



Ischemia miocardica Analisi delle tecnologie utili nei dipartimenti d'emergenza

Diagnostica alleata del cuore

La verifica precoce delle patologie acute ha mostrato in questi ultimi anni un ruolo fondamentale nel prevenire danni gravi ai pazienti ma la sua applicabilità nel Ssn è limitata da alcune variabili

di **Antonino Cartabellotta ***
e **Massimo Annicchiarico ****

Il rilevante impatto sugli esiti derivante dal rapido trattamento dei pazienti con ischemia miocardica acuta ha reso prioritario in questi anni l'obiettivo della diagnosi precoce delle patologie oggi definite come "sindromi coronariche acute (Sca), che includono l'angina instabile (Ai) e l'infarto miocardico acuto (Ima), principale causa di morte nei Paesi occidentali.

Ricerca delle evidenze

La revisione sistematica della letteratura in lingua inglese pubblicata fra il 1966 e il dicembre 1998 è stata svolta utilizzando: Medline, citazioni bibliografiche del report del Nhaap, revisione della bibliografia degli articoli identificati, contatto con esperti del settore. I termini utilizzati per la ricerca bibliografica comprendevano quelli correlati alla diagnosi di Sca (Ima e Ai) nei De e alle seguenti tecnologie: Ecg preospedaliero; Ecg seriato/in continuo; Ecg con derivazioni non standard; Ecg da sforzo; Aci-Tipi (Acute Cardiac Ischemia Time-Insensitive Predictive Instrument); algoritmo decisionale utilizzato per valutare la probabilità d'ischemia cardiaca, che tiene conto sia di dati clinici, sia elettrocardiografici; protocollo di Goldman per il dolore toracico; marcatori biochimici: creatin chinasi (Cpk) e/o subunità (Cpk-Mb), troponina T, altre; scintigrafia da sforzo con sestamibi;

A domanda risponde...

«In considerazione dell'enorme impatto epidemiologico, clinico ed economico delle sindromi coronariche acute, potrebbe essere di grande utilità discutere, nella sezione da lei curata, di un report sull'efficacia e costo/efficacia delle numerose tecnologie diagnostiche in uso nei dipartimenti di emergenza».

È all'interrogativo qui riportato che punta a rispondere questa sezione del mensile *Il Sole 24 Ore Sanità-Management*, dedicata ai quesiti dei nostri lettori su problematiche d'interesse comune e/o di rilevanza per il Sistema sanitario nazionale. Ricordiamo a tutti gli interessati che le richieste possono essere inoltrate all'indirizzo di posta elettronica editor@gimbe.org.

ecocardiografia; reti (network) neurali.

Criteria d'inclusione degli studi

Sono stati utilizzati:

- studi prospettici e retrospettivi che valutavano una o più tecnologie diagnostiche e includevano soggetti di età superiore ai 18 anni che si presentavano ai De con sintomi suggestivi di Sca;

* Gruppo italiano per la Medicina basata sulle evidenze

** Dipartimento Medicina di emergenza-urgenza - Ausl Bologna Nord



● gli studi eseguiti in altri contesti, sono stati utilizzati solo nei casi in cui non erano disponibili dati raccolti nei De. Essi non sono infatti direttamente applicabili al contesto dell'emergenza.

Risultati

La ricerca Medline identifica 6mila e 667 citazioni, di cui un terzo pubblicate dopo il 1994, a testimonianza del grande interesse della ricerca clinica per l'argomento. Sono stati presi in

considerazione 407 articoli, di cui 106 inclusi nell'analisi. Un diverso ventaglio di tecnologie con vario grado di accuratezza diagnostica è disponibile nella popolazione generale o in sottogruppi selezionati di soggetti che si presentano nei dipartimenti di emergenza con sospetta sindrome coronarica acuta. Circa metà degli studi considerati aveva una popolazione della categoria II e circa il 30% della categoria III. La prevalenza dell'Ima tra i vari studi, anche in campioni di popolazione e setting assistenziali simili, varia notevolmente.

Nonostante questo, la popolazione arruolata negli studi che includono tutti i pazienti con dolore toracico (categoria II) ha una prevalenza di Ima complessivamente molto più elevata di quella valutata negli studi che includono tutti i pazienti con sintomi suggestivi per Sca (categoria I), o negli studi che escludono pazienti con Ecg diagnostici (categoria III). Inoltre, sebbene le differenze di prevalenza di Ima tra i singoli studi non siano statisticamente significative, c'è evidenza che gli studi che analizzano solo pazienti ricoverati nel De hanno prevalenze di Ima più elevate di quelli che includono tutti i pazienti visitati nei De.

Prove di efficacia

La maggior parte degli studi valuta l'accuratezza diagnostica delle tecnologie; solo una minoranza, invece, ha valutato il loro impatto sulla pratica clinica.

● L'Ecg extraospedaliero a 12 derivazioni ha una modesta sensibilità (76%) e specificità (88%) per la diagnosi di Sca. Tuttavia, studi clinici controllati e randomizzati - Randomized Controlled Trials (RCTs) - di-

mostrano sia una riduzione di 33 minuti del tempo medio di trombolisi, sia della mortalità a breve termine.

● Nei De, un Rct multicentrico di adeguate dimensioni dimostra che nei pazienti con Sca solo l'AcI-Tipi è in grado di ridurre le ospedalizzazioni inappropriate.

● Il protocollo di Goldman per il dolore toracico anteriore ha una buona sensibilità (90% circa) solo nei pazienti con Ima ma, nell'unico studio che ne ha valutato l'impatto clinico, la sua applicazione non riduce la percentuale di ospedalizzazioni inappropriate, la durata della degenza e i costi attesi. Inoltre, la sua applicabilità nei pazienti con Ai non è dimostrata.

● Le singole determinazioni di marker di danno miocardico al momento della presentazione dei pazienti nei De hanno una scarsa sensibilità per la diagnosi di Ima, sebbene la specificità per la maggior parte dei marker sia molto elevata (oltre 90%). Le determinazioni seriate aumentano notevol-

mente la sensibilità, senza ridurre la specificità. Tuttavia, i marker non sono in grado di identificare un numero rilevante di pazienti con Ai.

● Le tecnologie diagnostiche utilizzate per valutare le Sca in popolazioni selezionate - ecocardiografia, scintigrafia con sestamibi, Ecg da sforzo - possono avere un'eccellente sensibilità, ma non sono sufficientemente studiate.

Analisi decisionali e di costo/efficacia

L'analisi dei costi è stata sempre effettuata dalla prospettiva del soggetto finanziatore e considerava esiti assistenziali adeguati sia la diagnosi corretta, sia la sopravvivenza a 30 giorni dei pazienti con Sca. Poiché le diverse tecnologie diagnostiche non sono applicabili a tutti i pazienti, le analisi decisionali (Ad) e quelle costo/efficacia (Ce) sono state effettuate su due diverse popolazioni di pazienti afferenti ai dipartimenti di emergenza:

● un modello "popolazione generale", che include tutti i pazienti valutati nei De;

● un modello "sottogruppo a basso rischio", che esclude i pazienti definiti «ad alto rischio».

Ecg da sforzo, scintigrafia con sestamibi ed Ecg seriato/in continuo erano valutati nel mo-

dello "sottogruppo a basso rischio".

Modello "popolazione generale"

- Le tecnologie con la miglior accuratezza diagnostica per Ima e Ai hanno il maggior valore per l'appropriata identificazione dei pazienti con Sca.

- Le tecnologie più efficaci (maggiore numero di pazienti con Sca

.....
**Applicabilità clinica,
performance diagnostica
e qualità del metodo
sono gli aspetti
considerati per valutare
le evidenze**
.....

.....
**Il check dei costi
dei nuovi strumenti
in base alla loro efficacia
è stata sempre condotta
dalla prospettiva
del soggetto finanziatore**
.....



correttamente identificati/pazienti valutati) tendono ad avere costi totali più elevati, a eccezione dell'AcI-Tipi.

- I markers di danno miocardico sono le tecnologie meno costose, ma hanno la minor accuratezza diagnostica ai fini di una corretta diagnosi dell'AcI.

- Gli algoritmi decisionali, l'uso di tecnologie diagnostiche combinate e l'ecocardiografia sono, nell'ordine, i test più efficaci. La scintigrafia con sestamibi e l'Ecg da sforzo sono più costose rispetto alle altre tecnologie, ma hanno un'eccellente accuratezza diagnostica per le Sca.

Utilizzando solo i dati di accuratezza diagnostica, la combinazione di troponina T + ecocardiografia ha il miglior rapporto costo/efficacia (Ce) tra tutte le tecnologie applicabili al modello "popolazione generale". Quando, invece, vengono utilizzati anche i risultati degli studi che valutano l'impatto clinico delle tecnologie, l'AcI-Tipi ha il miglior rapporto costo/efficacia per il suo basso costo e l'elevato livello di accuratezza diagnostica. La Ce incrementale della troponina T + ecocardiografia rispetto alla determinazione seriata o combinata dei marker biochimici è di circa 7,670 dollari per ogni Sca addizionale, mentre la Ce incrementale della successiva tecnologia più efficace - le reti neurali - è di 10,560 dollari. Considerati gli esiti, i risvolti economici e gli effetti sul sistema sanitario di un paziente con mancata diagnosi di Sca, la Ce incrementale per troponina T + ecocardiografia è minima.

Poiché le stime per l'accuratezza diagnostica delle tecnologie nei pazienti con AcI sono basate su dati frammentari, sono state valutate l'accuratezza diagnostica e la Ce rianalizzando i dati relativi ai soli pazienti con lma. La Ce relativa non si modifica in questo sottogruppo, ma ci sono alcune diffe-

La letteratura di riferimento

Considerato l'enorme volume di ricerca primaria prodotta in questo settore, è fondamentale riferirsi ad affidabili prodotti di letteratura secondaria (linee guida, report di technology assessment).

● Nel 1991, il National Heart, Lung, and Blood Institute (Nhlbi) dei National Institutes of Health avvia il National Heart Attack Alert Program (Nhaap) per analizzare le problematiche di diagnosi-trattamento precoci nei pazienti con segni/sintomi riferibili alla presenza di una Sca.

● Nel 1994 viene costituito il Working Group on Evaluation of Technologies for Identifying Acute Cardiac Ischemia in the Emergency Department, al fine di sottoporre a rigorosa valutazione tutte le tecnologie utilizzate per diagnosticare le Sca nei dipartimenti d'emergenza (De). I membri del Working Group erano selezionati sia tra gli esperti nell'area della cardiologia, della medicina d'urgenza, della medicina interna, del

nursing, sia nella metodologia della ricerca clinica e dei servizi sanitari. Il report definitivo viene pubblicato nel gennaio del 1997.

● Successivamente, nell'ambito dell'Evidence-based Practice Program, il report del Nhaap viene aggiornato dall'Agency for Healthcare Research and Quality (Ahrq) che lo ha reso disponibile nel settembre 2000 sotto forma di Evidence-based Technology Assessment Report.

L'obiettivo rimane quello di valutare l'accuratezza diagnostica delle tecnologie utilizzate per la diagnosi di Sca nei dipartimenti di emergenza e il loro impatto clinico in tale contesto. Rispetto al report originale, la revisione dell'Ahrq offre sia una stima quantitativa della performance delle tecnologie diagnostiche e del loro impatto clinico, sia le analisi decisionali e di costo/efficacia per indagare le interazioni tra performance e costi delle tecnologie diagnostiche e gli esiti assistenziali.

renze rilevanti nell'accuratezza della identificazione:

- il protocollo di Goldman miglio-
ra significativamente;
- la determinazione seriata di Ck-
Mb migliora lievemente;
- la combinazione di troponina T
+ ecocardiografia è lievemente
migliore dell'AcI-Tipi per ogni singo-
lo paziente con lma identificato.

Modello "sottogruppo a basso rischio"

Anche in questo sottogruppo, l'AcI-Tipi sembra essere la tecnologia con il miglior rapporto Ce, se vengono inclusi anche gli studi che valutano l'impatto clinico del-

le tecnologie.

La scintigrafia con sestamibi ha la miglior performance diagnostica (identifica 82% dei pazienti con Sca), seguita dall'Ecg da sforzo, che ha un costo praticamente identico. La Ce incrementale tra le due tecnologie è di circa 364 dollari per ogni paziente correttamente identificato, riflettendo la miglior Ce della scintigrafia da sforzo con sestamibi rispetto all'Ecg da sforzo.

La Ce incrementale tra la scintigrafia da sforzo con sestamibi e la Ce del modello incrementale troponina T + ecocardiografia è molto più elevata: 12,757 dollari. Considera-



to che la scintigrafia da esercizio consente l'adeguata identificazione di 37 pazienti addizionali con Sca per 1,000 rispetto alla metodologia incrementale troponina T + ecocardiografia, appare come una tecnologia diagnostica molto Ce.

La valutazione dei dati dell'Ac-Tipi trial mostra una Ce incrementale dello strumento Ac-Tipi raffrontato a troponina T ed ecocardiografia di soli 1,502 dollari per l'appropriata identificazione addizionale di ogni singolo paziente con Sca, un vantaggio realmente marginale se raffrontato al modesto incremento di accuratezza diagnostica.

Considerando l'accuratezza nell'identificare solo i pazienti con Ima, la combinazione di troponina T + ecocardiografia risulta quella caratterizzata dal miglior rapporto Ce. L'Ecg da sforzo e la scintigrafia da sforzo con sestamibi hanno un'eccellente accuratezza diagnostica nei De, ma i costi per queste due tecnologie sono di circa 500 dollari superiori a quelli della troponina T + ecocardiografia.

Raccomandazioni per la ricerca

- La quasi totalità degli studi disponibili valuta l'accuratezza diagnostica delle tecnologie nella diagnosi di Ima. La futura ricerca dovrebbe prendere in considerazione anche i pazienti con Ai.
- Alcune tecnologie - controllo seriato dei marker di necrosi miocardica, nuovi marker (pselectina, proteine di legame degli acidi grassi) - devono ancora essere sottoposte a valutazioni.
- La maggior parte degli studi ha valutato l'applicazione di una singola tecnologia. La combinazione sequenziale di vari test - a esempio panel di marker + Ecg con determinazioni seriate di Ck-Mb - è ancora poco studiata.
- Poiché la buona performance

La classificazione delle evidenze

Lo schema utilizzato per classificare (e graduare) le evidenze disponibili prende in considerazione applicabilità clinica, performance diagnostica, qualità metodologica (validità interna).

Applicabilità. Oltre a raccogliere i dati sulla prevalenza delle Sca, popolazioni e contesto degli studi sono stati raggruppati in 4 categorie, per graduare oggettivamente l'interpretazione dei risultati.

- **Categoria I - Studi che includono tutti i pazienti con presentazione clinica suggestiva di Sca.** Questa è la categoria più ampia.
- **Categoria II - Prevede come criterio d'inclusione solo il dolore toracico.** La maggior parte degli studi presi in considerazione rientrava in questa categoria.
- **Categoria III - Comprende studi che includono pazienti con dolore toracico, ma escludono quelli con caratteristiche cliniche ed Ecg suggestive di Ima.** In questa categoria rientrano numerosi studi, in particolare quelli che prendono in considerazione tecniche di imaging o test da sforzo.
- **Categoria IV - Studi in cui tutti i pazienti erano ospedalizzati, oppure utilizzavano criteri aggiuntivi per arruolare popolazioni estremamente selezionate.**
- **Nei casi in cui erano disponibili i dati per valutare l'accuratezza delle tecnologie, questa è stata stimata attraverso tre metodi complementari per sintetizzare i dati di più studi: valori di sensibilità e specificità, curve Roc, odds ratio cu-**

mulativa. Dal punto di vista metodologico, gli studi inclusi venivano classificati in tre livelli:

- **A (poco suscettibili a bias) - Soddisfacevano i principali criteri di validità degli studi diagnostici: chiara descrizione della popolazione e del contesto; degli standard di riferimento, del test in studio e dei criteri diagnostici; valutazione cieca e indipendente del test in studio e dello standard di riferimento; verifica della diagnosi corretta nella (quasi) totalità dei pazienti con risultati dei test negativi; assenza di significativi errori di report, in grado di determinare sostanziali bias.**
 - **B (suscettibili ad alcuni bias) - Studi che non rispondono in pieno ai criteri del gruppo precedente, ma che hanno bassa probabilità di significativi bias.**
 - **C (molto probabilmente gravati da bias) - Studi con disegno inadeguato che non consente di escludere l'esistenza di bias maggiori. Sono inclusi gli studi nei quali manca una quota rilevante di informazioni o con gravi discrepanze nel riportare le informazioni.**
- Nelle (poche) condizioni in cui venivano riportati i dati sull'impatto clinico delle tecnologie diagnostiche, i livelli di qualità metodologica definiti erano: A (poco suscettibili a bias) - Trials clinici controllati; B (suscettibili ad alcuni bias) - Studi prospettici di coorte; C (molto probabilmente gravati da bias) - Altri disegni o studi delle categorie precedenti con bias consistenti.

diagnostica di un test non si riflette necessariamente nel miglioramento di esiti assistenziali, è necessario studiare l'impatto clinico di tali tecnologie nella popolazione di interesse.

- I soli end-point "hard", come la

mortalità, non appaiono adeguati alla valutazione di tecnologie usate per la corretta identificazione dei pazienti con Sca, considerate le molteplici ricadute cliniche e l'elevato impatto sulla qualità globale della prestazione nei De in



La realizzabilità clinico-assistenziale nel Ssn

Il corretto inquadramento clinico del numero - sempre più rilevante - di pazienti che si rivolgono ai dipartimenti di emergenza con sintomi compatibili con sindromi coronariche acute (Sca), rappresenta una priorità nell'ambito della medicina d'urgenza per le notevoli ricadute sia di ordine clinico, sia economico.

Tuttavia, le informazioni derivate dalla ricerca scientifica riguardanti l'accuratezza diagnostica delle tecnologie disponibili devono essere interpretate alla luce di alcuni fattori.

- La popolazione che si presenta nei dipartimenti di emergenza con sintomatologia compatibile con sindromi coronariche acute è caratterizzata sul piano epidemiologico da una estrema eterogeneità, fattore in grado di condizionare in modo determinante l'utilità di qualunque test diagnostico sul paziente interessato.

- I dati che ad oggi sono disponibili sulla prognosi dei pazienti classificati a bassa probabilità di eventi potrebbero non essere fra loro confrontabili, in quanto volti all'identificazione di condizioni cliniche complementari, ma non necessariamente sovrapponibili.

Infatti, alcuni test forniscono informazioni che integrano la probabilità dell'esistenza di una malattia coronarica con quelle della contemporanea presenza

di una condizione ischemica acuta (a esempio, scintigrafia da sforzo con sestamibi, elettrocardiogramma da sforzo); altre informazioni ottenibili tramite test invece sono mirate alla sola ricerca della sofferenza ischemica acuta (a esempio markers di citonecrosi miocardica, ecocardiografia a riposo).

- L'uso di una sola tecnica diagnostica potrebbe selezionare popolazioni non sovrapponibili negli outcome, pur a fronte della negatività nella ricerca di ischemia acuta. A esempio, il rischio di eventi a breve termine in un paziente con dolore toracico compatibile con ischemia miocardica, nel quale il dosaggio seriato della troponina T risulta nella norma, non è probabilmente il medesimo che si manifesta in presenza o assenza di malattia coronarica documentabile, nel medesimo contesto, con tecnica scintigrafica.

- Anche se assumiamo la piena capacità dei test diagnostici di identificare tra i pazienti con dolore toracico quelli a basso rischio di eventi, i dati della letteratura non consentono di valutare le conseguenze cliniche del ritardato trattamento di pazienti erroneamente identificati come "a bassa probabilità di ischemia".

- La valutazione di Ce di alcune tecniche diagnostiche - scintigrafia da sforzo con sestamibi, ecocardiografia - non è trasferi-

bile nella organizzazione del Servizio sanitario nazionale (Ssn), per l'impossibilità di eseguire tali prestazioni in urgenza e nell'arco delle 24 ore.

- Non è possibile nel contesto del Sistema sanitario nazionale valutare l'impatto di una tecnologia quale i "centri per il dolore toracico", per la limitata diffusione di tali strutture clinico-organizzative e della pressoché totale assenza di dati riferibili alla nostra realtà.

- L'identificazione e l'uso delle tecnologie sanitarie dotate di maggior accuratezza diagnostica e del miglior profilo di Ce non dovrebbero prescindere dalla realizzazione nei dipartimenti di emergenza di un adeguato sistema "a risposta rapida" per i pazienti con sintomi suggestivi per sindrome coronarica acuta. Infatti, il vantaggio potenziale delle tecnologie diagnostiche più efficaci può essere vanificato dall'assenza di una struttura organizzativa dove l'uso delle tecnologie sia parte di un percorso preferenziale globale per i pazienti che si presentano ai dipartimenti di emergenza (ma non diversamente per chi vi accede dal sistema dell'emergenza territoriale) con "possibile" sindrome coronarica acuta che ne consenta l'immediata valutazione clinico-strumentale, l'osservazione-rivalutazione protetta e, se indicato, un trattamento rapido e appropriato.

caso di errata diagnosi.

- La notevole variabilità nella prevalenza di Sca tra i diversi studi è giustificabile solo parzialmente dalle differenze tra le popolazioni di pazienti studiate. Quest'ampia variazione della prevalenza ha un effetto

sconosciuto sulla performance dei vari test e può essere indicativa dell'esistenza di un bias dovuto alla parzialità/incompletezza dei dati riportati. È necessario pertanto conoscere le ragioni dell'eterogeneità nella prevalenza tra diversi studi, che

sembrano apparentemente arruolare popolazioni simili.

- La qualità metodologica e le modalità di sintesi delle evidenze disponibili, oltre a essere molto variabile, è soggetta ad ampi margini di miglioramento.