritariamente a valutare il costo incrementale dell'utilizzo del nuovo marcatore rispetto alla va-

lutazione del rischio standard e poi confronta costi e benefici incrementali utilizzando l'aspettativa di vita o la qualità di vita. Il costo del test iniziale è solo una parte dei costi complessivi da valutare. Vanno inclusi i costi degli esami di monitoraggio assieme a quelli della terapia indotta e degli outcome conseguiti. Ad esempio, la misura del calcio coronarico deve computare non soltanto il costo della TAC iniziale ma anche quella degli esami di monitoraggio (coronarografia e eventuali reperti polmonari), come pure le terapie decise sulla base degli *score* rilevati (statine, rivascolarizzazione coronarica). Questi costi a valle indotti dall'esame possono essere anche molto maggiori del costo dell'esame, ma devono essere conteggiati per poter fornire un quadro realistico delle conseguenze economiche indotte dalla decisione iniziale di fare l'esame. Per giudicare efficace la nuova strategia l'incremento dei costi complessivi va valutato comunque nell'ottica di un sufficiente miglioramento dell'outcome. Nel CEA i costi vengono considerati nell'ottica dell'assistenza 'centrata sul paziente'. Si utilizzano gli anni di vita guadagnati o gli anni di vita ricalcolati in qualità (QALY) nel confronto dei due approcci, senza e con il nuovo marcatore. Dato che però difficilmente il marcatore mostra effetti diretti su queste variabili, la sua efficacia clinica dipenderà dalla frequenza con cui induce variazioni nella gestione clinica del paziente e quindi da come varia l'outcome. Purtroppo sono estremamente rare le misure di outcome per gli esami eseguiti nel rischio cardiovascolare. Dati gli alti costi e i pesanti danni potenziali di alcune valutazioni di rischio in ambito cardiovascolare (es. rischio da radiazione e da mezzi di contrasto nella coronarografia in TAC) è obbligatoria una attenta determinazione del costo/efficacia nella valutazione complessiva.

### Proposta di metodo

Si rende necessario seguire un percorso a più fasi rigorosamente implementate<sup>10</sup>, del tutto analogo a quello seguito nella produzione di un nuovo farmaco. Tradizionalmente un farmaco di nuova introduzione viene studiato all'inizio con studi limitati di fase I per testarne la sicurezza, seguiti da studi più ampi di fase II per valutare gli effetti a diversi dosaggi e si finisce per approvarne l'utilizzo solo dopo aver implementato ampi studi di fase III che impiegano trial randomizzati per stabilirne gli effetti sugli outcome clinici in popolazioni selezionate. L'adozione definitiva dipende dagli studi di fase IV in cui l'efficacia e la sicurezza della molecola devono essere provate su ampi strati di popolazione generale. Per l'adozione di nuovi marcatori di rischio è appropriato utilizzare uno schema simile (Tab. I).

**Tabella I.** Fasi di valutazione di un nuovo marcatore secondo l'American Heart Association.

Fase	Valutazione
I	<i>a. Proprietà fondamentale - I livelli differiscono tra soggetti con e senza l'outcome</i>
II	<i>b. Validazione prospettica - Capacità di predire lo sviluppo di outcome future in studi caso/controllo o caso/coorte nidificati</i> <i>c. Valore incrementale - Tipo e quantità di informazione aggiuntiva rispetto agli standard riconosciuti</i>
III	<i>d. Utilità clinica - Capacità di modificare la previsione di rischio fino a indurre una variazione nel trattamento</i> <i>e. Outcome clinico - Miglioramento degli outcome, preferibilmente dimostrato in trial clinici randomizzati</i>
IV	<i>f. Costo/efficacia - Miglioramento degli outcome tale da giustificare i costi aggiuntivi dell'esame e del trattamento.</i>

## Conclusioni

Mai come in questi anni l'interesse sulla scoperta e l'utilizzo di nuovi marcatori in grado di anticipare i tempi di una conferma o esclusione di una sindrome coronarica in atto è stato maggiore. Un concorso di cause ne spiega l'esplosione e la crescente pressione posta su molti settori dei sistemi sanitari in tutto il mondo. Oggi diventa necessario e molto urgente darsi un metodo condiviso ed affidabile per regolare l'introduzione nella pratica di nuovi marcatori. Gli strumenti li abbiamo in casa: sono in larga misura tutti quelli che la teoria e la pratica dell'Evidence Based Laboratory Medicine mette oggi a disposizione della professione<sup>11,12</sup>.

## Bibliografia

- Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, Newby LK, Ravkilde J, Storrow AB, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. *Clin Chem* 2007; 53:552-74.
- Moons KG, Royston P, Vergouwe Y, Grobbee DE, Altman DG. Prognosis and prognostic research: what, why, and how? *BMJ* 2009; 338:1317-20.
- Ransohoff DF. How to improve reliability and efficiency of research about molecular markers: roles of phases, guidelines, and study design. *J Clin Epidemiol* 2007; 60:1205-19.
- Jaffe AS, Ravkilde J, Roberts R, Naslund U, Apple FS, Galvani M, et al. It's time for a change to a troponin standard. *Circulation* 2000; 102:1216-20.
- Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Steuer S, Stelzig C, Hartwiger S, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med* 2009; 361:858-67.
- Khan SQ, Dhillon OS, O'Brien RJ, Struck J, Quinn PA, Morgenthaler NG, et al. C-terminal pro-brain natriuretic peptide (pro-BNP) as a novel and prognostic marker in acute myocardial infarction: Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide (LAMP) study. *Circulation* 2007; 115:2103-10.
- Reichlin T, Hochholzer W, Stelzig C, Laule K, Freidank H, Morgenthaler NG, et al. Incremental value of copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:60-8.
- Keller T, Tzikas S, Zeller T, Czyz E, Lillpopp L, Ojeda FM, et al. Copeptin improves early diagnosis of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:2096-106.
- Hlatky MA, Greenland P, Arnett DK, Ballantyne CM, Criqui MH, Elkind MS, et al. Criteria for evaluation of novel markers of cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2009; 119:2408-16.
- Lijmer JG, Leeflang M, Bossuyt PM. Proposals for a phased evaluation of medical tests. *Med Decis Making* 2009; 29:E13-E21.
- Bossuyt PM, Irwig L, Craig J, Glasziou P. Comparative accuracy: assessing new tests against existing diagnostic pathways. *BMJ* 2006; 332:1089-92.
- Price CP, Christenson RH. Evidence-Based Laboratory Medicine, 2<sup>nd</sup> Edition, Washington, AACC Press, 2007.