

Presentazione

In questi ultimi anni i contatti tra le società scientifiche e tra colleghi di diverse aree cliniche e di laboratorio si sono molto diradati a causa dell'epidemia da COVID-19, per cui per tutti noi è stato più difficile tenersi al passo con le più recenti informazioni scientifiche, che ci sono pervenute, soprattutto via internet. Tuttavia nonostante la pandemia, la ricerca non si è certo fermata, anche considerando l'ambito più specifico dell'utilizzazione clinica dei biomarcatori cardiovascolari. In particolare, sono stati pubblicate nuove evidenze fisiopatologiche e anche alcune importanti linee-guida sull'utilizzo dei biomarcatori cardiaci per la diagnosi di SCA-NSTEMI, nel campo della Cardio-Oncologia e della stima del rischio cardiovascolare in soggetti ancora asintomatici della popolazione generale, ed anche in pazienti che devono sottoporsi a interventi di chirurgia maggiore non-cardiaca [1-14].

Il Gruppo di Studio Inter-societario dei Biomarcatori cardiaci ha quindi deciso di fornire ai colleghi italiani una revisione critica, che analizza le evidenze sperimentali degli studi clinici e le raccomandazioni delle linee guida pubblicate in questi ultimi 3 anni utilizzando come chiave privilegiata di lettura e di interpretazione fisiopatologica la stima delle variazioni dei biomarcatori cardio-specifici (peptidi natriuretici e troponine cardiache).

Conseguentemente, la parte monografica di questo numero di Ligandassay riporta un documento preparato dal Gruppo di Studio Inter-Societario ELAS Italia - SIBioC dei Biomarcatori Cardiaci, intitolato: "Caratteristiche analitiche e importanza clinica della variabilità delle troponine cardiache nei soggetti normali e nei pazienti con malattie cardiovascolari" [15]. Lo scopo principale di questo documento è dimostrare che la valutazione della variazione dei biomarcatori cardio-specifici, e, in particolare, soprattutto delle troponine cardiache misurate con metodi ad alta sensibilità (hs-cTnI e hs-cTnT), possa fornire un aiuto fondamentale nella valutazione del rischio cardiovascolare in alcuni soggetti ancora sintomatici della popolazione generale, in pazienti ammessi al Pronto Soccorso con dolore toracico, o che devono sottoporsi a interventi di chirurgia maggiore non-cardiaca, oppure a trattamenti chemio-terapici, potenzialmente cardio-tossici, per malattia tumorale.

Il documento è diviso in due parti. Nella prima parte sono riportate le considerazioni teoriche che riguardano la stretta relazione tra sensibilità analitica dei metodi immunometrici delle troponine cardiache e l'errore della misura. Inoltre, sono discusse le considerazioni sia statistiche che biologiche, riguardanti la stima della variabilità dei livelli circolanti di hs-cTnI e hs-cTnT nello stesso soggetto/paziente, dimostrando come queste variazioni dipendano sia dall'errore analitico del metodo utilizzato, sia dalla variabilità intra-individuale del biomarcatore. In particolare, questo documento illustra la tesi che per ottimizzare la precisione statistica e l'accuratezza diagnostica dei metodi hs-cTnI e hs-cTnT non è opportuno confrontare i singoli valori relativi ad un determinato soggetto/paziente con gli intervalli di riferimento di quel marcatore misurati nella popolazione di riferimento, che presentano limiti di confidenza certamente molto estesi, ma invece utilizzare valori del biomarcatore misurati con lo stesso metodo su campioni raccolti in serie in tempi differenti. Questa assunto deriva dall'evidenza sperimentale che i valori di RCV (stimati con una probabilità del 95%) per una serie di due campioni sono stati riportati variare in media del 32% (con un minimo di circa il 25% e un massimo di circa il 45%), considerando molti studi sia sperimentali che clinici [13, 16].

Nella seconda parte del documento sono invece discusse l'interpretazione fisiopatologica e la rilevanza clinica della determinazione della variabilità dei valori di hs-cTnI e hs-cTnT in soggetti apparentemente sani, come pure nei pazienti con alcune condizioni cliniche particolari, quali: pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia maggiore non-cardiaca, pazienti ammessi al Pronto Soccorso con dolore toracico, o pazienti trattati con farmaci chemioterapici per forme tumorali maligne.

Nel documento sono discusse numerose osservazioni fisiopatologiche e suggerimenti da applicare nella pratica clinica che riguardano i metodi hs-cTnI e hs-cTnT, che sono in accordo con le raccomandazioni delle linee-guida internazionali, analizzate criticamente in considerazione, quando necessario, della specifica situazione sanitaria italiana.

BIBLIOGRAFIA

1. NICE. High-sensitivity troponin tests for the early rule out of NSTEMI. Diagnostics guidance. Published: 26 August 2020 www.nice.org.uk/guidance/dg40.
2. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2021;42:1289-387.
3. Apple FS, Collinson PO, Kavsak PA, et al. Getting cardiac troponin right: Appraisal of the 2020 European Society of Cardiology guidelines for the management of Acute Coronary Syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation by the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine Committee on Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers. *Clin Chem* 2021;67:730-735.
4. Gulati M, Levy PD, Mukherjee D, et al. 2021 AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR guideline for the evaluation and diagnosis of chest pain: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association joint committee on clinical practice guidelines. *Circulation*. 2021;144:e368-e454.
5. Sandoval Y, Apple FS, Mahler SA et al. High-sensitivity cardiac troponin and the 2021 AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR guidelines for the evaluation and diagnosis of acute chest pain. *Circulation* 2022;146:569-81.
6. Clerico A, Zaninotto M, Aimo A, et al. Use of high-sensitivity cardiac troponins in the emergency department for the early rule-in and rule-out of acute myocardial infarction without persistent ST-segment elevation (NSTEMI) in Italy. *Clin Chem Lab Med* 2021;60:169-82.
7. Duceppe E, Parlow J, MacDonald P, et al. Canadian Cardiovascular Society guidelines on perioperative cardiac risk assessment and management for patients who undergo noncardiac surgery. *Can J Cardiol* 2017;33:17-32.
8. Ruetzler K, Smilowitz NR, Berger JS, et al. Diagnosis and management of patients with myocardial injury after noncardiac surgery: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2021;144:e287-305.
9. Herrmann J, Lenihan D, Armenian S, et al. Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: an International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement. *Eur Heart J* 2022;43:280-99.
10. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J* 2022; Aug 26;ehac244.doi: 10.1093/eurheartj/ehac244. Online ahead of print.
11. Clerico A, Zaninotto M, Aimo A, et al. Evaluation of the cardiovascular risk in patients undergoing major non-cardiac surgery: role of cardiac-specific biomarkers. A consensus document by the Inter-Society Study Group on Cardiac Biomarkers of the Italian Societies of Clinical Biochemistry: European Ligand Assay Society (ELAS), Italian section; Società Italiana di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica (SIBioC); Società Italiana di Patologia Clinica e Medicina di Laboratorio (SIPMeL). *Clin Chem Lab Med* 2022;60:1525-42.
12. Ruetzler K, Smilowitz NR, Berger JS, et al. Diagnosis and management of patients with myocardial injury after noncardiac surgery: a scientific statement from the American heart association. *Circulation* 2021;144:e287-305.
13. Clerico A, Zaninotto M, Passino C, et al. Evidence on clinical relevance of cardiovascular risk evaluation in the general population using cardio-specific biomarkers. *Clin Chem Lab Med* 2021;59:79-90.
14. Farmakis D, Mueller C, Apple FS. High-sensitivity cardiac troponin assays for cardiovascular risk stratification in the general population. *Eur Heart J* 2020;41:4050-6.
15. Clerico A, Zaninotto M, Aimo A, et al. Caratteristiche analitiche e importanza clinica della variabilità delle troponine cardiache nei soggetti normali e nei pazienti con malattie cardiovascolari. *Ligandassay* 2022;27:103-24.
16. Clerico A, Padoan A, Zaninotto M, et al. Clinical relevance of biological variation of cardiac troponins. *Clin Chem Lab Med* 2021;59:641-52.

*Prof. Aldo Clerico
Scuola Superiore Sant'Anna e
Fondazione CNR – Regione Toscana “G. Monasterio”,
Pisa*