

## Un nuovo marcatore per la diagnosi di infarto miocardico acuto

Raskovalova T, Twerenbold R, Collinson PO et al  
*Diagnostic accuracy of combined cardiac troponin and copeptin assessment for early rule-out of myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis*

Eur Heart J Acute Cardiovasc Care 2014, 3: 18-27

Le ultime raccomandazioni internazionali\* hanno attribuito un'importanza sempre maggiore per la definizione di infarto miocardico acuto al riscontro di un aumento della troponina sierica al di sopra del 99° percentile rispetto alla popolazione normale di riferimento, con andamento temporale a curva (iniziale rialzo e poi riduzione). Per l'importanza sempre più rilevante di questo marcatore biochimico di necrosi miocardica studi recenti hanno portato all'individuazione di diversi tipi di troponina (inizialmente T e I) ed ancor più recentemente alla validazione in ambito diagnostico della troponina ultrasensibile (HS), che ha rappresentato un deciso avanzamento nell'ambito di una maggiore sensibilità per la diagnosi di infarto miocardico (a scapito di una minore specificità, percentuale più elevata di falsi positivi) e soprattutto di

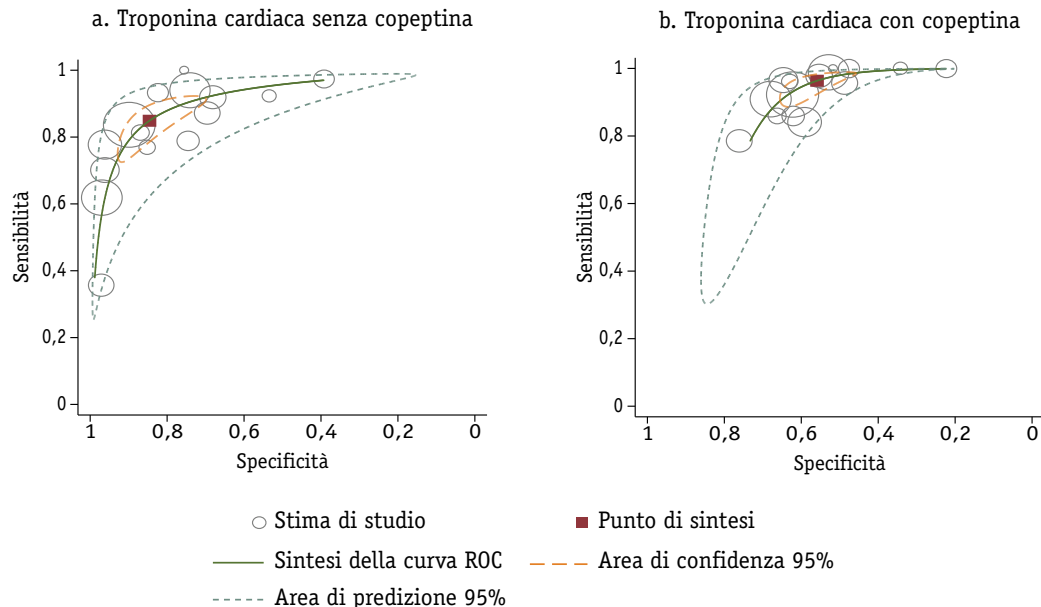
una più precoce elevazione in caso di necrosi miocardica.

Proprio a causa di un ritardato rilascio nel torrente ematico di questo importante marcatore, con una finestra che prevede un cosiddetto "periodo cieco per la troponina" di alcune ore, l'atteggiamento ora universalmente approvato è quello di effettuare prelievi successivi per il dosaggio del marcatore in caso di dolore toracico dopo 3, 6 ed eventualmente 9 ore dalla prima determinazione.

Principalmente con lo scopo di poter effettuare una diagnosi più precisa e più precoce possibile dell'infarto miocardico, in grado sia di poter escludere più rapidamente la patologia – e dimettere precocemente dai reparti di emergenza i non affetti – sia di impostare la terapia in modo più veloce nei pazienti con infarto miocardico, là dove il tempo è tessuto miocardico salvato (grande importanza della precocità della terapia di rivascolarizzazione coronarica), gli studi recenti si sono rivolti oltre l'individuazione delle troponine HS anche alla ricerca di altri marcatori rapidi di necrosi miocardica.

In questo campo la ricerca avrebbe evidenziato la copeptina come marcatore ideale. Questa costituisce la parte C-terminale della pro-vasopressina, derivante dalla vasopressina, ormone neuroipofisario, che ha evidenziato una significativa elevazione dei suoi livelli circolatori in

*Sintesi della curva ROC per la valutazione della troponina cardiaca con e senza copeptina per la rapida esclusione diagnostica di infarto miocardico acuto (15 studi). Le aree sotto la curva per la valutazione della troponina senza e con copeptina sono 0,91 (IC95% da 0,89 a 0,94) e 0,80 (IC95% da 0,76 a 0,83) rispettivamente*



caso di scompenso cardiaco acuto, ictus, trauma cranico e shock settico o emorragico (elementi da tenere in considerazione per un'eventuale diagnosi differenziale), ma soprattutto in caso di infarto miocardico acuto in misura significativa nelle prime 4 ore dall'insorgenza dei sintomi (là dove si ritiene che il picco della troponina è raggiunto intorno alla dodicesima ora). Negli ultimi anni alcuni studi sono stati pubblicati per dimostrare l'importanza dell'utilizzo della copeptina nella diagnosi di infarto miocardico da sola e soprattutto in associazione alla troponina per migliorare la sensibilità e la precocità del procedimento diagnostico. Un'interessante revisione sistematica della letteratura con una metanalisi di questi diversi studi, iniziata dall'analisi di 168 record e giunta all'arruolamento di 15 studi internazionali con un totale di 9074 pazienti, è stata recentemente pubblicata sull'*European Heart Journal*. L'aggiunta del dosaggio della copeptina alla troponina ha comportato un aumento statisticamente significativo della sensibilità nella diagnosi di infarto miocardico acuto (da 87% a 96%), anche quando associata alla troponina HS (sensibilità da 96% a 100%), con una prevedibile riduzione della specificità (da 84% a 56%), mentre l'utilizzo della sola determinazione della copeptina, senza troponina, si ritiene abbia sensibilità e specificità sufficienti per la diagnosi della patologia come test singolo.

Per quanto riguarda la precocità della diagnosi, già migliorata con l'utilizzo delle troponine HS (che comunque comportano sempre la necessità dei successivi dosaggi seriali nell'attuale pratica clinica, soprattutto per chi si presenta precocemente al dipartimento di emergenza) è stato valutato che l'utilizzo combinato, pur considerando che i tempi laboratoristici per la disponibilità dei risultati variano tra 20 e 60 minuti, può comportare soprattutto una più precoce esclusione della diagnosi di infarto miocardico, consentendo una più rapida dimissione dei pazienti a basso rischio e la non necessità di ulteriore valutazione ed accertamenti clinici, al limite nel caso di utilizzo di troponina HS anche con la sola misurazione al momento della presentazione in emergenza. ■ CA

## Terapia dell'HIV, un farmaco 'made in Italy' protagonista negli USA

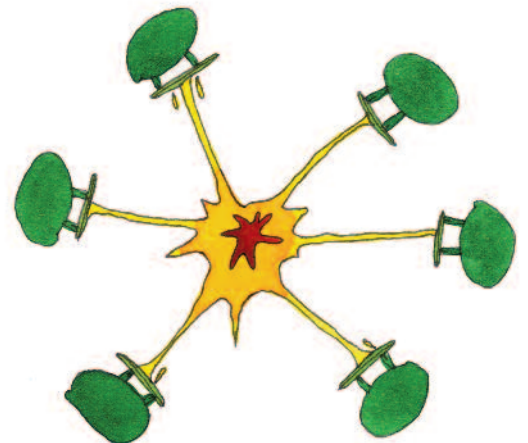
Landovitz RJ, Ribaldo HJ, Ojotokun I et al  
*Efficacy and tolerability of atazanavir, raltegravir, or darunavir with FTC/tenofovir: ACTG 5257*  
 CROI 2014, abstract n. 85

**I**n occasione della 'XXI Conferenza sui Retrovirus e le Infezioni Opportunistiche' svoltasi a Boston dal 3 al 6 marzo 2014 sono stati presentati i risultati dello studio ACTG 5257.

Lo studio ha messo per la prima volta a confronto raltegravir con atazanavir e darunavir, fino ad oggi riferimento dei regimi di terapia a base di inibitori della proteasi, dimostrando un più alto livello di controllo virologico di raltegravir e la sua superiorità rispetto ai due inibitori della proteasi nell'endpoint combinato relativo al tempo al fallimento virologico e al tempo all'interruzione del trattamento per tollerabilità.

L'ACTG è il gruppo statunitense che, dal 1986, si dedica al disegno e all'effettuazione di studi clinici indipendenti, sotto il controllo e la guida del National Institutes of Health. Questi studi, di norma molto ben condotti e ben valutati, rappresentano spesso lo standard di valutazione per le linee guida di diversi Paesi.

Nello studio ACTG 5257 sono stati arruolati 1809 pazienti mai trattati in precedenza con una terapia antiretrovirale, seguiti per un periodo di 96 settimane e suddivisi in tre gruppi di trattamento di circa 600 pazienti ciascuno. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere raltegravir 400 mg due volte al giorno, atazanavir 300 mg più ritonavir 100 mg una volta al giorno, o da-



\*Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012; 33: 2551-2567.

runavir 800 mg più ritonavir 100 mg una volta al giorno. Tutti i pazienti nello studio hanno ricevuto emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (FTC/TDF) 200/300 mg una volta al giorno.

L'obiettivo primario era quello di dimostrare l'equivalenza dei regimi per quanto riguarda l'efficacia virologica e la tollerabilità nell'arco delle 96 settimane.

L'endpoint virologico era rappresentato dal tempo al fallimento virologico (VF), definito come il tempo dall'ingresso nello studio e alla comparsa di una carica virale confermata superiore a 1000 copie/mL (dopo la settimana 16 e prima della 24), o superiore a 200 copie/mL (in corrispondenza o dopo la settimana 24). L'endpoint di tollerabilità era il tempo all'interruzione del trattamento per tollerabilità (TF) definita come il tempo dall'ingresso nello studio alla sospensione della terapia per problemi di tossicità.

Tassi elevati ed equivalenti di controllo virologico sono stati raggiunti per tutti i regimi. Il 94% dei pazienti trattati con raltegravir aveva raggiunto alla 96ma settimana una replicazione virale minore o uguale a 50 ( $\leq 50$  copie per mL) contro l'88% di atazanavir e l'89% di darunavir. Nell'endpoint composito del tempo al primo fallimento sia virologico sia di tollerabilità raltegravir è risultato superiore del 15% rispetto ad atazanavir e del 7,5% rispetto a darunavir, mentre quest'ultimo è risultato superiore del 7,6% rispetto ad atazanavir.

Un aspetto interessante di questo studio è che ha utilizzato un farmaco già in commercio e si è basato su una selezione meno rigorosa dei pazienti, il cui profilo è più vicino a quello che si incontra ogni giorno nella pratica clinica. L'elevato numero di pazienti naive con infezione da HIV arruolati (poco più di 1800) è raro a vedersi e garantisce, insieme all'adeguato disegno sperimentale, maggiori probabilità che i risultati ottenuti siano veritieri e aderenti alla realtà.

Sono in corso numerose subanalisi, finalizzate a valutare l'impatto dei tre farmaci su specifici e dettagliati parametri clinici, importanti nella gestione del paziente HIV positivo in terapia antiretrovirale, come la valutazione del rischio cardiovascolare e dei marcatori dell'infiammazione. ■ ML

Incidenza cumulativa del fallimento virologico (a), di quello della tollerabilità (b) e del rapporto tra fallimento virologico e della tollerabilità (c)

