

# Ruolo dei biomarcatori per la stratificazione prognostica e la personalizzazione del follow-up nel paziente con scompenso cardiaco

Nadia Aspromonte<sup>1</sup>, Giuseppe Di Tano<sup>2</sup>, Roberto Latini<sup>3</sup>, Serge Masson<sup>3</sup>, Roberto Valle<sup>4</sup>, Michele Emdin<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento Cardiovascolare, Ospedale San Filippo Neri, Roma, <sup>2</sup>U.O. di Cardiologia, Azienda Istituti Ospitalieri, Cremona, <sup>3</sup>Dipartimento di Ricerca Cardiovascolare, Istituto Mario Negri, Milano, <sup>4</sup>U.O.C. di Cardiologia, Ospedale Civile, Chioggia (VE), <sup>5</sup>U.O.C. di Medicina Cardiovascolare, Fondazione Gabriele Monasterio CNR-Regione Toscana, Pisa

**Key words:**  
Biomarkers;  
Guided therapy;  
Natriuretic peptides;  
Risk stratification;  
Troponins.

Recent advances in the understanding of the pathophysiology of heart failure have made available among novel diagnostic tools an increasing number of biohumoral markers. In the setting of chronic heart failure, natriuretic peptides and troponins have been proposed for routine clinical use to evaluate functional severity of cardiac damage, for prognostic stratification across the whole spectrum of disease evolution, to assess treatment effectiveness, and to guide therapy. We discuss their clinical significance and role in a tailored strategy for patient follow-up.

(G Ital Cardiol 2010; 11 (5 Suppl 2): 175-235)

© 2010 AIM Publishing Srl

Per la corrispondenza:

Dr.ssa Nadia Aspromonte

Dipartimento  
Cardiovascolare  
Ospedale San Filippo Neri  
Via G. Martinotti, 20  
00135 Roma  
E-mail:  
naspromonte@yahoo.it

L'armamentario diagnostico in tema di scompenso si è recentemente arricchito di numerosi strumenti in grado di quantificare i fenomeni fisiopatologici alla base della fenomenologia clinica, biomarcatori che possono oggettivamente misurare e valutare un processo normale o patologico od anche una risposta farmacologica ad un intervento terapeutico. Essi possono essere suddivisi in biomarcatori molecolari o di laboratorio, biomarcatori funzionali se correlati ad analisi del segnale, imaging o test funzionali, biomarcatori genetici. Dal punto di vista invece del significato clinico un biomarcatore può assurgere al ruolo di fattore di rischio, marcatore di *screening*, indice diagnostico, *staging index*, indice prognostico, indice di risposta alla terapia<sup>1,2</sup>. Infine, da un punto di vista più strettamente fisiopatologico, i diversi biomarcatori potranno indicare stress cardiomiocitario, attivazione neuroormonale, danno cardiomiocitario, attivazione flogistica, rimodellamento ventricolare<sup>3</sup>. Tra i numerosi biomarcatori proposti in letteratura e riassunti nella Tabella 1<sup>2</sup>, prenderemo in considerazione i peptidi natriuretici (PN), espressione della funzione endocrina cardiaca e biomarcatori dello stress sul cardiomiocita e tra i biomarcatori neuroormonali, quelli del sistema adrenergico e del sistema renina-angiotensina, i marcatori di infiammazione, di danno cardiomiocitario (oggetto di trattazione successiva a questo paragrafo), di rimodellamento ventricolare, anche se altri test in particolare di stress ossidativo, genetici e indicatori di comorbilità assumono crescente inte-

resse e significato per la valutazione del fenotipo individuale.

## Biomarcatori di stress cardiomiocitario

La "storia molecolare" dei PN cardiaci comincia nel 1981 con l'isolamento dal tessuto atriale di un peptide con attività natriuretica nonché miorellassante, chiamato PN atriale (*atrial natriuretic peptide*, ANP), prosegue nel 1988 con l'isolamento dal tessuto ventricolare del PN cerebrale (*brain natriuretic peptide*, BNP) e si arricchisce in seguito dei PN di tipo C, D e V, nonché di un peptide renale denominato urodilatina. Lo stimolo trascrizionale principale per la sintesi dei PN di tipo B in particolare è rappresentato dallo stress parietale in presenza di sovraccarico volumetrico e/o pressorio in stretta correlazione con la dimensione della camera ventricolare sinistra e la pressione telediastolica<sup>3</sup>. Altri stimoli riconosciuti risultano il danno ischemico, l'endotelina-1, l'angiotensina II e l'interleuchina-1. Gli effetti biologici riconosciuti ai PN cardiaci includono principalmente vasodilatazione, diuresi e natriuresi. Inoltre essi possono determinare *downregulation* del sistema renina-angiotensina-aldosterone, manifestare proprietà antifibrotiche sul muscolo cardiaco, nonché esercitare effetto lusitropo positivo<sup>3</sup>. Dal punto di vista clinico le applicazioni principali dei peptidi di tipo B sono rappresentate da<sup>4,5</sup>:

- esclusione della diagnosi di scompenso car-

#### Punti chiave

- Fra i numerosi biomarcatori che hanno dimostrato un significato clinico nello scompenso cardiaco (SC) come indici delle alterazioni fisiopatologiche tipiche della sindrome, i peptidi natriuretici (PN) hanno assunto un ruolo clinico di primo piano.
- Nel paziente con SC cronico i PN forniscono preziose informazioni, oltre che per la diagnosi di riacutizzazione, per la valutazione di gravità in fase acuta, come indicatore prognostico e di stabilità e guida al trattamento durante il follow-up.
- I livelli di PN durante un episodio di SC acuto sono fortemente predittivi sia di mortalità intraospedaliera che di decesso e riospedalizzazione a distanza.
- La riduzione dei livelli di PN durante il ricovero per SC acuto è correlata con la prognosi a breve-medio termine, ma non è ancora definito se sia più utile una variazione rispetto ai livelli di ingresso o il raggiungimento di un valore soglia alla dimissione.
- Ancora controverso è l'impatto della terapia guidata dal peptide natriuretico cerebrale (BNP), in grado di consentire una riduzione dei livelli circolanti di BNP ed una inibizione più marcata del sistema renina-angiotensina, sul rischio di morte/ospedalizzazione nel paziente con SC cronico.

diaco (SC) acuto nel paziente che presenti il sintomo dispnea grazie all'elevato potere predittivo negativo<sup>6-8</sup>;

- possibile strumento di *screening* in pazienti asintomatici;
- stratificazione del rischio in tutto lo spettro dello scompenso clinico in stadio C-D;
- predizione delle modificazioni ecocardiografiche nel corso della storia clinica del paziente;
- predizione prognostica anche in pazienti con funzione ventricolare lievemente ridotta;
- guida della terapia.

Altri biomarcatori di stress cardiomiocitario, non ancora entrati nell'impiego clinico corrente, sono l'adrenomedullina (peptide di 52 aminoacidi sintetizzato in vari organi tra cui cuore, surrene, polmoni e reni, potente vasodilatatore, con effetti inotropi e natriuretici; i suoi livelli correlano con presenza e gravità dello SC) e l'ST2 (membro della famiglia di recettori per l'interleuchina-1 che ha come ligando endogeno l'interleuchina-33, rilasciata a seguito dello stress miocitario e i cui livelli correlano con severità clinica e prognosi)<sup>2,3</sup>.

#### Altri marcatori neuroormonali

L'iperattivazione del sistema adrenergico rappresenta uno dei meccanismi più importanti e precoci di risposta ad una diminuita *performance* cardiaca con concomitante decremento del tono parasimpatico-vagale. Per la prima volta all'inizio degli anni '60 fu riportata una correlazione tra classi NYHA e livelli plasmatici di noradrenalina. Nel 1984 Cohn et al.<sup>9</sup> dimostrarono come la noradrenalina plasmatica fosse un predittore indipendente di mortalità. Pochi studi hanno evidenziato il ruolo dell'attività reninica plasmatica in popolazioni di pazienti in stadio C, anche sotto

trattamento ottimale, seppure questo ambito sia di estremo interesse anche in relazione alla disponibilità di nuovi farmaci antagonisti del sistema renina-angiotensina-aldosterone.

#### Infiammazione e scompenso cardiaco

Negli ultimi 30 anni si sono accumulate molte evidenze sul ruolo dell'attivazione della risposta infiammatoria nella patogenesi di differenti tipi di cardiopatia, tra cui lo SC. Un primo lavoro di Levine et al.<sup>10</sup> indicò in modo chiaro che nel paziente con SC grave i livelli circolanti di fattore di necrosi tumorale (*tumor necrosis factor*, TNF) erano molto elevati rispetto alla norma. A questo lavoro sono seguiti innumerevoli studi che concordemente hanno mostrato un'attivazione dell'infiammazione a vari livelli nei pazienti con SC. Ulteriore sostegno all'eziologia infiammatoria della SC è venuto dalla dimostrazione che le citochine infiammatorie possono essere prodotte anche dai cardiomiociti, a seguito di stimoli ischemici o meccanici. Non solo le citochine<sup>11</sup> ma anche la risposta immunitaria innata, rappresentata da recettori *Toll-like*, pentraxine, come la proteina C-reattiva e la pentraxina 3<sup>12</sup>, è stata trovata anormale nel paziente scompensato. Nel complesso queste evidenze suggeriscono che nello SC esiste una condizione di alterata attivazione non solo infiammatoria, ma anche immunitaria.

Le citochine hanno effetti opposti a livello cardiaco e i loro livelli circolanti sono modulati da vari fattori che le rendono marcatori poco affidabili, tanto da non essere usate routinariamente per monitorare il paziente con SC. Nonostante le evidenze sul valore prognostico di diversi marcatori circolanti di infiammazione, in particolare proteina C-reattiva, pentraxina 3, TNF, interleuchina-1 e interleuchina-6, i risultati di tutti i trial condotti con differenti composti allo scopo di ridurre i marcatori di infiammazione sono stati finora inaspettatamente negativi. L'estesa area rappresentata dall'infiammazione e dalle malattie cardiovascolari non è certo facile da esplorare, per questo anche l'infiammazione come bersaglio terapeutico nella SC è una via che può darci ancora risultati positivi<sup>13</sup>.

#### Biomarcatori di rimodellamento ventricolare

Il rimodellamento ventricolare con modificazione di forma, dimensione e funzione del cuore inizialmente in termini di ipertrofia compensatoria si rivela maladattativo conducendo ad ipertrofia decompensata, disfunzione contrattile ed, infine, SC. Tale fenomeno di rimodellamento prefigura l'ipertrofia miocitaria, la proliferazione dei fibroblasti, l'alterazione dell'espressione e della distribuzione sia delle componenti intracellulari che delle più importanti proteine strutturali della matrice extracellulare<sup>3</sup>. In condizioni normali si ha una perfetta omeostasi nell'azione di metalloproteinasi della matrice (MMP) (enzimi proteolitici che degradano il collagene fibrillare) e dei loro inibitori tissutali. Il passaggio da un'ipertrofia compensatoria ad una dilatazione francamente patologica, è uno dei momenti più importanti nella storia naturale dello SC. La distruzione diretta della matrice extracellulare da parte del-

**Tabella 1.** Biomarcatori studiati nello scompenso cardiaco.

Substrato fisiopatologico e marcatori	Significato clinico
<i>Neurormoni</i>	
Peptidi natriuretici (ANP, BNP, CNP e peptidi correlati)	(1,2,3,4,5,6)
Marcatori di attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone	(5)
Catecolamine	(5)
Endoteline	(5)
Cromogranina A e B	(3)
Arginina vasopressina e copeptina	(5)
Adrenomedullina	(5)
Cortisolo	(5)
Leptina	(5)
Adiponectina	(1,5)
Resistina	(5)
<i>Marcatori di danno cardiaco (necrosi e apoptosi)</i>	
Troponina cardiaca (cTnI e cTnT)	(1,2,4,5)
Proteina legante gli acidi grassi cardiaci (H-FABP)	(5)
Fas (APO-1)	(5)
<i>Marcatori di rimodellamento della matrice, disfunzione endoteliale ed infiammazione</i>	
Metalloproteinasi della matrice e inibitori tissutali delle metalloproteinasi	(4,5)
Propeptidi del collagene	(5)
Propeptide del collagene di tipo I e tipo III	(5)
Molecole di adesione (ICAM, P-selectina)	(5)
Proteina C-reattiva	(1,4,5)
Citochine e recettori correlati (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-18, TNF- $\alpha$ , osteoprotegerina, ST2, GDF-15)	(1,4,5)
Osteopontina	(5)
Galectina 3	(5)
Pentraxina 3	(5)
<i>Marcatori di stress ossidativo</i>	
Lipoproteine a bassa densità ossidate	(5)
Mieloperossidasi	(5)
Bioperine urinarie	(5)
Isoprostani	(5)
Malondialdeide plasmatica	(3)
Acido urico sierico	(5)
Gamma-glutamilttransferasi	(5)
<i>Marcatori ormonali e altri marcatori di cachessia</i>	
Alterazioni dell'asse adreno-ipofisario	(4,5)
Triiodotironina	(4,5)
IGF-1 e GH	(5)
Colesterolo	(4,5)
<i>Test genetici</i>	
Analisi genetica delle cardiomiopatie (forme monogeniche e non monogeniche di cardiomiopia dilatativa)	(1)
Determinanti genetici di risposta ai farmaci (ACE-inibitori e betabloccanti) (inserzione/delezione dell'ACE – ACEII/DD-); Arg389Gly recettore beta-1 adrenergico; Ser49Gly recettore beta-1 adrenergico; Gln27Glu recettore beta-2 adrenergico; citocromo P450 2D6 (CYP2D6)	(6)
<i>Comorbilità</i>	
Emoglobina	(5)
Creatinina e stima della velocità di filtrazione glomerulare	(5)

I biomarcatori sono identificati (numeri fra parentesi) in accordo con la classificazione proposta nella Tabella: 1, come fattore di rischio (*antecedent index*); 2, come marcatore di screening (*screening index*); 3, come indice diagnostico (*diagnostic index*); 4, come indicatore di classificazione (*staging index*); 5, come indice prognostico (*prognostic index*); 6, come indice di monitoraggio terapeutico (*therapeutic monitoring index*).

ACE = enzima di conversione dell'angiotensina; ANP = peptide natriuretico atriale; BNP = peptide natriuretico cerebrale; CNP = peptide natriuretico di tipo C; cTnI = troponina I; cTnT = troponina T; GDF-15 = fattore di crescita e differenziazione 15; GH = ormone della crescita; ICAM = molecola di adesione intercellulare; IGF-1 = fattore di crescita simil-insulinico; IL = interleuchina; TNF- $\alpha$  = fattore di necrosi tumorale- $\alpha$ .

Da Emdin et al.<sup>2</sup>, modificata.

le MMP è correlata con la dilatazione ventricolare e con la conseguente disfunzione; inoltre ne segue parallelamente il decorso temporale. Livelli aumentati di MMP-2, MMP-8 e MMP-9 sono stati riscontrati in pazienti con cardiomiopia dilatativa. MMP-8 e MMP-9 possono essere sintetizzate

da cellule infiammatorie sotto lo stimolo di citochine come il TNF- $\alpha$ , giustificando le possibili speculazioni circa le interazioni tra tali due sistemi. Nel Framingham Heart Study, in pazienti sani fu dimostrato come aumentati livelli plasmatici di MMP-9 fossero associati ad un rischio raddoppiato di

rimodellamento patologico<sup>14</sup>. Misurazioni plasmatiche delle MMP e dei loro inibitori tissutali sono state realizzate in larghe coorti di pazienti a rischio di malattia, nonché con SC conclamato, mostrandosi predittori indipendenti anche dal punto di vista prognostico<sup>15</sup>. Ciccoira et al.<sup>16</sup> hanno evidenziato il potere prognostico indipendente del pro-collagene di tipo III plasmatico in pazienti con SC.

## Uso dei biomarcatori nella stratificazione della prognosi

### Peptidi natriuretici

L'origine esclusivamente cardiaca dei PN (da miociti ventricolari e atriali) e la natura dello stimolo fisiologico (stiramento del cardiomiocita in seguito a sovraccarico di pressione o volume delle cavità cardiache) ne fanno dei marcatori prognostici unici e molto forti nello SC acuto e cronico<sup>3</sup>. Concettualmente il livello misurato al ricovero per SC acuto esprime lo stato di congestione (*wet BNP*). Alla stabilizzazione il valore ottenuto correla con la cardiopatia di base e con la storia di malattia (*dry BNP*) (Figura 1)<sup>17</sup>. Uno stato di resistenza ai PN si instaura nello SC cronico, con esaurimento progressivo del rilascio dell'ormone attivo (in compenso, circolano livelli elevati di precursori peptidici e frammenti apparentati, con attività spesso sconosciuta) e una diminuzione del suo effetto biologico a livello renale, con conseguente ritenzione di acqua e sodio.

La determinazione dei livelli circolanti dei PN è semplice e relativamente economica, e consente di disporre di informazioni prognostiche robuste ed indipendenti in molti ambiti clinici. In particolare nel paziente con SC cronico i PN forniscono preziose informazioni, oltre che per la diagnosi di riacutizzazione, per la valutazione di gravità in fase acuta, come indicatore prognostico e di stabilità e guida al trattamento durante il follow-up.

Durante un episodio acuto di SC la concentrazione ematica dei PN aumenta proporzionalmente con la severità dei sintomi, del grado di disfunzione ventricolare sisto-

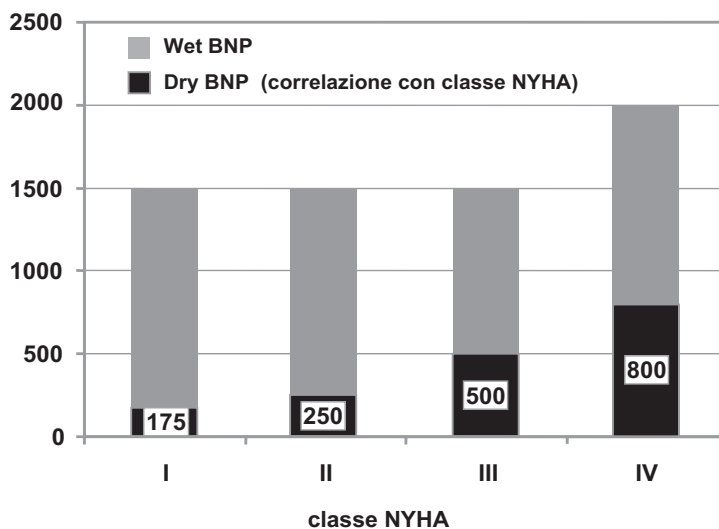
lica, diastolica e destra, della gravità di valvulopatie ed esprime indirettamente lo stato di congestione sistemica e di riempimento ventricolare. In un paziente con SC cronico con sintomi suggestivi di riacutizzazione, anche valori al di sotto del *cut-off* diagnostico, nella cosiddetta area grigia (Tabella 2)<sup>18</sup>, sono indicativi di SC lieve-moderato in circa il 75% dei casi dubbi. Le condizioni cliniche che inducono aumento dei valori di PN senza associarsi direttamente a SC sono elencate nella Tabella 3<sup>19</sup>. Come per la troponina, l'aumento dei PN in tali contesti non dovrebbe essere considerato come un "falso positivo", in quanto rappresenta comunque un indice di gravità. Anche per i PN, come per altri dati strumentali, la conoscenza di un valore "basale", in condizioni di stabilità ed euvoemia, nel paziente con SC cronico, fornisce informazioni estremamente utili nell'interpretazione corretta dei valori dosati in acuto. Infatti non è infrequente rilevare in un paziente con SC cronico avanzato livelli elevati, senza che questi si associno, al momento della visita in Pronto Soccorso, ad una reale nuova acuta instabilizzazione; d'altra parte un aumento >50% del valore in condizioni di stabilità indurrà ad interpretare i sintomi con elevata probabilità come conseguenti ad una riacutizzazione di SC.

I livelli di PN durante l'evento acuto sono fortemente predittivi di eventi sia intraospedalieri (morte) che a di-

**Tabella 2.** Valori di cut-off per il peptide natriuretico cerebrale (BNP) e per la porzione N-terminale del proBNP (NT-proBNP) nella diagnosi di scompenso cardiaco acuto.

	Improbabile	Dubbio	Alta probabilità
BNP	<100	100-400	>400
NT-proBNP			
<50 anni	<300	300-450	>450
50-75 anni	<300	300-900	>900
>75 anni	<300	300-1800	>1800

I valori sono espressi in pg/ml.  
Da Arnold et al.<sup>18</sup>, modificata.



**Figura 1.** Peptide natriuretico cerebrale (BNP) in pazienti con sovraccarico di volume: BNP basale (*dry BNP*, barre chiare) e incremento di BNP dovuto al sovraccarico di volume (*wet BNP*, barre scure).  
Da Maisel<sup>17</sup>, modificata.

**Tabella 3.** Cause di aumento dei valori dei peptidi natriuretici oltre lo scompenso cardiaco.

---

Età avanzata
Sesso femminile
Sindrome coronarica acuta
Embolia polmonare
Valvulopatie (insufficienza mitralica, stenosi aortica)
Malattie infiammatorie cardiache
Ipertrofia ventricolare sinistra
Tachicardie parossistiche sopraventricolari, fibrillazione/flutter atriale
Disfunzione renale
Post-chemioterapia
Stati di alta gittata (sepsi, cirrosi)
Patologie polmonari (insufficienza respiratoria acuta)
Malati severamente compromessi
Emorragia subaracnoidea
Diabete mellito
Patologie endocrinologiche (ipertiroidismo, Cushing)
Sindromi paraneoplastiche

---

Da Maisel<sup>19</sup>, modificata.

stanza (mortalità e riospedalizzazione, anche combinati). La riduzione dei livelli di PN durante il ricovero è correlata con la prognosi a breve-medio termine. Incerta è la definizione del valore *target* del biomarcatore ai fini della prognosi. Alcuni studi indicano una riduzione del 30% rispetto al valore di ingresso, altri raccomandano un valore assoluto alla dimissione come indice di stabilizzazione (<250-350 pg/ml per BNP; <4000 pg/ml per la porzione N-terminale del proBNP [NT-proBNP])<sup>6</sup>. Finalità del trattamento in ospedale è il raggiungimento del BNP euolemico alla stabilizzazione clinica. In un recente studio, l'associazione con il monitoraggio dello stato di idratazione ha permesso di raggiungere il valore *target* in una quota maggiore di pazienti ospedalizzati, con vantaggio in termini di outcome rispetto al semplice monitoraggio del biomarcatore<sup>20</sup>. La mancata riduzione dei livelli di PN dopo un trattamento intensivo appropriato o la persistenza di livelli elevati in fase di dimissione, suggeriscono una prognosi sfavorevole e richiedono un approccio aggressivo e uno stretto follow-up postdimissione<sup>6</sup>.

Il valore prognostico dei PN in pazienti ambulatoriali con SC è stato dimostrato in modo convincente nell'ambito di grandi studi clinici multicentrici. Nello studio Val-HeFT, i livelli plasmatici dei PN erano associati, in modo indipendente da fattori di rischio clinici convenzionali e dagli altri marcatori circolanti misurati, a esiti come morte e ricovero ospedaliero per peggioramento dello scompenso<sup>21</sup>. Inoltre, la misura ripetuta nel tempo dei livelli circolanti dei PN conferiva un valore prognostico aggiunto rispetto ad una unica determinazione<sup>22</sup>. Il ruolo prognostico dei due principali tipi di PN (A o B) e dei diversi frammenti o precursori è di solito equivalente.

Il ruolo cruciale dei PN per la stratificazione del rischio è stato confermato in pazienti con scompenso avanzato, con resincronizzazione cardiaca, con funzione sistolica del ventricolo sinistro preservata, con scompenso di origine ischemica o non ischemica. Il loro valore è più discusso in alcune situazioni cliniche frequenti nel paziente scompensato, come ischemia cardiaca, disfunzione diastolica e insufficienza renale. Le interrelazioni PN-rene non sono del

tutto chiarite anche perché la maggioranza del BNP non è eliminata per via renale, cosicché i meccanismi del suo aumento in corso di disfunzione renale sono probabilmente multifattoriali, in parte dovuti ad una reale risposta controregolatoria cardiaca alla disfunzione renale e non legati alla ridotta clearance renale che invece appare condizionare in maniera più sensibile la cinetica dell'NT-proBNP.

## Troponine

I cardiomiociti danneggiati, in modo reversibile o non, rilasciano le proteine intracellulari, meccanismo che costituisce la premessa per una valutazione quantitativa del danno cardiaco mediante il dosaggio di queste molecole circolanti. Le troponine cardiache, proteine che regolano l'interazione fra actina e miosina durante la contrazione muscolare, possono essere misurate nel sangue di soggetti in assenza dei tipici sintomi delle sindromi coronariche acute. Nuovi metodi analitici ad alta sensibilità, dell'ordine di qualche picogrammo per millilitro, consentono di misurare le troponine cardiache circolanti in soggetti della popolazione generale, apparentemente privi di patologie cardiache.

La concentrazione delle troponine cardiache circolanti aumenta con la gravità dello SC. Il valore prognostico delle troponine cardiache è stato recentemente stabilito dallo studio Val-HeFT, che ha arruolato più di 5000 pazienti con scompenso cronico sintomatico lieve-moderato<sup>23</sup>. Il rischio di eventi clinici avversi (decesso o ricovero in ospedale per peggioramento dello SC) aumentava progressivamente a partire da concentrazioni di troponina T circolante molto basse, non misurabili con i metodi di dosaggio classici a disposizione. In altre parole, l'accuratezza prognostica delle troponine cardiache è nettamente aumentata con l'introduzione di metodi più sensibili. Si può trarre un parallelo interessante con i PN che mostrano un valore prognostico elevato in pazienti con patologie cardiovascolari, a concentrazioni molto al di sotto delle soglie diagnostiche di esclusione dello SC. La discriminazione prognostica della troponina T ad alta sensibilità è paragonabile a quella dei PN.

I meccanismi responsabili del rilascio di troponine dai cardiomiociti non sono stati chiaramente delineati; riflettono probabilmente un fenomeno continuo di morte cellulare per necrosi. Il contributo della morte per apoptosi, dello stiramento dei cardiomiociti (sovraccarico) e dell'ischemia deve essere chiarito, probabilmente in modelli sperimentali. Ci sono però altre cause di innalzamento dei livelli circolanti delle troponine cardiache, come ad esempio patologie cardiopolmonari, insufficienza renale cronica, fenomeni di infiammazione o di attivazione di alcuni sistemi neuroendocrini, riscontrati nei pazienti affetti da SC. Le troponine cardiache circolanti hanno dimostrato un valore prognostico molto elevato nello SC; il valore aggiunto rispetto ai PN, marcatori di riferimento nella prognosi, dovrà essere meglio definito.

## Uso dei biomarcatori come guida alla terapia e per individualizzare il follow-up

Una delle attuali priorità per la gestione dei pazienti affetti da SC è poter disporre di "guide" per il monitoraggio

dello stato di compenso e per il trattamento farmacologico. Partendo dalle iniziali osservazioni basate sull'efficacia della terapia nella riduzione dei livelli circolanti di BNP/NT-proBNP, l'ipotesi da dimostrare è che l'uso dei biomarcatori potrebbe: a) rendere meno empirico il trattamento farmacologico (ad es. titolazione ottimale della terapia anti-neurormonale); b) facilitare il monitoraggio dei pazienti nella fase ospedaliera e nel follow-up ambulatoriale e domiciliare. Negli ultimi 10 anni sono stati condotti studi metodologicamente corretti con risultati contrastanti. Queste le ipotesi testate:

- la terapia BNP-guidata consente una riduzione significativa della concentrazione circolante di BNP ed una inibizione più marcata e duratura del sistema renina-angiotensina. Si tratta di studi randomizzati con protocolli di terapia farmacologica sequenziale confrontati con la gestione clinica<sup>24</sup>;
- la terapia BNP-guidata può ridurre il rischio di morte/ospedalizzazione nel paziente con SC cronico. Nello studio STARS-BNP, condotto su 220 pazienti ambulatoriali in classe funzionale NYHA II-III e frazione di eiezione <45%, il gruppo randomizzato a strategia BNP-guidata, il cui obiettivo era la titolazione della terapia diuretici-inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina-betabloccanti fino al raggiungimento di livelli di BNP <100 pg/ml, mostrava una significativa riduzione del tasso di ospedalizzazione per scompenso o morte a 6 mesi ed un maggiore utilizzo di terapie basate sull'evidenza<sup>25</sup>. Questi risultati non sono stati confermati dallo studio TIME-CHF (499 pazienti randomizzati a terapia guidata da NT-proBNP/gestione guidata da sintomi; nessuna differenza sull'endpoint primario ospedalizzazione-sopravvivenza libera da eventi a 18 mesi)<sup>26</sup>. È tuttavia di recente pubblicazione uno studio che confronta diverse strategie di gestione multidisciplinare (infermieristica, specialistica, assistenza domiciliare) in associazione alla valutazione dei livelli di NT-proBNP come indice di rischio e per il monitoraggio dello stato di compenso. Diversamente da quanto osservato nei precedenti contributi, nei pazienti ospedalizzati per SC il dosaggio del biomarcatore in aggiunta al trattamento multidisciplinare ha permesso un miglioramento dell'outcome in pazienti ad alto rischio<sup>27</sup>.

Nella pratica clinica:

- per la gestione individuale del paziente con SC cronico è fondamentale disporre di un valore di PN ottenuto in condizioni di stabilità clinica (valore basale-dry BNP);
- un valore di BNP ≤250 pg/ml o di NT-proBNP ≤4000 pg/ml alla dimissione è correlato con una bassa incidenza di eventi clinici, specialmente quando sia stata ottenuta una condizione di euvoolemia;
- nel successivo follow-up, in particolare a breve distanza dalla dimissione dopo un episodio acuto, la persistenza di elevati valori di PN, opportunamente integrati nel contesto clinico del paziente, può riflettere un trattamento non ottimizzato e richiedere la revisione e l'aggiustamento della terapia farmacologica;
- una variazione dei valori di PN >50% rispetto al valore di base in paziente con terapia farmacologica ottimizzata richiede una valutazione integrata dei sintomi, delle variazioni di peso o dello stato di idratazione, della funzione renale, dei parametri eco-Doppler per la stima

non invasiva delle pressioni di riempimento ventricolare. Questo approccio multiparametrico variamente combinato (sulla base dell'esperienza del centro scompenso) sembra rappresentare il modo più efficace per la diagnosi precoce di riacutizzazione di SC cronico.

In conclusione, vi sono ormai molte prove a sostegno del valore prognostico dei livelli di BNP alla stabilizzazione dopo un evento acuto mentre non ci sono ancora evidenze sull'uso dei PN nel monitoraggio dei pazienti. Particolare attenzione dovrebbe essere riservata al disegno degli studi con terapia guidata tenendo conto del tipo di popolazione (paziente acuto/cronico; disfunzione sistolica/funzione sistolica conservata), del tipo di strategia testata (*up-titration* o *down-titration*/giudizio clinico), del tipo di biomarcatore e del *target* da raggiungere (*target* predefinito/*time to target*). Un campo di futura applicazione potrebbe essere l'integrazione con gli attuali sistemi di monitoraggio a distanza finalizzati alla precoce identificazione dei pazienti a rischio di instabilizzazione (algoritmi automatizzati per la rilevazione quotidiana del peso, dispositivi impiantabili dotati di controllo a distanza e monitor emodinamici).

## Riassunto

I recenti progressi nella comprensione dei meccanismi fisiopatologici dello scompenso cardiaco hanno messo a disposizione fra gli strumenti innovativi un numero crescente di marcatori biomolecolari. Nell'ambito dello scompenso cronico, sono stati proposti per l'impiego clinico routinario le troponine e soprattutto i peptidi natriuretici per definire la gravità funzionale del danno cardiaco, per la stratificazione prognostica nell'intero spettro dell'evoluzione della malattia e per valutare l'efficacia del trattamento e guidare la terapia. Questo contributo ne discute il significato clinico e il ruolo in una strategia individualizzata di follow-up.

*Parole chiave:* Biomarcatori; Peptidi natriuretici; Stratificazione prognostica; Terapia guidata; Troponine.

## Bibliografia

1. Vasan RS. Biomarkers of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations. *Circulation* 2006; 113: 2335-62.
2. Emdin M, Vittorini S, Passino C, Clerico A. Old and new biomarkers of heart failure. *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 331-5.
3. Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358: 2148-59.
4. Emdin M, Clerico A, Clemenza F, et al. Recommendations for the clinical use of cardiac natriuretic peptides. *Ital Heart J* 2005; 6: 430-46.
5. Maisel A, Mueller C, Adams K Jr, et al. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail* 2008; 10: 824-39.
6. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al, for the Breathing Not Properly Multinational Study Investigators. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 161-7.
7. Januzzi JL Jr, Camargo CA, Anwaruddin S, et al. The N-terminal pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol* 2005; 95: 948-54.
8. McCullough PA, Nowak RM, McCord J, et al. B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of

- heart failure: analysis from Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. *Circulation* 2002; 106: 416-22.
9. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984; 311: 819-23.
  10. Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1990; 323: 236-41.
  11. Torre-Amione G. Immune activation in chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2005; 95: 3C-8C.
  12. Mantovani A, Garlanda C, Bottazzi B, et al. The long pentraxin PTX3 in vascular pathology. *Vascul Pharmacol* 2006; 45: 326-30.
  13. Heymans S, Hirsch E, Anker SD, et al. Inflammation as a therapeutic target in heart failure? A scientific statement from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 119-29.
  14. Sundstrom J, Evans JC, Benjamin EJ, et al. Relations of plasma matrix metalloproteinase-9 to clinical cardiovascular risk factors and echocardiographic left ventricular measures: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004; 109: 2850-6.
  15. George J, Patal S, Wexler D, Roth A, Sheps D, Keren G. Circulating matrix metalloproteinase-2 but not matrix metalloproteinase-3, matrix metalloproteinase-9, or tissue inhibitor of metalloproteinase-1 predicts outcome in patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 2005; 150: 484-7.
  16. Cicoira M, Rossi A, Bonapace S, et al. Independent and additional prognostic value of aminoterminal propeptide of type III procollagen circulating levels in patients with chronic heart failure. *J Card Fail* 2004; 10: 403-11.
  17. Maisel AS. Practical approaches to treating patients with acute decompensated heart failure. *J Card Fail* 2001; 7 (2 Suppl 1): 13-7.
  18. Arnold JM, Howlett JG, Dorian P, et al. Canadian Cardiovascular Society Consensus Conference recommendations on heart failure update 2007: prevention, management during intercurrent illness or acute decompensation, and use of biomarkers. *Can J Cardiol* 2007; 23: 21-45.
  19. Maisel A. B-type natriuretic peptide measurements in diagnosing congestive heart failure in the dyspneic emergency department patient. *Rev Cardiovasc Med* 2002; 3 (Suppl 4): S10-S17.
  20. Valle R, Aspromonte N, Giovinazzo P, et al. B-type natriuretic peptide-guided treatment for predicting outcome in patients hospitalized in sub-intensive care unit with acute heart failure. *J Card Fail* 2008; 14: 219-24.
  21. Latini R, Masson S, Anand I, et al, for the Val-HeFT Investigators. The comparative prognostic value of plasma neurohormones at baseline in patients with heart failure enrolled in Val-HeFT. *Eur Heart J* 2004; 25: 292-9.
  22. Masson S, Latini R, Anand IS, et al, for the Val-HeFT Investigators. Prognostic value of changes in N-terminal pro-brain natriuretic peptide in Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial). *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 997-1003.
  23. Latini R, Masson S, Anand IS, et al, for the Val-HeFT Investigators. Prognostic value of very low plasma concentrations of troponin T in patients with stable chronic heart failure. *Circulation* 2007; 116: 1242-9.
  24. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000; 355: 1126-30.
  25. Jourdain P, Jondeau G, Funck F, et al. Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: the STARS-BNP Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1733-9.
  26. Pfisterer M, Buser P, Rickli H, et al, for the TIME-CHF Investigators. BNP-guided vs symptom-guided heart failure therapy: the Trial of Intensified vs Standard Medical Therapy in Elderly Patients With Congestive Heart Failure (TIME-CHF) randomized trial. *JAMA* 2009; 301: 383-92.
  27. Berger R, Moertl D, Peter S, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide-guided, intensive patient management in addition to multidisciplinary care in chronic heart failure: a 3-arm, prospective, randomized pilot study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 645-53.