

Documento Gruppo di Studio Inter-societario dei Biomarcatori cardiaci: necessità e significato

Aldo Clerico

Scuola Superiore Sant'Anna e Fondazione CNR-Regione Toscana "G. Monasterio", Pisa
(per conto del Gruppo di Studio Inter-societario dei Biomarcatori cardiaci ELAS Italia-SIBioC)

In questo numero di Ligandassay è riportato un nuovo documento prodotto dal Gruppo di Studio Inter-societario dei Biomarcatori Cardiaci intitolato: "Valutazione del rischio cardiovascolare in pazienti sottoposti ad intervento di chirurgia extra-cardiaca maggiore: ruolo dei biomarcatori cardio-specifici" [1]. Gli autori di questo documento suggeriscono che la valutazione del rischio cardiovascolare in pazienti sottoposti ad intervento di chirurgia extra-cardiaca maggiore possa essere un problema ancora largamente sottovalutato nella pratica clinica non solo in Italia, ma anche nel mondo.

La chirurgia maggiore comporta l'apertura di una delle principali cavità del corpo (addome, torace e cranio). Dati della letteratura riportano che i pazienti che si sottopongono ad interventi di chirurgia maggiore extra-cardiaca mostrano un aumentato rischio di sviluppare eventi cardiovascolari durante la fase peri-operatoria, anche se il numero di eventi avversi è andato diminuendo in questi ultimi anni [2-4]. In particolare, le linee guida ESC/ESA (*European Society of Cardiology/European Society of Anaesthesiology*) pubblicate nel 2014, riportano che ogni anno nei paesi europei, si possono riscontrare circa 167000 complicanze cardiache che derivano da procedure chirurgiche che non interessano l'apparato cardiovascolare, di cui ben 19000 (cioè l'11,4%) sono associate a pericolo di vita.

Purtroppo la possibilità di predire la comparsa di eventi cardiovascolari avversi è tuttora limitata, nonostante che negli anni siano stati introdotti diversi algoritmi per calcolare il rischio di eventi avversi, principalmente morte e MACE (*Major Adverse Cardiovascular Events*). Questi algoritmi utilizzano sia l'anamnesi clinica, che fattori di rischio (sesso, età, profilo lipidico e concentrazione di creatinina) e anche test cardiaci non invasivi (elettrocardiogramma, ecocardiogramma, stress test) per il calcolo (*score*) del rischio cardiovascolare [5,6]. Per migliorare la valutazione del rischio, è stata, più recentemente, proposta la misura dei biomarcatori cardio-specifici, cioè la misura dei peptidi natriuretici cardiaci (PNC) e delle troponine cardiache (cTnI e cTnT) [3,4,7-9].

Le linee guida, pubblicate nel 2017 a cura della *Canadian Cardiovascular Society*, hanno, infatti, raccomandato la misura dei PNC (peptide natriuretico cerebrale, BNP o frammento N-terminale del proBNP, NT-proBNP) prima dell'intervento chirurgico per migliorare la stima del rischio cardiaco peri-operatorio [9]. Queste raccomandazioni si basavano su evidenze ormai consolidate basate sia su studi clinici, che sui risultati di 6 meta-analisi che hanno valutato l'accuratezza dei PNC nel predire eventi cardiovascolari maggiori dopo chirurgia non cardiaca [9].

In questi ultimi 10 anni, con il progressivo affermarsi nella pratica clinica dei metodi ad alta sensibilità per la misura delle due troponine (metodi hs-cTnI e hs-cTnT), sempre più frequentemente il riscontro di valori elevati di hs-cTnI e hs-cTnT è stato associato ad un maggior rischio di MACE a breve e lungo termine in pazienti sottoposti ad interventi chirurgici non cardiaci [10-13]. In particolare, in due studi retrospettivi, l'incidenza di infarto del miocardio durante intervento di chirurgia maggiore non cardiaca (MINS) è stata del 9% in uno studio spagnolo in cui si è misurata la hs-cTnI [14] e del 3,5% in un altro studio statunitense in cui si è misurata la hs-cTnT [15]. Altri 4 studi [16-19] hanno, invece, stimato l'associazione tra hs-cTnT e rischio cardiovascolare peri-operatorio. Nonostante le grandi differenze in termini di disegno sperimentale, numero di pazienti arruolati, tipo di chirurgia non cardiaca ed esiti, il tasso di mortalità era chiaramente più elevato nei pazienti con MINS (valutata con metodi hs-cTn) rispetto a quelli senza MINS [13,16-18].

Nonostante, queste evidenze, che hanno dimostrato come la misura delle hs-cTnI e hs-cTnT, sia molto importante per valutare il rischio di MACE e, in particolare di MINS, nei pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia maggiore, al momento non sono state emesse raccomandazioni specifiche da parte di linee guida interazionali sull'utilizzo della misura delle hs-cTn nel periodo peri-operatorio. Per questo motivo, il Gruppo di Studio Inter-societario dei Biomarcatori Cardiaci ha preparato un documento con lo scopo di stimolare l'attenzione sia dei clinici, ma soprattutto delle Società Scientifiche interessate, su questo importante problema.

Dapprima, questo Documento Inter-societario riassume in dettaglio il valore clinico della determinazione nel periodo pre-operatorio e i cambiamenti in fase peri-operatoria delle concentrazioni dei biomarcatori cardiaci specifici, come anche il loro ruolo che risulta essenziale nel predire gli esiti avversi nei pazienti che si sottopongono a chirurgia maggiore (non cardiaca), prendendo in considerazione le numerose evidenze riportate nella più recente letteratura. Queste evidenze suggeriscono anche delle indicazioni che potrebbero essere adottate nella pratica clinica come raccomandazioni da utilizzare nella valutazione dei pazienti a più alto rischio di eventi cardiovascolari maggiori in corso di interventi chirurgici non cardiaci.

In particolare, gli autori ritengono che la misura di BNP/NT-proBNP e hs-cTn debba essere effettuata in tutti i pazienti durante la valutazione clinica pre-operatoria, soprattutto nel caso di interventi chirurgici a rischio intermedio o alto, o in pazienti di età >65 anni e/o ad alto

rischio di MACE a causa di co-morbidità. Infatti, solo la misura dei biomarcatori cardio-specifici, durante il periodo pre-operatorio, permette di valutare accuratamente le variazioni dei livelli circolanti dei biomarcatori cardio-specifici che possono essere strettamente collegate con alterazioni sulla funzione cardiaca (aumento di BNP/NT-proBNP) ed eventuali danni miocardici (aumento di hs-cTn) derivanti dall'effetto stressante dell'intervento chirurgico.

Tuttavia, gli autori osservano che rimangono ancora diverse questioni da affrontare in studi clinici dedicati, in particolare:

- a) ottimizzare la gestione dei pazienti con una concentrazione elevata dei biomarcatori cardiaci specifici prima dell'intervento chirurgico;
- b) dimostrare che una strategia basata sulla misura dei biomarcatori di fatto migliora l'esito clinico del paziente e ha un rapporto costo/efficacia positivo.

BIBLIOGRAFIA

1. Clerico A, Zaninotto M, Aimo A, et al. Valutazione del rischio cardiovascolare in pazienti sottoposti ad intervento di chirurgia extra-cardiaca maggiore: ruolo dei biomarcatori cardio-specifici. *Ligandassay* 2021;26:336-49
2. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, et al. 2014 ESC/ESA guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J* 2014;35:2383-431
3. Karakas M, Koenig W. Improved peri-operative risk stratification in non-cardiac surgery: going beyond established clinical scores. *Eur Heart J* 2013;34:796-8
4. Clerico A, Emdin M, Passino C. Cardiac biomarkers and risk assessment in patients undergoing major non-cardiac surgery: time to revise the guidelines? *Clin Chem Lab Med* 2014;52:959-63
5. Kalesan B, Nicewarner H, Intwala S, et al. Pre-operative stress testing in the evaluation of patients undergoing non-cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2019;14:e0219145
6. Cao D, Chandiramani R, Capodanno D, et al. Non-cardiac surgery in patients with coronary artery disease: risk evaluation and periprocedural management. *Nat Rev Cardiol* 2021;18:37-57.
7. Struthers A, Lang C. The potential to improve primary prevention in the future by using BNP/N-BNP as an indicator of silent 'pancardiac' target organ damage: BNP/N-BNP could become for the heart what microalbuminuria is for the kidney. *Eur Heart J* 2007;28:1678-82
8. Clerico A, Emdin M, Passino C. Cardiac biomarkers and risk assessment in patients undergoing major non-cardiac surgery: time to revise the guidelines? *Clin Chem Lab Med* 2014;52:959-63
9. 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
10. Ackland GL, Abbott TEF, Jones TF, et al. VISION-UK Investigators. Early elevation in plasma high-sensitivity troponin T and morbidity after elective noncardiac surgery: prospective multicentre observational cohort study. *Br J Anaesth* 2020;124:535-43
11. Borg Caruana C, Jackson SM, Ngyuen Khuong J, et al. Systematic review and meta-analysis of postoperative troponin as a predictor of mortality and major adverse cardiac events after vascular surgery. *J Vasc Surgery* 2020;72:1132-43
12. Lowe MJ, Lighfoot NJ. The prognostic implication of perioperative cardiac enzyme elevation in patients with fractured neck of femur: A systematic review and meta-analysis. *Injury* 2020;51:164-73
13. Costa MCDBG, Furtado MV, Borges FK, et al. Perioperative troponin screening identifies patients at higher risk for major cardiovascular events in noncardiac surgery. *Curr Probl Cardiol* 2021;46:1000429
14. Serrano AB, Gomez-Rojo M, Ureta E, et al. Preoperative clinical model to predict myocardial injury after non-cardiac surgery: a retrospective analysis from the MANAGE cohort in a Spanish hospital. *BMJ open* 2021;11:e045052
15. Turan A, Cohen B, Rivas E, et al. Association between postoperative haemoglobin and myocardial injury after noncardiac surgery: a retrospective cohort analysis. *Br J Anaesthesiol* 2021;126:94-10
16. Górka J, Polok K, Fronczek J, et al. Myocardial injury is more common than deep venous thrombosis after vascular surgery and is associated with a high one year mortality risk. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2018;56:264-70
17. Ackland GL, Abbott TEF, Jones TF, et al. VISION-UK Investigators. Early elevation in plasma high-sensitivity troponin T and morbidity after elective noncardiac surgery: prospective multicentre observational cohort study. *Br J Anaesth* 2020;124:535-43
18. Costa MCDBG, Furtado MV, Borges FK, et al. Perioperative troponin screening identifies patients at higher risk for major cardiovascular events in noncardiac surgery. *Curr Probl Cardiol* 2021;46:1000429
19. Moon YJ, Kwon HM, Jung KW, et al. Preoperative high-sensitivity troponin I and B-type natriuretic peptide, alone and in combination, for risk stratification of mortality after liver transplantation. *Korean J Anesthesiol* 2021;74:242-53
20. Kler A, Dave M, Blatatzis M, et al. Elevation of high-sensitive Troponin T predicts mortality after open pancreaticoduodenectomy. *World J Surg* 2021;45:1913-0

Per corrispondenza:

Prof. Aldo Clerico
Scuola Superiore Sant'Anna e
Fondazione CNR – Regione Toscana “G. Monasterio”,
Via Trieste, 41
56126 – Pisa
Tel.: 349 3334628
E-mail: aldoclerico1948@gmail.com