

Indagine sull'utilizzo dei marcatori miocardici in Italia

Gianni A. Galli^a, Claudio Gambetta^b, Marco Caputo^c, Piero Cappelletti^d

^aLaboratorio Patologia Clinica, P.O. S.M.A., DML, ASL 10 Firenze

^bLaboratorio Patologia Clinica, P.O. S. Spirito, ASL RM E

^cLaboratorio Patologia Clinica, P.O. Orlandi, ASL 22 Bussolengo (VR)

^dLaboratorio Patologia Clinica, DML, AOSMA Pordenone

Riassunto

Premesse. Il Gruppo di Studio sui Marcatori Cardiaci (GdS-MM) della SIMeL ha deciso di analizzare i bisogni formativi degli associati riguardo i marcatori di necrosi miocardica.

Materiali e metodi. E' stato distribuito ai Presidenti Regionali un questionario con 21 domande riguardanti la tipologia dei test richiesti e la loro provenienza clinica; la presenza di protocolli locali e la congruità con linee guida internazionali; aspetti analitici e preanalitici del dosaggio della troponina, compresi CQI, VEQ e TAT; la conoscenza e l'uso di intervalli popo-lazionistici e di livelli decisionali e loro metodologia di scelta; diffusione e caratteristiche di governo di Point-of-care testing (POCT).

Risultati. Hanno risposto al questionario 111 laboratori di 16 regioni. I risultati più rilevanti sono la diffusione dell'uso della troponina (100%), la diminuzione dell'uso del CK totale (da >90% a 66%) ma una sostanziale continuità nell'utilizzo dei marcatori considerati obsoleti, rispetto all'inchiesta del 2000 da parte del Gruppo Interdisciplinare Intersocietario ANMCO – SIBioC – SIMeL "Marcatori di Lesione Miocardica". La qualità analitica è generalmente sotto controllo mentre non è ancora diffusa la valutazione del turnaround time (rilevato dal 55% dei partecipanti). Il POCT è diffuso nel 16% delle istituzioni rappresentate ma per lo più omogeneo analiticamente al laboratorio centrale (67%) e da esso controllato (88%). Il quadro dell'utilizzo e della definizione di intervalli di riferimento e livelli decisionali è piuttosto confuso, dimostrando un insufficiente approfondimento delle basi e del razionale delle linee guida internazionali. Tali carenze sono associate ad analoghe difficoltà alla diffusione delle linee guida in ambito clinico.

Conclusioni. Nonostante le limitazioni statistiche dell'indagine, essa offre uno spaccato realistico della penetrazione delle linee guida sull'uso dei marcatori biochimici di danno cardiaco in Italia oggi e rafforza la convinzione di ulteriori sforzi formativi in questo campo, principalmente da parte delle Società Scientifiche.

Summary

Title. Survey on the use of cardiac markers in Italy.

Background. The Study group on cardiac markers (GdS-MM) of the Italian Society of Laboratory Medicine (SIMeL) proposed and organized a survey in order to evaluate the state of the art of in vitro diagnostics of myocardial necrosis in our hospitals.

Materials and methods. A questionnaire based on 21 items was distributed to the regional delegates, concerning test typology, clinical settings, presence of local protocols and their consistency with internationally approved guidelines, pre-analytical and methodological aspects including internal and external quality assurance.

Moreover, special focus was placed on TAT, use of population-based reference intervals, existence and selection of criteria of decision levels, use and connectivity patterns of POCT devices.

Results. On the whole, 111 answers from 16 different regions were obtained.

Cardiac troponins are largely diffused (100%); a significant decrease of total CK requests (from >90% to 66%) is blurred by a substantial persistence of obsolete markers compared with previous reports (Interdisciplinary Study Group ANMCO-SIMeL-SIBioC, 2000); the analytical performance is under control, but there is still no perception for TAT monitoring (checked by 55% of participants). POCTs are in place only in a small fraction of the institutions involved, but they are highly consistent with the main lab (67%) and under its control (88%).

Definition and use of reference intervals and decision levels are –by and large– matter of debate and confusion, opening up a vast area for education and training about the rational and implementation of internationally defined guidelines and consensus statements.

Conclusions. Though well aware of the statistical limits of the study, still we see this survey as a true and realistic state-of-the-art picture of the knowledge and diffusion of the international guidelines in Italy, showing a gap: the scientific societies are in charge and sharing responsibility to fill this gap.

Introduzione

Il 4 settembre 2000 fu pubblicato un documento di consenso¹ della Società Europea di Cardiologia (ESC) e del Collegio Americano di Cardiologia (ACC) sulla ridefinizione dell'infarto miocardico, dall'importanza rivoluzionaria. Infatti si stabiliva di definire infarto miocardico (IMA) *ogni* necrosi ischemica del tessuto cardiaco e di accettare come indicatori definitivi di necrosi miocardica i "nuovi" marcatori biochimici proteici, cardiospecifici ed estremamente sensibili: le *troponine* (cTn). Ciò era il frutto dei grandi studi clinici degli anni novanta che avevano dimostrato la capacità prognostica delle troponine nell'angina instabile (AI) e la sovrapponibilità degli esiti dei pazienti definiti come AI ma con troponina positiva e dei pazienti definiti come IMA secondo la tradizionale triade diagnostica suggerita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ancora nel 1979.

Indipendentemente ma contemporaneamente al documento precedente, comparirono le linee-guida² per la pratica clinica (diagnosi e gestione) dei pazienti con AI e la condizione strettamente correlata N-STeMI (infarto miocardico senza sopralivellamento del tratto ST) a cura della task force costituita da ACC e dalla Associazione Americana per il Cuore (AHA) che presentano forti assonanze con i concetti espressi dal Consenso ESC/ACC.

L'anno prima erano comparse le linee guida dell'Accademia Nazionale di Biochimica Clinica (NACB)³ e del Comitato per la Standardizzazione degli Indicatori di Danno Cardiaco della Federazione Internazionale di Chimica Clinica (IFCC C-SMCD)⁴, molto simili, che avevano stabilito la necessità di integrare la diagnostica dell'infarto miocardico con i nuovi marcatori, precoce (mioglobina) e definitivo (troponina), ne avevano definito la tempistica di prelievo e i livelli decisionali, distinguendo un "danno miocardico minore" dall'infarto vero e proprio.

I documenti dei Clinici sono più coraggiosi nell'accettazione dell'equivalenza necrosi ischemica e infarto, del ruolo delle troponine come pietra angolare della diagnosi di IMA e della definizione di un unico livello decisionale, posto al 99° percentile della popolazione sana e al quale il metodo analitico deve avere un coefficiente di variazione $\leq$ al 10%.

Le conseguenze terapeutiche, epidemiologiche, psicologiche e sociali della rivoluzionaria nomenclatura del danno acuto miocardico non sfuggono agli estensori dei documenti che si preoccupano di un adeguato periodo di transizione dal "vecchio" al "nuovo" IMA, dai "vecchi" ai "nuovi" marcatori. Tutti i documenti sottolineano vigorosamente la necessità della collaborazione tra Clinica (cardiologi e medici d'urgenza) e Laboratorio per la stesura di protocolli locali comuni e per facilitare la transizione dall'uso della CK-MB massa alle troponine e l'abbandono di ogni altro marcatore eventualmente ancora utilizzato (AST, LDH, CK totale). NACB³ raccomanda un periodo di transizione di almeno 3-6 mesi durante il quale dovrebbero essere eseguite contemporaneamente troponina e CK-MB. Al termine i dati dovrebbero essere valutati dal Laboratorio e dai Clinici per decidere se: a) allungare il periodo di prova; b) mantenere il CK-MB; c) sostituirlo con una troponina; d) eseguire routinariamente sia troponina che CK-MB. NACB raccomanda che in questo ultimo caso CK-MB sia dosato solo come massa e, comunque, ritiene che in 5 anni CK-MB verrà abbandonata. Secondo ACC/ESC¹, le troponine sono la pietra miliare e solo se non sono

disponibili il clinico può usare CK-MB rigorosamente misurata come massa, mentre la CK totale non è più raccomandata. I valori di riferimento devono essere determinati in ciascun Laboratorio mediante metodi specifici e continuamente controllati (*meticulous laboratory practice must be maintained*). Per fronteggiare la sfida del cambiamento, i medici devono essere adeguatamente informati dei nuovi criteri diagnostici, è necessario creare materiali educazionali ed adattare linee guida, le società scientifiche dovrebbero facilitare la rapida disseminazione della nuova definizione di IMA presso medici, professionisti sanitari, amministratori e cittadini.

A 5 anni di distanza da quelle definizioni e linee guida, il Gruppo di Studio sui Marcatori Cardiaca (GdS-MM) della SIMeL ha voluto svolgere un'indagine sull'utilizzo dei marcatori di lesione miocardica nella realtà della diagnostica di laboratorio ospedaliera italiana, con la finalità principale di produrre un'analisi dei bisogni formativi degli associati nel campo specifico per la eventuale programmazione di eventi educazionali e per una loro adeguata taratura.

Ne è uscita una fotografia a tinte forti che è parso opportuno rendere nota, anche perché le conoscenze sull'effettiva diffusione dell'uso dei nuovi marcatori, dell'applicazione dei nuovi criteri diagnostici e della implementazione delle linee guida relative possono contare su pochi dati pubblicati.

Infatti, la ricognizione che può essere considerata il punto di partenza è quella condotta da Apple *et al.*⁵ nel 1999 e pubblicata nel 2001 sull'utilizzo dei marcatori cardiaci nel mondo e negli USA al 1 gennaio 1995 e al 1 gennaio 1999. Nel 1999 oltre il 50% dei laboratori mondiali utilizzava i marcatori "storici" (AST, LDH, CK totale e CK-MB attività) e 75% usava cTn (sia cTnI 63% che cTnT 37%), mentre > 50% dei laboratori USA usava CK totale e CK-MB massa mentre il 94% usava cTn (cTnI 92%; cTnT 8%). Nei 5 anni precedenti si era assistito ad un decremento dei marcatori storici e ad un aumento dei nuovi marcatori, entrambe più vivaci in USA. Tuttavia questa fotografia di partenza era relativa a soli 105 laboratori internazionali, geograficamente disomogenei (Danimarca 19, Canada 17, Cina 10) e a 67 laboratori USA contattati random via posta più 17, contattati telefonicamente, tutti dell'area metropolitana di Minneapolis-St. Paul. Una bassa diffusione dei nuovi marcatori negli anni 1998-2002 e un'elevata difformità nel loro utilizzo e nell'applicazione delle linee guida relative diagnostiche e cliniche sono però confermate da diversi lavori di aree geografiche europee, in Svezia⁶, UK⁷, Spagna⁸, bacino del Mediterraneo⁹, in Belgio ed Europa dell'Est¹⁰. Nella ricerca inglese⁷ del 1999-2001 il 76% dei laboratori offriva le cTn; in quella spagnola⁸ del 2001-2002 il 53% degli ospedali non disponeva dei nuovi marcatori (cTn e CK-MB) e nell'Euro Heart Survey ACS⁹ se il 93% dei pazienti aveva almeno una determinazione di creatin chinasi (CK-MB, CK totale o CK-MB%), solo il 63.3% aveva un dato di troponina, il 56.3% un dato di troponina insieme con uno di creatin chinasi, ed infine il 9.0% non aveva nessun marcatore biochimico. I risultati svedesi⁶ furono simili a quelli italiani. In effetti, la ricerca¹¹ più disseminata ed approfondita resta quella italiana condotta nella primavera del 2000 e pubblicata nel 2002 da parte del Gruppo di Studio Interdisciplinare Inter-societario ANMCO-SIBioC-SIMeL "Marcatori di Lesione Miocardica". Basata su un questionario di 5 domande inviato alle 346 Cardiologie con UTIC presenti sul territorio nazionale l'indagine ha ottenuto un altissimo tasso di adesione (303

risposte; 87.6%) e ha mostrato un utilizzo sorprendentemente alto dei marcatori “storici” (CK totale > 90%; AST e LDH ~ 65%), una diffusione elevatissima di CK-MB (94%) ma con una netta prevalenza del metodo di immunoinibizione (71%) rispetto al metodo immunometrico (38%). Il 15.2% dei laboratori utilizzava entrambe i metodi. Per quanto riguarda le troponine, se più del 70% dei centri ne aveva già implementato il dosaggio (il 5% misurava sia la cTnI che la cTnT), circa un terzo delle strutture sanitarie ne era ancora sprovvisto. Ma i punti più sconcertanti furono: l'impressione che la misurazione della troponina si fosse aggiunta a quella dei marcatori “storici” anziché sostituirla; la presenza di linee guida scritte solo nel 14.5% delle UTIC e l'utilizzo dei nuovi marcatori come criteri per la diagnosi di IMA in un piccolo numero di istituzioni (14% basati sulla CK-MBm e 12% sulla cTn).

Materiali e metodi

Allo scopo di produrre un'analisi dei bisogni formativi degli associati riguardo ai “nuovi” marcatori di necrosi miocardica è stato compilato dal GdS-MM SIMeL un questionario articolato in 21 punti, a risposta chiusa, riguardanti gli aspetti della problematica ritenuti più rilevanti: la tipologia dei test richiesti e la loro provenienza clinica; la presenza di protocolli locali e la congruità con linee guida internazionali; aspetti analitici e preanalitici del dosaggio della troponina, compresi CQI, VEQ e TAT; la conoscenza e l'uso di intervalli popolazioneistici e di livelli decisionali e loro metodologia di scelta (da industria, letteratura o prove in laboratorio); diffusione e caratteristiche di governo di Point-of-care testing (POCT) per marcatori cardiaci. Il questionario è stato inviato ai Presidenti delle Sezioni regionali della SIMeL con la preghiera di inoltrarlo ai laboratori ospedalieri della propria regione, di raccogliere le risposte pervenute e di girarle al GdS-MM. Il GdS-MM ha provveduto alla raccolta dei dati in un apposito data base (Access) ed all'elaborazione degli stessi in modo da fornire la fotografia che viene qui presentata.

Risultati

Tabella I. Distribuzione dei laboratori intervistati

Regioni	N° Laboratori
Piemonte	8
Lombardia	3
Trentino	2
Veneto	12
Friuli-Venezia Giulia	7
Emilia-Romagna	5
Toscana	30
Umbria	1
Marche	7
Lazio	20
Molise	3
Campania	3
Basilicata	1
Calabria	6
Sicilia	2
Sardegna	1

Tabella III. Protocolli e Linee Guida

N° Laboratori	Protocolli	Linee Guida
46	SI	SI
4	SI	NO
31	NO	SI
30	NO	NO

1. Tipologia dei test richiesti e loro provenienza clinica.

Hanno risposto al questionario 111 laboratori di 16 regioni con la distribuzione mostrata in Tabella I.

I test che vengono richiesti al laboratorio nella diagnosi delle sindromi coronariche acute sono riportati nella Tabella II. Tali test vengono richiesti da Area dell'Emergenza (DEAPS), Cardiologie ed altri reparti che sono presenti rispettivamente nel 94%, 89%, 78% di questi Presidi Ospedalieri.

2. *Presenza di protocolli locali e loro congruità con linee guida internazionali*
In 50 dei 111 laboratori intervistati sono presenti ed utilizzati protocolli specifici e 77 dichiarano di adeguarsi a Linee Guida internazionali nei percorsi diagnostici delle Sindromi Coronariche Acute (Tabella III).

3. Troponina (aspetti analitici e preanalitici, compresi CQI, VEQ e TAT)

Tutti i laboratori intervistati eseguono il dosaggio della Troponina (85 la Troponina I, 26 la Troponina T). In 62 tale determinazione viene eseguita su plasma, in 43 su siero in 3 su ambedue le matrici indistintamente ed infine in 3 su sangue intero. La strumentazione utilizzata è varia ed è riportata nella Tabella IV. Tutti i laboratori intervistati eseguono il Controllo di Qualità Interno, secondo la frequenza riportata nella Figura 1. La Verifica Esterna di Qualità è effettuata in 78 laboratori su 111.

La misura del TAT viene dichiarata in 61 laboratori con i tempi, confrontati con la matrice utilizzata, riportati nella Tabella V.

4. *Conoscenza ed uso di intervalli popolazioneistici e di livelli decisionali e loro metodologia di scelta (da industria, letteratura o prove di laboratorio).*

In risposta alle domande relative agli intervalli di riferimento ed alla modalità di definizione degli stessi, 106 laboratori dichiarano di utilizzarli secondo le modalità riportate nella Tabella VI.

I valori degli intervalli di riferimento risultano essere numerosi in ragione della diversa strumentazione analitica, ma anche per uno stesso strumento. Nelle Tabelle VII, VIII, IX, sono descritti i valori degli intervalli di riferimento, le modalità di definizione ed i valori di percentile utilizzati per uno stesso strumento (sono stati scelti i più diffusi fra i laboratori intervistati).

Per quanto attiene l'uso di livelli decisionali 76 laboratori hanno dichiarato di utilizzarli. Come nel caso degli intervalli di riferimento riportiamo le modalità di scelta (Tabella X) ed i dati (Tabella XI, XII, XIII) riferiti ai tre sistemi diagnostici maggiormente diffusi. Se confrontiamo l'utilizzo degli intervalli di riferimento con quello dei livelli decisionali, 73 laboratori dichiarano di usare gli intervalli di riferimento ed i livelli decisionali, 33 solo gli intervalli di riferimento, 3 solo i livelli decisionali, 2 non danno nessuna indicazione.

Tabella II. Tipologia esami richiesti nelle Sindromi Coronariche Acute

<i>Test richiesti</i>	<i>N.° Laboratori</i>	<i>%</i>
Troponina+ Mioglobina+CK-Mbmassa+AST+CK+LDH	44	(40%)
Troponina+ Mioglobina+CK-MB-massa+AST+CK+LDH+CK-MB-att.catalitica	25	(23%)
Troponina+ Mioglobina+CK-MB-massa+CK	5	(5%)
Troponina+ Mioglobina+CK-MB-massa	21	(19%)
Troponina+ Mioglobina	7	(6%)
Troponina+CK-MB-massa	6	(5%)
Troponina	3	(3%)

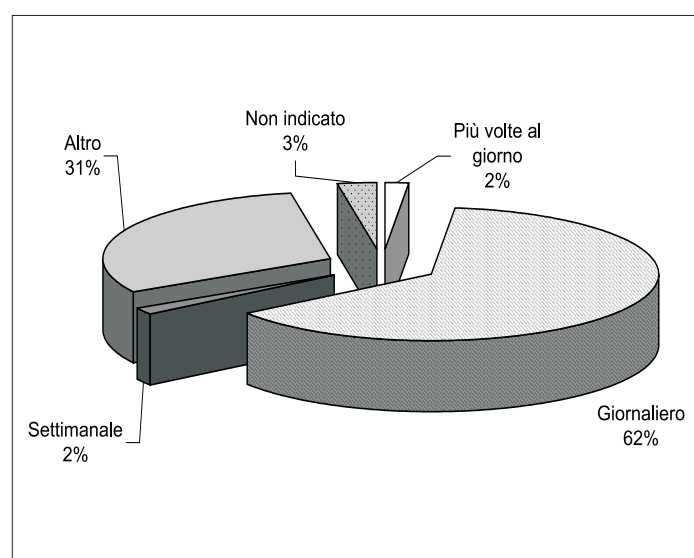
Tabella VI. Intervalli di Riferimento e modalità di scelta degli stessi

<i>N° Laboratori</i>	<i>Industria</i>	<i>Laboratorio</i>	<i>Letteratura</i>
4	SI	SI	SI
7	SI	SI	NO
31	SI	NO	SI
36	SI	NO	NO
6	NO	SI	SI
15	NO	SI	NO
7	NO	NO	SI

5. Diffusione e caratteristiche di governo di Point of Care Testing (POCT) per i marcatori miocardici.

Strumentazione per la esecuzione di Point of Care Testing per i marcatori miocardici è presente in 18 dei Presidi Ospedalieri dei Laboratori intervistati; in 12 il sistema POCT è omogeneo a quello del laboratorio centrale.

La matrice utilizzata è sangue intero in 16, in 1 plasma ed in 1 siero. In 14 presidi i POCT sono sotto il controllo del laboratorio centrale.

**Figura 1.** Modalità di esecuzione del Controllo di Qualità Interno**Tabella IV.** Strumentazione utilizzata per il dosaggio della Troponina

<i>Sistema Diagnostico</i>	<i>Ditta</i>	<i>N° laboratori</i>
Access 2	Beckman - Coulter	28
Dimension	Dade - Behring	24
Elecsys- Modular E 170	Roche	24
AxSYM- Architect	Abbott	9
Stratus	Dade - Behring	5
AIA	Tosoh	4
Advia Centaur	Bayer	4
Liason	Dia-Sorin	3
Opus	Dade - Behring	3
Altri		7

Tabella V. Valore del TAT e matrice utilizzata

<i>Valore TAT</i>	<i>matrice</i>	<i>N° Laboratori</i>
< 30 minuti	Siero	8
	Plasma	7
	Sangue Intero	3
30 – 60 minuti	Siero	10
	Plasma	20
	Entrambi	3
60 – 90 minuti	Siero	5
	Plasma	5

Tabella VII. Valori degli intervalli di Riferimento, modalità di definizione degli stessi ed i valori di percentile (Access 2- Beckman Coulter)

<i>n° Laboratori</i>	<i>Valori</i>	<i>Ditta</i>	<i>Laboratorio</i>	<i>Letteratura</i>	<i>percentile</i>
1	<0,04	SI	SI	SI	99
1	<0,04	SI	NO	SI	99
2	<0,04	SI	NO	NO	99
1	<0,05	SI	SI	SI	99
1	<0,05	SI	NO	SI	non indicato
1	<0,05	SI	NO	SI	99
1	<0,05	SI	NO	NO	99
4	<0,06	SI	NO	SI	99
1	<0,06	SI	NO	NO	non indicato
2	<0,06	SI	NO	NO	97,5
1	<0,06	SI	NO	NO	99
2	<0,06	NO	SI	SI	99
1	<0,06	NO	SI	SI	Altro
1	<0,06	NO	SI	NO	97,5
2	<0,06	NO	NO	SI	99
1	<0,07	NO	SI	NO	Altro
1	<0,08	NO	SI	NO	97,5
1	<0,09	SI	SI	NO	97,5
1	<0,09	SI	NO	NO	97,5
1	<0,09	SI	NO	NO	99
1	<0,10	NO	SI	NO	Altro

Tabella VIII. Valori degli intervalli di Riferimento, modalità di definizione degli stessi ed i valori di percentile (Dimension – Dade Behring)

<i>n° Laboratori</i>	<i>Valori</i>	<i>Ditta</i>	<i>Laboratorio</i>	<i>Letteratura</i>	<i>percentile</i>
1	<0,02	SI	NO	SI	99
1	<0,02	NO	SI	NO	99
1	<0,05	SI	SI	NO	97,5
2	<0,05	SI	NO	NO	97,5
1	<0,05	SI	NO	NO	99
1	<0,07	SI	NO	SI	99
4	<0,10	SI	NO	SI	99
1	<0,10	SI	NO	NO	97,5
2	<0,10	NO	SI	NO	97,5
1	<0,12	SI	NO	SI	99
1	<0,13	NO	SI	NO	Altro
1	<0,14	SI	NO	NO	Altro
1	<0,15	NO	SI	NO	97,5
1	<0,30	NO	SI	SI	99
2	<0,30	NO	SI	SI	Altro
1	<0,30	NO	SI	NO	97,5
1	<0,40	SI	NO	NO	97,5

Tabella IX. Valori degli intervalli di Riferimento, modalità di definizione degli stessi ed i valori di percentile (Elecsys - Roche)

<i>n°</i>	<i>Valori</i>	<i>Industria</i>	<i>Laboratorio</i>	<i>Letteratura</i>	<i>percentile</i>
3	<0,01	SI	NO	SI	99
2	<0,01	SI	NO	NO	99
1	<0,03	SI	NO	SI	99
1	<0,03	SI	NO	NO	99
1	<0,04	SI	NO	SI	99
2	<0,04	NO	NO	SI	99
1	<0,06	SI	SI	NO	99
2	<0,06	SI	NO	SI	99
2	<0,10	SI	NO	SI	99
2	<0,10	SI	NO	NO	99
1	<0,10	NO	NO	SI	97,5

Tabella X. Livelli decisionali e modalità di definizione degli stessi

<i>N° laboratori</i>	<i>Industria</i>	<i>Laboratorio</i>	<i>Letteratura</i>
3	SI	SI	SI
4	SI	SI	NO
14	SI	NO	SI
21	SI	NO	NO
6	NO	SI	SI
13	NO	SI	NO
15	NO	NO	SI
35	NO	NO	NO

Tabella XI. Valori dei Limiti decisionali e modalità di definizione degli stessi (Access 2 – Beckman- Coulter)

<i>N° Laboratori</i>	<i>Valori</i>	<i>Industria</i>	<i>Laboratorio</i>	<i>Letteratura</i>
1	0,05	SI	SI	SI
1	0,05	SI	NO	SI
1	0,06	SI	SI	SI
2	0,06	SI	NO	SI
6	0,06	SI	NO	NO
2	0,06	NO	SI	SI
2	0,06	NO	NO	SI
1	0,07	NO	SI	NO
1	0,08	NO	SI	NO
2	0,09	SI	NO	NO
1	0,10	NO	SI	SI
1	0,10	NO	SI	NO
1	0,50	SI	NO	SI
1	0,50	SI	NO	NO

Tabella XII. Valori dei Limiti decisionali e modalità di definizione degli stessi (Dimension – Dade Behring)

<i>N° Laboratori</i>	<i>Valori</i>	<i>Industria</i>	<i>Laboratorio</i>	<i>Letteratura</i>
1	0,02	NO	SI	NO
1	0,10	SI	NO	SI
1	0,10	SI	NO	NO
1	0,10	NO	SI	NO
1	0,13	NO	SI	NO
3	0,14	SI	NO	SI
1	0,14	SI	NO	NO
1	0,15	SI	SI	NO
1	0,15	NO	SI	NO
1	0,18	NO	SI	NO
1	0,25	NO	NO	SI
1	0,26	NO	NO	SI
3	0,30	NO	SI	SI
1	0,30	NO	SI	NO
1	0,40	NO	NO	SI
1	0,60	NO	NO	SI

Tabella XIII. Valori dei Limiti decisionali e modalità di definizione degli stessi (Elecsys - Roche)

<i>n° Laboratori</i>	<i>Valori</i>	<i>Ditta</i>	<i>Laboratorio</i>	<i>Letteratura</i>
3	0,03	SI	NO	SI
3	0,03	SI	NO	NO
1	0,03	NO	SI	NO
1	0,04	SI	SI	SI
2	0,04	NO	NO	SI
1	0,10	SI	NO	SI

Tabella XIV. Confronto fra utilizzo di Protocolli, Linee Guida e marcatori “obsoleti”

<i>Sottogruppo</i>	<i>Protocolli</i>	<i>Linee guida</i>	<i>%</i>	<i>Marcatori obsoleti</i>	
				<i>SI %</i>	<i>NO %</i>
1	SI	SI	41	26	15
2	SI	NO	4	3	1
3	NO	SI	28	17	11
4	NO	NO	27	20	7
Totali			100	66	34

Discussione

I risultati presentati mostrano per i laboratori intervistati una situazione disomogenea e per alcuni versi abbastanza sconcertante.

Per quanto riguarda la diffusione dei “nuovi” marcatori e la sostituzione di quelli “storici”, si può notare che il 66% dei laboratori riceve tuttora richieste nel percorso diagnostico delle

sindromi coronariche acute per marcatori obsoleti (CK, LDH, AST, CK-MB attività), nonostante il 45% riferisca di utilizzare protocolli concordati per l'uso dei marcatori miocardici ed il 69% riferisca di far riferimento a linee guida internazionali. Scomponendo il dato in sottogruppi, secondo le variabili protocolli e linee guida, si ottiene la distribuzione presentata in Tabella XIV.

Tabella XV. Percentuali di utilizzo della Troponina I e T in Italia e nel mondo

	<i>Mondo 99</i>	<i>USA 99</i>	<i>Spagna 01</i>	<i>Italia 00</i>	<i>Italia 05</i>
cTnI	63	92	61	80	77
cTnT	37	8	39	20	23

Inoltre, il 34% utilizza i nuovi marcatori da soli per la diagnosi di IMA, solo il 5% utilizza da soli i due marcatori (precoce + specifico) suggeriti dalle linee guida NACB e IFCC e solo il 3% utilizza un unico marcatore (troponina) come suggerito dal Consenso ESC/ACC. Tuttavia ~ 100% degli intervistati fornisce la troponina come marcatore essenziale.

In generale la situazione fotografata non è peggiore di altre europee. In Spagna⁸ il 53% delle istituzioni ospedaliere non ha ancora adottato i “nuovi” marcatori e in quelle che li forniscono il 90% utilizza cTn e il 50% cTn accoppiata a CK-MB massa. Nel 1999 in UK⁷ il 52% dei laboratori offriva profili fissi per la diagnosi di danno miocardico, tutti comprendenti marcatori obsoleti e solo nel 48% con presenza di troponina, mentre nel 48% di laboratori che consentivano la richiesta singola di test, il 75% offrivano la troponina. Così solo 86 dei 142 laboratori intervistati (60,5%) era in grado di fornire cTn. Nella seconda ricerca inglese del 2001 la percentuale di laboratori che offrivano cTn è salita all'87%, ma il numero di intervistati è sceso a 107. Inoltre poiché la media dei test richiesti per caso trattato è di 2.3 è possibile arguire che insieme a troponina permane la richiesta di test storici.

Nonostante le limitazioni del diverso angolo visuale della ricerca italiana del 2000¹¹ e della nostra (punto di vista clinico nella prima, laboratoristico nella seconda), della diversa numerosità (303 contro 111 intervistati) e di una possibile distorsione geografica nella nostra indagine, si possono comparare i dati di 5 anni fa e notare la progressiva diffusione dell'uso delle troponine dal 70% del 2000 al 100% del 2005, una netta diminuzione dell'uso della CK totale (da > 90% a 66%) ma una costanza nel complesso dei marcatori “storici” (63-65% contro 66%). Dunque permane e si amplifica l'effetto di “accumulazione” piuttosto che di “evoluzione selettiva” dei marcatori biochimici miocardici, già notato dagli autori dell'indagine del 2000.

La misura della troponina *aggiunta* al pannello dei marcatori tradizionali tradisce una insufficiente consapevolezza dei documenti prodotti dalle Società Scientifiche se non alcune aperte contestazioni. Ciò emerge anche dalla contraddittorietà delle risposte di chi pur dichiarando di riferirsi a protocolli e linee guida poi applica pannelli obsoleti. Il 69% dichiara di seguire linee guida internazionali e solo il 45% lo condensa in protocolli, così che il 27% non ha né linee né protocolli. Nel 2000 solo il 14.5% delle UTIC italiane aveva linee guida scritte e il 57,8% orali; il 27.7% non ne seguiva nessuna. Da questo punto di vista la situazione non sembrerebbe mutata, anche se i dati provenienti da un lavoro¹² del Centro di Ricerca Biomedica (CRB) mostrano che il 93.9% dei laboratori avrebbero concordato con i clinici l'uso dei marcatori con protocolli interni (46.8%), secondo linee guida scientifiche (29%) o con accordi verbali (16.1%). Vi è però da tenere presente che il campione è riferito ai laboratori che eseguono la VEQ del CRB e che quindi si posizionano nel gruppo dei laboratori più sensibilizzati al tema. In Inghilterra⁷, viceversa, nel 1999 i

laboratori con protocolli per la diagnosi del danno miocardico non superavano il 45% e nel 2001 circa il 10% spiegavano le difficoltà di miglioramento con le resistenze dei propri clinici. In Spagna⁸ nel 2002 solo il 57% dei cardiologi usa sempre o frequentemente la nuova definizione di infarto e il 25% mai o raramente. In una recente revisione della penetrazione clinica della ridefinizione dell'infarto del miocardio nella realtà italiana, Di Pasquale *et al.*¹⁰ concludono che “4 anni dopo la proposta di nuovi criteri diagnostici, un numero consistente di pazienti con IMA riceve ancora una diagnosi basata sui vecchi criteri OMS, indipendentemente dal risultato dei marcatori di necrosi. Questo dato evidenzia una limitata applicazione dei nuovi criteri di IMA nella pratica clinica”.

Per quanto attiene gli aspetti analitici e preanalitici, la cTn utilizzata risente della penetrazione nel mercato dell'industria ed è sostanzialmente sovrapponibile ai dati italiani di 5 anni fa. Il mercato italiano è ben fotografato dalla suddivisione delle cTn per Ditta : 29% DADE, 25% Beckmann, 22% Roche.

Il 39 % dei laboratori intervistati esegue la determinazione dei marcatori cardiaci sulla matrice siero. Ciò può essere legato ad un rallentata consapevolezza della necessità di TAT sempre più bassi per la diagnostica dell'IMA, ma anche dal serrato dibattito sull'effetto degli anticoagulanti sulla determinazione delle cTn.

L'uso del CQI è confortante: viene eseguito nel 100% dei casi e nel 65% almeno una volta al giorno, anche se in dosaggi d'urgenza e delicati sarebbe corretto eseguirlo anche nelle piccole serie o in concomitanza con i campioni random. Sufficiente, anche se migliorabile, è la partecipazione ad una VEQ (70%).

Solo il 55% dei laboratori riferiscono di misurare il TAT medio di laboratorio per i marcatori miocardici. I TAT dichiarati risultano decisamente minori di quelli prevedibili dall'esperienza sul “campo” (<60 minuti = 84%) e sono riferiti TAT < 30' per matrice siero. Le linee guida della NACB¹³ indicano in 60 minuti o meno il TAT ottimale per i marcatori cardiaci. Nella VEQ italiana sul TAT, non più del 15% dei laboratori completa tutti i marcatori cardiaci entro un'ora e il dato medio è intorno all'85% dei test completati in 60 minuti. I dati inglesi⁷ del TAT inteso come *samplig-to-reporting* nel 1999 erano solo per il 39% dei laboratori inferiori ad 1h. Nell'esperienza americana¹⁴ dei Q-Probe Program, l'82% dei laboratoristi si aspetta TAT *order-to-report* inferiori all'ora, ma il 90% dei test cardiaci viene eseguito effettivamente in poco più di 90 minuti e solo il 25% dei laboratori completa i test in 60 minuti. Il questionario non ha previsto l'indicazione della modalità di misura del TAT e si teme che questa carenza abbia determinato un fraintendimento (TAT come *receipt-to-report*) e una distorsione nella distribuzione dei risultati.

Il punto più delicato della nostra inchiesta appare quello relativo ai criteri di utilizzo dei marcatori cardiaci. La definizione degli intervalli di riferimento sembrerebbero evidenziare notevoli differenze ambientali tali da giustificare, per utilizzatori

degli stessi sistemi, che riferiscono di utilizzare intervalli di riferimento consigliati dalla ditta produttrice del sistema, valori preoccupantemente diversificati. (vedi Tabelle II-VII).

L'utilizzo di livelli decisionali e le modalità di determinazione degli stessi evidenziano una generale ignoranza dei requisiti minimi di precisione analitica per la determinazione del livello decisionale. Non è stato infatti possibile valutare le risposte alla domanda relativa alla verifica del $CV < 10\%$ per il livello decisionale per una palese generale incomprensione della problematica del quesito. Sembrano molto pochi ($<5\%$) i laboratori che hanno effettuato una verifica del livello di imprecisione per il limite decisionale.

Le risposte, peraltro, focalizzano il punto più dolente intorno ai marcatori troponinici: la scelta del livello decisionale. Le linee guida suggeriscono di attestarsi in modo che i soggetti normali non abbiano valori rilevabili di cTnI, che il livello decisionale sia posto al 99° percentile e che a quel livello il CV sia $< 10\%$. Il razionale di aumentare il livello decisionale dal 97.5° percentile al 99° è quello di limitare il numero di falsi positivi nella diagnosi di IMA. Poiché la gran parte dei test oggi in uso non raggiunge l'obiettivo analitico di una imprecisione pari od inferiore ad un CV del 10% al valore del 99° percentile della popolazione sana si privilegia ai fini diagnostici quel livello decisionale al quale il CV è effettivamente $< 10\%$, anche se esso è più elevato del 99° percentile. Recenti dati evidenziano che a questo livello decisionale vengono misclassificati meno dell'1% di pazienti¹⁵. Ma la questione è più complicata. Il Comitato IFCC ha recentemente pubblicato¹⁶ un lavoro di valutazione dei valori ai quali i diversi sistemi analitici hanno una performance corrispondente ad un CV del 10%, che conferma che attualmente nessun sistema ha una performance desiderata al livello del 99° percentile della popolazione sana. La conclusione è che anche se il cut-off al CV 10% può forse limare un poco la sensibilità clinica, in fase diagnostica è ancora del tutto raccomandabile, per evitare eccessive incertezze e falsi positivi. E tuttavia le diverse valutazioni, derivanti dai produttori, dalla letteratura, dai dati sperimentali e dalle VEQ, del livello a cui si ha un $CV \leq 10\%$ mostrano dati molto diversi tra loro. Il Comitato IFCC aggiunge che i dati possono aiutare i laboratori ad identificare i propri livelli decisionali

Oltre all'impegno della iniziale determinazione del livello decisionale, la modifica dei prodotti commerciali costringe ad un continuo riesame nel singolo laboratorio delle caratteristiche analitiche e delle performance diagnostiche dei test su pazienti ben selezionati, con continua modifica dei livelli decisionali. Ciò può essere defaticante per il Laboratorio e può minare la fiducia del Clinico nello strumento diagnostico. Infatti il Laboratorio appare, nella nostra ricerca, affidarsi alla letteratura o peggio all'industria senza senso critico e senza valicare in proprio dati e livelli decisionali. Sull'altro versante i clinici dubitano dei nuovi marcatori non comprendendone appieno il valore al livello decisionale. Solo il 56% dei cardiologi spagnoli⁷ è in completo o sostanziale accordo con la ridefinizione dell'infarto, mentre il 17% è totalmente contrario o quasi, citando tra i principali motivi proprio quello tecnico del cut-off e della standardizzazione dei metodi per la troponina e il proliferare della "troponinosi"¹⁷. Analoghe considerazioni sono espresse nella revisione italiana¹⁰ più volte citata. Nella concreta attività giornaliera, il problema analitico dell'individuazione del valore al quale si ha un $CV \leq 10\%$, diviene im-

mediatamente clinico e rappresenta il problema più acuto per l'uso di cTn nel danno miocardico.

Infine, la realtà POCT è presente solo parzialmente nelle realtà intervistate (16%), con percentuali simili alla realtà inglese (12%)⁷. Si nota una positiva tendenza all'omogeneizzazione con i sistemi del laboratorio centrale (67%) e una significativa presenza di controllo dello stesso da parte del laboratorio centrale (88%).

Limiti dello studio. Non è stato utilizzato l'elenco di tutti i laboratori ospedalieri d'Italia su base regionale e quindi non è stato possibile selezionare un campione casuale stratificato per regione. Il campione utilizzato non è un campione selezionato su base probabilistica e quindi non è possibile fare inferenza sui laboratori ospedalieri su base nazionale e/o su base regionale. Dal momento che non è stato eseguito un follow-up dei laboratori non rispondenti può essere stata introdotta un'ulteriore distorsione nei risultati, in quanto la popolazione dei non-rispondenti potrebbe rispecchiare una tipologia diversa da quella che ha risposto all'indagine. I risultati dell'elaborazione delle risposte riportano quindi semplicemente una fotografia dei laboratori intervistati.

Il questionario non ha contemplato una ricognizione della tipologia del presidio ospedaliero (numero posti letto, specialità presenti) né della tipologia del laboratorio intervistato (volume di prestazioni) né della tipologia dell'attività diagnostica relativa alle sindromi coronariche acute (volume di prestazioni di marcatori miocardici). Questa carenza informativa potrebbe costituire un'ulteriore causa di distorsione dei risultati oltre a quelle già menzionate.

Tuttavia, molte indagini che si ritrovano in letteratura soffrono della bassa numerosità o scarsa rappresentatività del campione: indagine internazionale (105 laboratori di cui Danimarca 19, Canada 17, Cina 10) e indagine USA (67+17)⁵, Svezia (80 UTIC)⁶, UK (142 laboratori e poi 107)⁷, Spagna (626 reparti ospedalieri, fra cui 170 laboratori)⁸, bacino del Mediterraneo (103 ospedali di 25 Paesi)⁹. La migliore ricerca è quella italiana¹¹ del 2000 che mostra concordanze e correlazioni con i nostri dati che difficilmente si possono pensare casuali. In quella ricerca non si sono osservate differenze rilevanti nell'impiego dei marcatori cardiaci in relazione alla tipologia dei centri, ad eccezione di un più frequente uso di cTnI nei centri di maggiore complessità, che oggi vediamo omogeneizzato. La complessità del centro però non presentava alcuna relazione con l'eventuale presenza ed utilizzo di linee guida scritte.

In compenso, la fotografia ottenuta non "vede" solo o prevalentemente il lato cardiologico ma anche quello della medicina d'urgenza (il 94% dei laboratori intervistati serve DEA e/o PS) e approfonditamente quello laboratoristico, sicuramente più consapevole degli aspetti tecnici. Nella ricerca spagnola⁷ alla richiesta se la CK-MB utilizzata fosse quella con metodo immunometrico rispondevano affermativamente il 75% dei cardiologi ma solo il 35% dei laboratoristi.

Conclusioni. I dati presentati evidenziano, per i laboratori intervistati, una difficoltà al recepimento del razionale e delle indicazioni del consenso internazionale sull'uso dei marcatori biochimici di lesione miocardica, in ciò fotografando sul lato del laboratorio ciò che sul lato della clinica è stato descritto a livello italiano ed europeo. "Il principale risultato della ricerca è che le determinazioni analitiche alla base dei nuovi criteri, cioè il dosaggio della troponina, sono o non disponibili o non usate in una gran parte dei pazienti con Sindrome Coro-

naria Acuta ...Sembra che alcuni medici non abbiano ancora accettato che ogni necrosi ischemica costituisce un IMA, ma che piuttosto vadano alla ricerca di una sostanziale quantità di necrosi causata da ischemia, per definirla infarto... L'educazione dei medici è un'altra componente dell'implementazione delle linee guida. Maggiori sforzi sono necessari per disseminare il ragionamento concettuale che sta dietro le linee guida per assicurarsi una più diffusa accettazione ed un incremento nella qualità tecnica dei marcatori biochimici. In verità, se i problemi tecnici dei test attuali non saranno risolti, la validità della nuova definizione può essere messa in pericolo⁹.

“Le ragioni di questa modesta diffusione [delle linee guida sull'infarto ridefinito] sono attribuibili ad un insieme di motivi tecnici, logistici e culturali. Sarà compito delle società scientifiche, nei prossimi anni, superare questi ostacoli per rendere uniforme la classificazione dei pazienti infartuati”¹⁰.

Lo specifico scenario diagnostico che deriva dalla fotografia dell'analisi dei bisogni del GdS-MM SIMeL conferma queste difficoltà e la necessità di interventi mirati da parte delle società scientifiche e dei loro gruppi di studio, prevalentemente nel campo della formazione, in grado di contribuire al riallineamento dell'operatività diagnostica per il danno miocardico acuto con le linee guida internazionali.

A cura del Gruppo di Studio Marcatori Miocardici SIMeL: Gianni Antonio Galli (Firenze), Coordinatore; Claudio Gambetta (Roma), Vice-Coordinatore; Piero Cappelletti (Pordenone); Marco Caputo (Bussolengo-VR); Francesco Carmignoto (Rovigo); Claudio Cocco (Verona); Sergio De Cesaris (Empoli); Nadia Federici (Roma); Anna Teresa Gemma (Roma); Claudia Lo Cascio (Verona); Lucia Malloggi (Pisa); Mila Panichi (Massa); Daniela Rubin (Pordenone); Gianfranca Spotti (Cremona); Antonella Venudo (Latisana)

Bibliografia

1. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. 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, Califf RM, Chaitlin MD, Hochman JS *et al.* ACC/AHA Guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients with Unstable Angina) *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:970-1062.
3. Wu AHB, Apple FS, Gibler WB, Jesse RL, Warshaw MH, Waldes R. National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice. Recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery disease. *Clin Chem* 1999; 45:1104-21.
4. Wu AHB. Biochemical markers of cardiac damage: from traditional enzymes to cardiac-specific proteins. IFCC Subcommittee on Standardization of Cardiac Markers (S-SCM). *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1999; 230:74-82.
5. Apple FS, Murakami M, Panteghini M, Christenson RH, Dati F, Mair J, *et al.* International survey of cardiac troponin users. *Clin Chem* 2001; 47:587-9.
6. Jernberg T, Lindahl B, Wallentin L. Uniform diagnosis of myocardial infarction. Rapid development at Swedish hospitals. *Lakartidningen* 1998; 95:515-20.
7. Tsang WM, Owen AM, Collinson PO, Barth JH. Surveys on the use of cardiac markers in the UK. *Ann Clin Biochem* 2003; 40:138-42.
8. Bardaji A, Bueno H, Fernandez-Ortiz A, Heras M. Applicability of a new definition of myocardial infarction and the opinion of Spanish cardiologists. *Rev Esp Cardiol* 2003; 56:23-8.
9. Hasdaia D, Beharb S, Boykob V, Danchinc N, Bassand JP, Battler A. Cardiac biomarkers and acute coronary syndromes - The Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes Experience. *Eur Heart J* 2003; 24:1189-94.
10. Di Pasquale G, Lombardi A, Casella G. The redefinition of acute myocardial infarction. *Ital Heart J* 2004; 5: 9S-18S.
11. Ottani F, Galvani M, Dolci A, Plebani M, Tubaro M, Zaninotto M, *et al.*; Gruppo di Studio Interdisciplinare Intersocietario ANMCO-SIBioC-SIMeL. I marcatori di danno miocardico nella diagnosi di infarto miocardico acuto: la realtà italiana nell'anno 2000. *Ital Heart J Suppl* 2002; 3: 933-42.
12. Sciacovelli L, Zardo L, Secchiero S, Zaninotto M, Plebani M. Interpretative comments and reference ranges in EQA programs as a tool for improving laboratory appropriateness and effectiveness. *Clin Chim Acta* 2003 ;333:209-19.
13. NACB LMPG Evidence Based Practice for POCT. <http://www.nacb.org/lmpg/main.stm> (ultima consultazione 13 aprile 2005)
14. Novis DA, Jones BA, Dale JC, Walsh K; College of American Pathologists. Biochemical markers of myocardial injury test turnaround time: a College of American Pathologists Q-Probes study of 7020 troponin and 4368 creatine kinase-MB determinations in 159 institutions. *Arch Pathol Lab Med.* 2004; 128:158-64.
15. Sheehan P, Blennerhassett J, Vasikaran SD. Decision limit for troponin I and assay performance. *Ann Clin Biochem* 2002; 39:231-6.
16. Panteghini M, Pagani F, Yeo KT, Apple FS, Christenson RH, Dati F, *et al.* Evaluation of imprecision for cardiac troponin assays at low-range concentrations. *Clin Chem* 2004; 50:327-32.
17. Ming S, Krishnaswamy P, Morrissey R, Clopton P, Fitzgerald R, Maisel AS. Mitigations of the clinical significance of spurious elevations of cardiac troponin I in settings of coronary ischemia using serial testing of multiple cardiac markers. *Am J Cardiol* 2001; 87:994-9.