- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.149.213.97 Sun, 28 Apr 2024, 22:42:37

Metodo di ricerca

Documento di Consenso Il peptide natriuretico di tipo B nella realtà clinica cardiologica italiana: esperienze a confronto

Gruppo Collaborativo Italiano sul BNP nell'Insufficienza Cardiaca (vedi Appendice)

Key words:
Diagnosis; Heart failure; Natriuretic peptides; Prognosis.

The research on natriuretic peptides in cardiology has now reached the clinical setting in cardiology. The scientific literature on the brain natriuretic peptide (BNP) or on its N-terminal peptide (NT-proBNP) in heart failure is steadily growing, but Italian groups are under-represented in this context, even if there are some published or ongoing studies. This document summarizes the experience, mostly ongoing and unpublished, of 12 Italian groups in that field, as presented in a recent national meeting, suggests recommendations about the collection of blood samples and analytical procedures for BNP assay, and presents a brief consensus on the use of BNP in heart failure, for different areas: a) population screening, b) differential diagnosis of heart failure in case of dyspnea in general practice and c) in the emergency room, d) prognostic stratification in patients with diagnosed heart failure, and e) hormone-guided treatment of heart failure.

(Ital Heart J Suppl 2003; 4 (10): 850-861)

© 2003 CEPI Srl

Ricevuto il 20 giugno 2003; nuova stesura il 3 ottobre 2003; accettato l'8 ottobre 2003.

Per la corrispondenza:
Dr. Aldo P. Maggioni
Centro Studi ANMCO
Via La Marmora, 34
50121 Firenze
E-mail:
centro_studi@anmco.it

Premessa

I peptidi natriuretici sono usciti ormai dall'ambito della ricerca per entrare nella pratica clinica cardiologica: una tappa storica è l'inclusione, pur con molte cautele, del dosaggio dei peptidi natriuretici nel numero degli esami che il medico ha a disposizione per fare diagnosi di scompenso cardiaco (Fig. 1)[1].

Il peptide di gran lunga più utilizzato risulta il peptide natriuretico di tipo B (BNP) o il frammento N-terminale (NT-proBNP) per la migliore specificità rispetto alla funzione e struttura del ventricolo sinistro, per la maggiore stabilità in circolo (intraindividuale) e nel campione biologico.

La letteratura scientifica sul BNP nell'insufficienza cardiaca cresce in modo continuo dal 1988, anno della prima pubblicazione sulla caratterizzazione del BNP[2]. In totale, sono state recensite 297 referenze bibliografiche (rassegne incluse) su questo argomento. Rispetto alla grande mole di queste pubblicazioni, gli studi italiani sono poco rappresentati, anche se ci sono molte esperienze significative, concluse o in corso. Si è voluto mettere a confronto i risultati, anche preliminari, ottenuti da vari gruppi italiani sul BNP nell'ambito dell'insufficienza cardiaca, studiata da diversi punti di vista.

Metodi

L'11 marzo 2003 si è tenuto a Palermo un incontro di lavoro intitolato "La ricerca sui peptidi natriuretici in cardiologia in Italia", organizzato dall'Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" di Milano e dal Centro Studi ANMCO di Firenze. Gli obiettivi di questo incontro erano di:

- censire i gruppi italiani che lavorano, o che iniziano a lavorare, sul ruolo dei peptidi natriuretici (in effetti del BNP o NT-proBNP) in ambito cardiologico;
- mettere a confronto le esperienze locali;
- valutare la rilevanza/originalità scientifica dei vari studi rispetto al contesto internazionale;
- confrontare le prospettive e formularne eventualmente di nuove;
- formulare un documento di consenso e di raccomandazioni circa l'utilità/uso del BNP in diversi contesti clinico-epidemiologici.

I partecipanti sono stati identificati e invitati sulla base di pubblicazioni scientifiche strettamente legate all'argomento della riunione, o di studi in corso (esperienze preliminari).

Questo documento riassume brevemente le esperienze locali dei gruppi rappresentati nella riunione, e propone un consenso sull'utilità della determinazione del BNP nell'insufficienza cardiaca e sui metodi di

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.149.213.97 Sun, 28 Apr 2024, 22:42:37

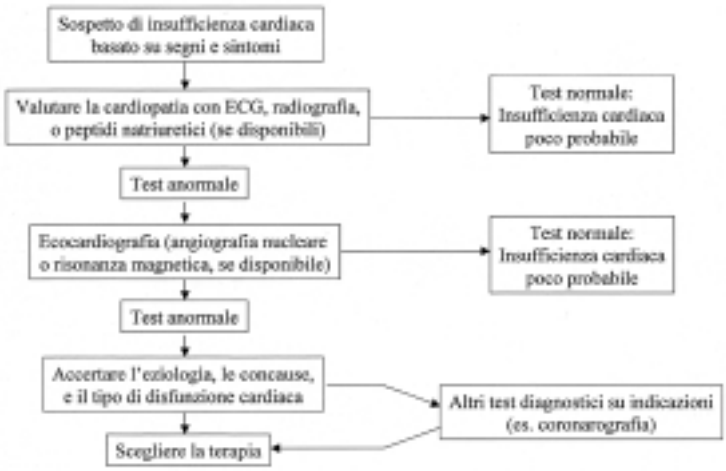

Figura 1. *Algoritmo per la diagnosi di insufficienza cardiaca della Società Europea di Cardiologia. Da Remme e Swedberg[1], modificata.*

raccolta dei campioni e di determinazione del BNP. I risultati di alcuni degli studi presentati verranno pubblicati in seguito in forma definitiva dai singoli relatori. Senza voler togliere nulla alle pubblicazioni che seguiranno, abbiamo associato ad ogni sintesi di presentazione, una figura rappresentativa che non esaurisce certo i contenuti, ma consente di offrire tempestivamente una rassegna dei risultati nella loro varietà.

Riassunti delle relazioni

Area: Screening di popolazione per insufficienza cardiaca

Il progetto epidemiologico "Ventimiglia di Sicilia". Sottoprogetto BNP

Giovanni Cavera, U.O. di Geriatria e Lungodegenza, Presidio Ospedaliero Villa Sofia, Palermo; Maurizio Averna, Dipartimento di Medicina Clinica e delle Patologie Emergenti, Università degli Studi, Policlinico "Paolo Giaccone", Palermo

Obiettivi. Nato nel 1989, il progetto epidemiologico "Ventimiglia di Sicilia" cerca di identificare i fattori di rischio cardiovascolare in un Comune dell'entroterra siciliano caratterizzato da un'omogeneità etnica e socio-ambientale a prevalente sviluppo agricolo e di sviluppare un'efficace strategia di prevenzione delle malattie cardiovascolari attraverso il controllo di tali fattori. *Metodi.* Il sottoprogetto BNP, iniziato nel 2002 e tuttora in corso, studia la distribuzione di tale peptide e l'associazione con altri indicatori clinico-strumentali di scompenso cardiaco in questa popolazione. Il disegno dello studio BNP prevede due fasi. Durante la prima fase tutti gli abitanti del Comune venivano sottoposti a un ECG, una visita medica e ad un prelievo di sangue per il dosaggio del BNP (saggio immunoradiometrico, Shionogi Scherin-CIS). *Risultati.* La distribuzione delle concentrazioni di BNP nella popolazione viene presentata nella figura 2. Sulla base di questo screening sono stati

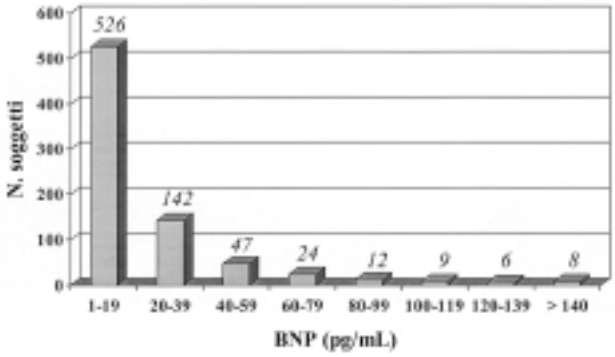

Figura 2. *Distribuzione della concentrazione di peptide natriuretico di tipo B (BNP) nella popolazione di Ventimiglia di Sicilia. La concentrazione plasmatica di BNP è stata misurata in circa 800 cittadini nell'ambito di un programma di ricerca epidemiologica in un Comune dell'entroterra siciliano.*

identificati i pazienti con BNP elevato, da includere in uno studio ecocardiografico di tipo caso-controllo: caso 1 BNP elevato (> 70 pg/ml); caso 2: BNP intermedio (35-70 pg/ml); controllo: BNP basso (< 35 pg/ml). *Conclusione.* Il progetto BNP-Ventimiglia è tuttora in corso ed i dati preliminari mostrano come la distribuzione del BNP in questa popolazione sia sovrapponibile alle distribuzioni presenti in letteratura. I risultati dello studio ecografico consentiranno di valutare l'associazione tra livelli intermedi ed elevati di BNP e la funzione e struttura cardiaca; infine i risultati del follow-up forniranno informazioni sulla predittività del BNP in termini di rischio cardiovascolare a lungo termine.

Lo studio epidemiologico nella popolazione generale di Torre di Mosto

Roberto Valle, Loredano Milani, Centro per lo Scompenso Cardiaco, Cardiologia-UTIC, Ospedale Civile, San Donà di Piave (VE)

Obiettivi. Il progetto "Torre di Mosto" è uno studio epidemiologico sulla disfunzione ventricolare sinistra se-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.149.213.97 Sun, 28 Apr 2024, 22:42:37

guito da un intervento di prevenzione secondaria in un medio Comune rurale del Basso Piave. *Metodi.* Nel sottoprogetto BNP, tuttora in corso, 1000 soggetti adulti di età > 25 anni saranno sottoposti ad una visita cardiologica, ad una anamnesi farmacologica e ad esami ematochimici per determinare la creatininemia, la proteinemia e la concentrazione circolante di NT-proBNP (saggio immunologico Biomedica). *Risultati.* Ad oggi, circa 500 soggetti sono stati valutati, con un'età compresa fra 50 e 90 anni (Fig. 3). La prevalenza di insufficienza cardiaca era del 3.1% e il valore medio di NT-proBNP di 159 ± 110 pg/ml (valore di normalità < 250 pg/ml). Il 10% dei soggetti presentava un valore di NT-proBNP elevato (> 350 pg/ml), un altro 10% aveva un valore intermedio (250-350 pg/ml), mentre l'80% aveva un valore nei limiti della norma. Le visite cardiologiche con esame ecocardiografico sono in corso.

Insufficienza cardiaca negli anziani ospiti delle case di riposo

ROBERTO VALLE, LOREDANO MILANI, Centro per lo Scompenso Cardiaco, Cardiologia-UTIC, Ospedale Civile, San Donà di Piave (VE)

Obiettivi. L'insufficienza cardiaca rappresenta una delle più comuni cause di ricovero ospedaliero nella popolazione anziana. Le case di riposo ospitano per definizione pazienti anziani, tra i quali la prevalenza dello scompenso è molto elevata, ma non ben definita. La conoscenza dei livelli plasmatici di BNP potrebbe facilitare la diagnosi di insufficienza cardiaca tra gli ospiti delle case di riposo e consentirne una gestione razionale. *Metodi.* Lo scompenso cardiaco rappresenta il 18% annuo delle cause di ricovero di due case di riposo del Veneto Orientale; 141 soggetti di questa casa di riposo hanno avuto finora un prelievo ematico per la determinazione di NT-proBNP (metodo Roche Elecsys) sulla base di una pregressa diagnosi di scompenso, di un pregresso ricovero per scompenso, di una terapia con furosemide o digossina o di evidenze cliniche. *Risultati.* L'età media era di 87 ± 4 anni, il 75% dei soggetti era di sesso femminile (Fig. 4). Sulla base di criteri clinici, il 23% dei soggetti esaminati presentava un'insufficienza cardiaca, mentre il 55% aveva un valore di NT-proBNP elevato (> 350 pg/ml) e un altro 5% un valore intermedio, compreso fra 250 e 350 pg/ml. Gli esami ecocardiografici sono in corso.

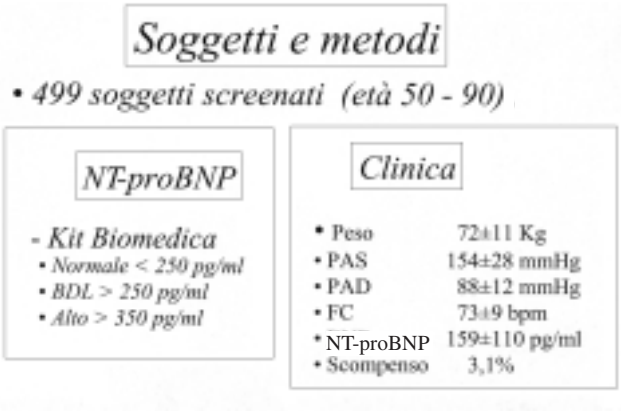

Figura 3. *Caratteristiche cliniche dei soggetti e definizione delle classi di concentrazione per NT-proBNP nello studio epidemiologico "Torre di Mosto", Veneto. In questo studio epidemiologico sulla disfunzione ventricolare sinistra è previsto di determinare la concentrazione plasmatica di NT-proBNP in 1000 soggetti adulti, oltre ad una visita cardiologica, anamnesi farmacologica ed esame ematico. BDL = borderline; BNP = peptide natriuretico di tipo B; FC = frequenza cardiaca; PAD = pressione arteriosa diastolica; PAS = pressione arteriosa sistolica.*

Figura 4. *Caratteristiche cliniche dei soggetti e definizione delle classi di concentrazione per NT-proBNP nei pazienti anziani ospiti di una casa di riposo del Veneto. Il programma di questo progetto prevede la determinazione della concentrazione plasmatica di NT-proBNP ed un esame ecocardiografico nei soggetti anziani ospiti di un casa di riposo. BDL = borderline; BNP = peptide natriuretico di tipo B; DRG = diagnosis-related group.*

Area: Diagnosi di insufficienza cardiaca nella pratica clinica e in medicina generale

Diagnosi di insufficienza cardiaca in medicina generale in Sicilia

FRANCESCO CLEMENZA, Divisione di Cardiologia, Ospedale Nuovo, Cefalù (PA); FRANCO INGRILLÌ, VINCENZO CIRRINCIONE, U.O. di Cardiologia I, Presidio Ospedaliero Villa Sofia, Palermo; FEDERICO VANCHERI, Divisione di Cardiologia, Ospedale S. Elia, Caltanisetta; ALBERTO DI GIROLAMO, Divisione di Cardiologia, Ospedale Civile S. Antonio Abate, Trapani

Obiettivi. Lo scopo di questo studio prospettico è di valutare la specificità e la sensibilità di NT-proBNP per identificare/escludere nuovi casi di insufficienza cardiaca in soggetti di medicina generale con segni/sintomi di scompenso. *Metodi.* I soggetti (n = 128) sono stati riferiti entro 6 giorni dalla loro visita dal medico di base a 4 Centri Clinici di Cardiologia (Caltanisetta, Cefalù, Palermo, Trapani) per confermare la diagnosi secondo i criteri della Società Europea di Cardiologia ed eseguire un prelievo ematico per determinare la concentrazione plasmatica di NT-proBNP (metodo Roche Elecsys). *Risultati.* I soggetti, di età media 67 anni (44% maschi), presentavano una storia di ipertensione

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.149.213.97 Sun, 28 Apr 2024, 22:42:37

arteriosa (63%), diabete (19%) o fibrillazione atriale (10%), ed erano trattati principalmente con ACE-inibitori (48%), diuretici (42%), calcioantagonisti (20%) o betabloccanti (19%). La diagnosi di insufficienza cardiaca è stata confermata nel 34% dei pazienti in cui i valori di NT-proBNP (545 pg/ml [134-2899], mediana [intervallo interquartile]) erano significativamente elevati rispetto ai pazienti senza diagnosi di scompenso (106 pg/ml [46-268]). I livelli di NT-proBNP erano indipendenti dall'eziologia dell'insufficienza cardiaca. Un'analisi di tipo ROC ha rivelato una soglia ottimale di 305 pg/ml (area sottostante alla curva 0.78) per la diagnosi di insufficienza cardiaca, con sensibilità del 69%, specificità dell'80%, valore predittivo positivo del 61% e valore predittivo negativo dell'86% (Fig. 5). *Conclusione.* I dati di questo studio confermano il valore predittivo negativo elevato di NT-proBNP per la diagnosi di insufficienza cardiaca in medicina generale e suggeriscono che questo ormone, relativamente semplice ed economico da dosare, possa essere usato in questo ambito per escludere la diagnosi in pazienti con segni e sintomi sospetti.

Diagnosi di insufficienza cardiaca in medicina generale

Gianfranco Misuraca, Oscar Serafini, Roberto Caporale, Divisione di Cardiologia, Azienda Ospedaliera dell'Annunziata, Cosenza

Obiettivi. Lo scopo dello studio era di valutare l'utilità del BNP nella diagnosi di insufficienza cardiaca in una popolazione non selezionata della Calabria[3]. *Metodi e risultati.* Pertanto 99 pazienti (53 uomini e 46 donne, età media 70 ± 10 anni) con insufficienza cardiaca diagnosticata dai propri medici di base sono stati indirizzati a un ambulatorio ospedaliero. La valutazione clinico-strumentale ha confermato la diagnosi in 50 pazienti (51%) (gruppo A) ed esclusa nei rimanenti 49 (49%) (gruppo B). Non c'erano differenze di età, peso, altezza, frequenza cardiaca e pressione arteriosa tra i due gruppi di pazienti. Sono state trovate delle differenze significative tra i gruppi per quanto riguarda la frazione di eiezione del ventricolo sinistro (44 ± 10% gruppo A vs 60 ± 7% gruppo B, $p < 0.01$) e la concentrazione plasmatica di BNP (203 ± 346 pg/ml gruppo A vs 68 ± 110 pg/ml gruppo B, $p < 0.01$); 47 pazienti del gruppo A (94%) e 29 pazienti del gruppo B (59%) avevano un valore di BNP > 20 pg/ml ($p < 0.05$). Il dosaggio del BNP è stato effettuato mediante metodo immunoradiometrico di tipo IRMA (Shionogi). Utilizzando come cut-off questo valore, la sensibilità era del 93%, la specificità del 59%, il valore predittivo negativo dell'87% e il valore predittivo positivo del 62% per la diagnosi di insufficienza cardiaca (Tab. I); 48 pazienti del gruppo A (96%) e 17 pazienti del gruppo B (34%) avevano un ECG "anormale" ($p < 0.01$). La presenza di anormalità ECG ha mostrato una sensibilità diagnostica per l'insufficienza cardiaca del 93%, una specificità del 63%, un valore predittivo negativo dell'89% e positivo del 77%. *Conclusione.* Il dosaggio di BNP in questa popolazione conferma un alto valore prognostico negativo come riportato in letteratura e potrebbe essere utile per escludere la diagnosi in pazienti con sospetta insufficienza cardiaca sulla base dei segni e sintomi, ottimizzando in tale modo l'impiego delle risorse clinico-strumentali.

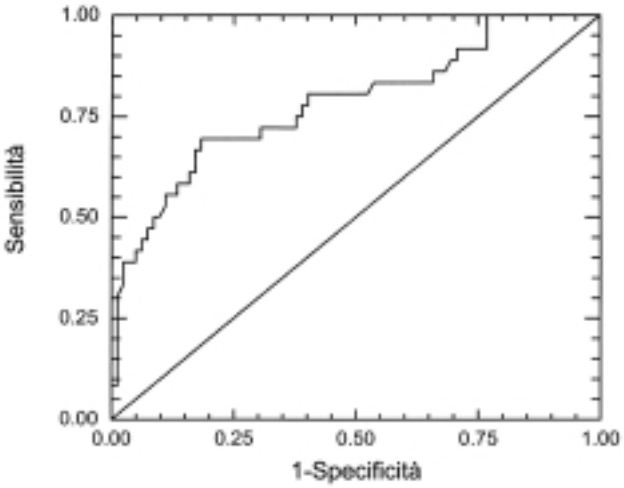

Figura 5. *Specificità e sensibilità di NT-proBNP per la diagnosi di insufficienza cardiaca in soggetti di medicina generale in Sicilia con segni/sintomi di scompenso. L'analisi ROC effettuata su 128 soggetti arruolati rivela un valore predittivo negativo dell'86% ad un valore soglia di 305 pg/ml, con un'area sottostante alla curva (AUC) di 0.78.*

Utilità del BNP come test di screening rapido nella diagnosi di insufficienza cardiaca

Nadia Aspromonte, U.O. Scompenso, Divisione di Cardiologia, Ospedale Santo Spirito, Roma

Obiettivi. Questo progetto propone, all'interno di un programma sanitario integrato territorio-ospedale di management di pazienti con sintomi sospetti di insufficienza cardiaca, di valutare l'utilità di una determinazione dei livelli circolanti di BNP. *Metodi.* Soggetti ambulatoriali con primi sintomi sospetti di insufficienza

Tabella I. Accuratezza diagnostica del peptide natriuretico di tipo B (BNP) e dell'ECG nella diagnosi di scompenso in una popolazione della Calabria.

	Sensibilità (%)	Specificità (%)	VPN (%)	VPP (%)
BNP	93	59	87	62
ECG	93	63	89	77

Vengono confrontate la sensibilità e la specificità del valore di BNP (soglia 20 pg/ml) e dell'ECG per la diagnosi di insufficienza cardiaca in soggetti di medicina di base. VPN = valore predittivo negativo; VPP = valore predittivo positivo.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.149.213.97 Sun, 28 Apr 2024, 22:42:37

cardiaca sono stati riferiti dal medico di base, dopo anamnesi completa, a un Centro Cardiologico per la verifica diagnostica basata su una valutazione ecocardiografica completa, ECG e profilo biochimico. La disfunzione sistolica veniva definita come frazione di eiezione < 45%, mentre la disfunzione diastolica veniva classificata secondo criteri comuni (rapporto E/A e tempo di decelerazione in base all'età). La concentrazione plasmatica di BNP è stata misurata con il metodo Triage (Biosite). *Risultati.* Secondo un'analisi preliminare, l'età media dei 102 pazienti arruolati finora era di 74 anni (59% femmine) con storia di ipertensione (39%) e di cardiomiopatia ischemica (33%). La concentrazione circolante media di BNP era di 19 ± 17 pg/ml in 23 pazienti con funzione ventricolare sinistra normale, 133 ± 157 pg/ml nei pazienti con disfunzione diastolica (frazione di eiezione media 55%) e 325 ± 398 pg/ml nei pazienti con disfunzione sistolica (frazione di eiezione media 36%). *Conclusione.* Ad un valore soglia di 32 pg/ml, il BNP aveva un'alta sensibilità (81%) e specificità (94%) per la diagnosi di scompenso (Tab. II).

Area: Stratificazione del rischio

Il ruolo del BNP nella stratificazione prognostica dello scompenso cardiaco di grado avanzato: dati preliminari

CARLO CAMPANA, Dipartimento di Cardiologia, IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

Obiettivi. La conoscenza dei livelli plasmatici di BNP potrebbe contribuire alla stratificazione prognostica dell'insufficienza cardiaca avanzata e consentire una gestione più razionale di questi pazienti ad alto rischio; dati preliminari hanno messo in evidenza una stretta correlazione con la classe funzionale NYHA che rimane, tuttavia, limitata dal carattere qualitativo. *Metodi.* Il disegno dello studio, tuttora in corso, prevede una valutazione clinica (classe funzionale NYHA) e strumentale (ECG, ecocardiografia) trimestrale, un cateterismo destro, un test cardiopolmonare e una determinazione della concentrazione circolante di BNP semestrali. Le determinazioni sono state eseguite sui pazienti, dopo 15 min di stazionamento in posizione seduta, con prelievi di 5 ml raccolti in provette con EDTA (1 mg/ml), utilizzando il test Triage B-Type Natriuretic Peptide (Biosite). *Risultati.* Fra i pazienti seguiti dall'Unità Scompenso Cardiaco e Trapianti di Pavia, sono stati selezionati 46 pazienti (87% maschi) con gravi sintomi di scompenso cardiaco (65% in classe NYHA III-IV, 35% in classe NYHA IV), di età media 51 ± 10 anni. L'eziologia dello scompenso era prevalentemente ischemica (54%) o primitiva (39%). La terapia farmacologica era ottimizzata (diuretici 100%, anticoagulanti 93%, ACE-inibitori 94%, digitale 66%, amiodarone 58%). Il 70% dei pazienti era in ritmo sinusale, il 18% in fibrillazione atriale, il 12% presentava ritmo da pacemaker. La frazione di eiezione media del ventricolo sinistro era di 21 ± 6%, l'indice cardiaco di 1.9 ± 0.4 l/min/m^2. Nessuno dei pazienti valutati nello studio presentava disfunzione renale moderata e/o severa (creatininemia < 1.8 mg/dl). Sono state analizzate, nelle prime osservazioni clinico-strumentali, le correlazioni tra BNP e diverse variabili strumentali: frazione di eiezione del ventricolo sinistro, pressione arteriosa polmonare media, pressione di incremento polmonare, pressione atriale destra media, indice cardiaco, frazione di eiezione del ventricolo destro. Ad una prima valutazione non sono emersi risultati significativi. La concentrazione di BNP espressa come mediana è risultata nelle valutazioni iniziali elevata (479 pg/ml); i valori medi sono risultati 634 ± 434 pg/ml, a testimonianza della gravità clinica dei pazienti in osservazione. Le determinazioni di BNP riportate sono state effettuate in soggetti con scompenso cardiaco cronico di grado serio, tuttavia al di fuori di chiari episodi di instabilizzazione. Il follow-up medio è risultato pari a 11 ± 4 mesi.

Neurormoni e stratificazione di rischio in pazienti con insufficienza cardiaca

MONICA SALIO, SERGE MASSON, ROBERTO LATINI, Dipartimento di Ricerca Cardiovascolare, Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri", Milano

Obiettivi. I livelli plasmatici di alcuni neurormoni possono contribuire alla stratificazione del rischio dei pazienti con insufficienza cardiaca. *Metodi.* Il trial clinico Val-HeFT valutava l'efficacia di un antagonista recettoriale dell'angiotensina II, il valsartan, in pazienti con insufficienza cardiaca sintomatica cronica stabile e trattati con ACE-inibitori (93%), betabloccanti (34%), digitale (67%) e diuretici (86%). Alla visita di randomiz-

Tabella II. Valore predittivo del peptide natriuretico di tipo B (BNP) in soggetti ambulatoriali con sintomi sospetti di insufficienza cardiaca.

	Sensibilità (%)	Specificità (%)	VPN (%)	VPP (%)	Efficacia (%)
BNP 32 pg/ml	81	94	90	89	90
BNP 40 pg/ml	69	97	79	95	84

Vengono confrontati i valori predittivi e l'efficacia del BNP nella diagnosi di insufficienza cardiaca per due valori soglia (32 e 40 pg/ml). VPN = valore predittivo negativo; VPP = valore predittivo positivo.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.149.213.97 Sun, 28 Apr 2024, 22:42:37

zazione è stato eseguito un prelievo di sangue in 4300 dei 5010 pazienti arruolati e sono state misurate le concentrazioni circolanti di alcuni neurormoni, tra cui il BNP. Il dosaggio di BNP è stato effettuato con un metodo immunoradiometrico (Shionogi). *Risultati.* È stata fatta un'analisi multivariata per studiare la relazione tra l'attivazione neurormonale all'ingresso e gli esiti dello studio (mortalità e morbidità). I pazienti sono stati classificati sulla base dei livelli mediani per ciascun neurormone all'ingresso. L'analisi ha determinato che un valore di BNP superiore o uguale alla mediana di 97 pg/ml è il più forte indicatore prognostico di mortalità e morbilità (Fig. 6). Anche alti livelli plasmatici di noradrenalina e di renina, ma non di aldosterone, sono dei predittori indipendenti di morte.

Utilità del dosaggio del NT-proBNP nella stratificazione clinica dello scompenso cardiaco

GIUSEPPE DI TANO, U.O. di Cardiologia, Azienda Ospedaliera Papardo, Messina

Obiettivi. Oggetto di questo studio era di valutare la correlazione fra concentrazione circolante del residuo NT-proBNP e diverse variabili cliniche e strumentali (eco) in una popolazione di pazienti con insufficienza cardiaca, e determinare l'utilità di questo peptide nella stratificazione del rischio di questi pazienti. *Metodi.* La concentrazione plasmatica di NT-proBNP è stata misurata mediante un metodo di immunochemoluminescenza automatizzato (Roche Elecsys) in 60 pazienti (22 donne, età media 62 anni) e 15 soggetti sani (6 donne, età media 62 anni). *Risultati.* Il livello di NT-proBNP era maggiore nei pazienti scompensati (957 pg/ml [269-2647], mediana [intervallo interquartile]) rispetto ai soggetti sani (39 pg/ml [28-71]), p < 0.0001). Un'analisi univariata non mostrava differenze significative fra pazienti scompensati di sesso maschile (1171 pg/ml [294-2958]) o femminile (671 pg/ml [122-2844], p = 0.23), mentre i pazienti più anziani (≥ 63 anni) avevano un BNP più elevato (2134 pg/ml [743-3526]) rispetto ai più giovani (378 pg/ml [94-1307], p = 0.0007). Nei pazienti con disfunzione renale (creatininemia > 1.3 mg/dl) il BNP era più elevato (6400 pg/ml) rispetto ai pazienti con funzione preservata (284 pg/ml, p = 0.008). Vi era un progressivo aumento delle concentrazioni circolanti di NT-proBNP con il peggioramento sintomatico dello scompenso (da 125 pg/ml in classe NYHA I a 2913 pg/ml in classe IV, p < 0.0001), la compromissione della funzione ventricolare sinistra (frazione di eiezione, p = 0.0006) e la dilatazione del ventricolo sinistro (diametro telediastolico ventricolare sinistro, p = 0.022) (Fig. 7). *Conclusione.* Questo studio conferma la correlazione fra i livelli ematici di NT-proBNP e variabili clinico-strumentali di disfunzione ventricolare sinistra e l'utilità di questo indicatore bioumorale nella stratificazione clinica di pazienti con insufficienza cardiaca.

Area: Effetto dei farmaci

Ruolo del BNP nello scompenso cardiaco cronico avanzato e refrattario

ALESSANDRO IMPARATO, MASSIMO PISTONO, Dipartimento di Cardiologia, Fondazione Salvatore Maugeri, Veruno (NO)

Obiettivi. Nella fase avanzata dello scompenso cardiaco, dove altri indicatori prognostici perdono il loro potere predittivo, la gravità clinica rimane un'importante variabile decisionale. Recenti studi hanno peraltro suggerito di ottimizzare l'intervento terapeutico attraverso il monitoraggio dei livelli circolanti di BNP. L'obiettivo di questo studio, tuttora in corso, è di valutare 1) la correlazione fra BNP e parametri clinici (sintomi/segni) e strumentali (ecocardiografia), 2) monitorare la risposta del BNP dopo un intervento terapeutico aggres-

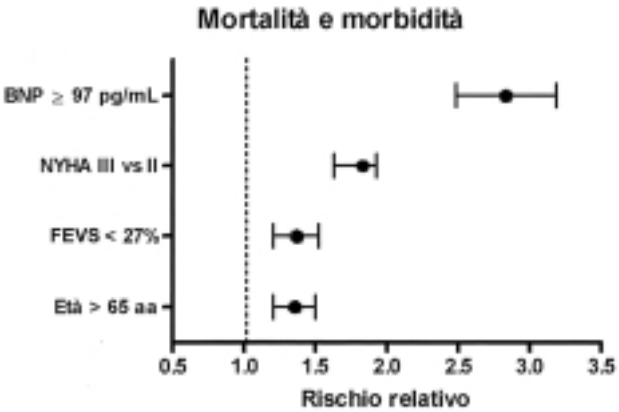

Figura 6. *Rischio relativo di mortalità e morbidità nei pazienti con insufficienza cardiaca arruolati nello studio Val-HeFT. Il rischio relativo di mortalità e morbidità (endpoint primari dello studio) e l'intervallo di confidenza al 95% vengono calcolati secondo un'analisi multivariata, in base alla concentrazione mediana di peptide natriuretico di tipo B (BNP) all'ingresso dello studio (categorie sopra o sotto 97 pg/ml), alla classe NYHA (III vs II), al valore mediano della frazione di eiezione del ventricolo sinistro (FEVS 27%) e all'età (65 anni).*

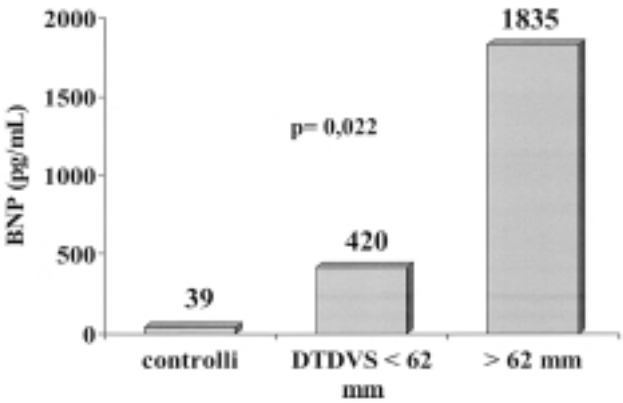

Figura 7. *Utilità del dosaggio del NT-proBNP nella stratificazione clinica dello scompenso cardiaco. La concentrazione plasmatica di NT-proBNP aumenta significativamente con la dilatazione del ventricolo sinistro in pazienti con scompenso cardiaco. BNP = peptide natriuretico di tipo B; DTDVS = diametro telediastolico del ventricolo sinistro.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.149.213.97 Sun, 28 Apr 2024, 22:42:37

sivo, e 3) definire le variabili che meglio predicono il rischio di recidiva precoce di instabilizzazione o di evento fatale in pazienti con scompenso cardiaco avanzato e recente instabilizzazione emodinamica. *Metodi e risultati.* Sono stati reclutati 18 pazienti (16 maschi) di età media 60 ± 14 anni, di cui 5 in classe NYHA III e 13 in classe NYHA IV. La frazione di eiezione del ventricolo sinistro era di 21 ± 5%, il tempo di decelerazione di 113 ± 19 ms e la concentrazione media di BNP di 1095 ± 260 pg/ml (metodo Triage, Biosite). La concentrazione plasmatica media di BNP tendeva ad aumentare con la severità dell'insufficienza mitralica (lieve 487 pg/ml, lieve/moderata 743 pg/ml, moderata 1300 pg/ml, moderata/severa 1134 pg/ml), ed era inversamente proporzionale al tempo di decelerazione (Fig. 8). L'intervento terapeutico acuto produceva mediamente miglioramento della classe funzionale, delle pressioni polmonari e riduzione del BNP. *Conclusione.* Nei pazienti con scompenso cardiaco avanzato e terapia ottimizzata, il BNP sembra quindi correlare non solo con il grado di compromissione funzionale ed emodinamica ma anche con l'evoluzione clinica a breve termine dopo trattamento farmacologico acuto.

Effetti del valsartan sulle concentrazioni circolanti di BNP e noradrenalina in pazienti con insufficienza cardiaca cronica sintomatica nel trial Valsartan in Heart Failure (Val-HeFT)

SERGE MASSON, MONICA SALIO, ROBERTO LATINI, Dipartimento di Ricerca Cardiovascolare, Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri", Milano

Obiettivi. L'effetto della terapia farmacologica sui livelli circolanti di fattori bioumorali in pazienti con insufficienza cardiaca arruolati nei trial clinici è stato valutato finora in studi di dimensione troppo modesta per consentire una potenza statistica sufficiente in sottogruppi di pazienti di rilevanza clinica. L'obiettivo del presente studio era di valutare l'effetto a lungo termine di un antagonista recettoriale dell'angiotensina II (valsartan) sulle concentrazioni plasmatiche di BNP e noradrenalina in pazienti con insufficienza cardiaca cronica sintomatica[4]. *Metodi.* Nel Val-HeFT sono stati arruolati 5010 pazienti con insufficienza cardiaca, di cui 4284 avevano una misurazione all'ingresso di BNP. I pazienti sono stati randomizzati a valsartan o placebo, in aggiunta alla terapia farmacologica raccomandata. I pazienti sono stati seguiti per un tempo mediano di 23 mesi. Il disegno dello studio prevedeva un prelievo ematico all'ingresso e dopo 4, 12 e 24 mesi, per determinare le concentrazioni plasmatiche di BNP (saggio immunoradiometrico Shionogi) in due laboratori di riferimento (Minneapolis, MN, USA, e Milano). I cambiamenti di concentrazione dei neurormoni rispetto al valore misurato all'ingresso sono stati analizzati mediante ANCOVA, controllando per valori basali, l'uso di ACE-inibitori e betabloccanti e la loro interazione. *Risultati.* Nel gruppo placebo, la concentrazione plasmatica di BNP aumentava progressivamente, rispetto al basale, di 2, 12 e 21 pg/ml 4, 12 e 24 mesi dopo l'arruolamento. Diversamente, il livello circolante di BNP diminuiva di 34, 24 e 16 pg/ml ai tempi corrispondenti ($p < 0.0001$ rispetto al placebo ad ogni tempo). La riduzione delle concentrazioni di BNP osservata nei pazienti del gruppo valsartan era statisticamente significativa anche nel sottogruppo dei pazienti che prendevano un ACE-inibitore e un betabloccante all'ingresso dello studio, sebbene l'effetto fosse minore. *Conclusione.* Questa è la prima dimostrazione che un antagonista recettoriale dell'angiotensina II possa ridurre in modo durevole la concentrazione plasmatica di BNP in pazienti con insufficienza cardiaca trattati al meglio delle terapie farmacologiche raccomandate. I benefici bioumorali sono in accordo con i miglioramenti della funzione e della dilatazione del ventricolo sinistro osservati nello studio Val-HeFT nei pazienti che ricevevano il valsartan, ma non con l'effetto neutro sulla mortalità.

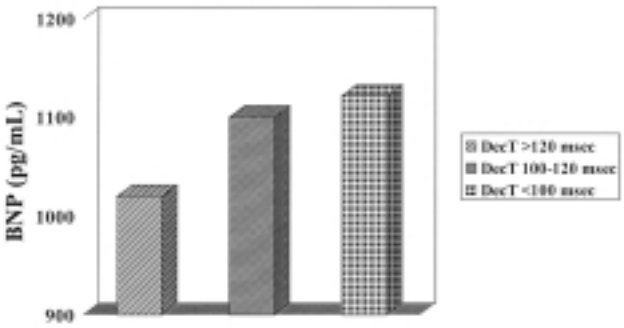

Figura 8. *Relazione fra concentrazione plasmatica di peptide natriuretico di tipo B (BNP) e tempo di decelerazione (DecT) dell'onda E del flusso transmitralico in pazienti con scompenso cardiaco cronico avanzato e refrattario.*

Area: Fisiopatologia

Gli ormoni natriuretici cardiaci e i neurormoni sodio-ritentori/vasocostrittori nello scompenso cardiaco

MICHELE EMDIN, ALDO CLERICO, Istituto di Fisiologia Clinica del CNR, Pisa

Obiettivi. Un'alterazione profonda del controllo fisiologico del sistema cardiovascolare caratterizza la clinica e la risposta al trattamento nei pazienti con scompenso cardiaco. *Metodi.* Allo scopo di valutare le complesse correlazioni tra il grado di attivazione dei diversi sistemi e la severità del quadro clinico, abbiamo studiato le relazioni tra livelli di ormoni natriuretici circolanti (peptide natriuretico atriale e BNP), e quelli di numerosi neurormoni e marker immunologici (tra gli altri attività reninica plasmatica, aldosterone, cortisolo, adrenalina, noradrenalina, fattore di necrosi tumorale alfa e interleuchina-6) in una coorte prospettica di 85

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.149.213.97 Sun, 28 Apr 2024, 22:42:37

pazienti con cardiomiopatia (61 uomini e 24 donne, età media 65.1 ± 11.7 anni, range 36-75 anni, il 40% in classe NYHA I-II, il 60% in classe NYHA III-IV). *Risultati.* L'eziologia dello scompenso era prevalentemente ischemica (43%) o primitiva (37%). La terapia farmacologica era ottimizzata (diuretici 90%, anticoagulanti 93%, ACE-inibitori 70%, carvedilolo 60%, spironolattone 65%). Tutte le concentrazioni di ormoni natriuretici e di neurormoni erano più alte nei soggetti scompensati, progressivamente in relazione alla severità del quadro clinico, rispetto ad un adeguato gruppo di controllo; in particolare, la concentrazione di BNP (metodo IRMA, 380 ± 354 pg/ml, $p < 0.001$ vs controlli 14 ± 21 pg/ml) era positivamente correlata con classe NYHA, interleuchina-6, adrenalina, noradrenalina, cortisolo, e negativamente con la frazione di eiezione del ventricolo sinistro. *Conclusione.* Questi dati hanno confermato che i pazienti con scompenso cardiaco hanno un'attivazione progressiva di alcuni sistemi ormonali e immunologici (Fig. 9).

Correlazione fra livelli ematici di BNP e test cardiopolmonare ed ecocardiografia in pazienti con scompenso cardiaco

ANGELA BEATRICE SCARDOVI, U.O. di Cardiologia, Ospedale Santo Spirito, Roma

Obiettivi. Lo scopo del lavoro è stato di verificare se la concentrazione ematica di BNP, in pazienti affetti da scompenso cardiaco, si correlasse con alcuni parametri misurabili al test cardiopolmonare e con i principali parametri di funzione diastolica rilevabili all'ecocardiogramma Doppler e se quindi il BNP potesse essere un valido sostituto di queste tecniche nella stratificazione prognostica del paziente scompensato. *Metodi.* Sono stati studiati 150 pazienti consecutivi in fase di stabilità clinica, di età media 70 ± 10 anni (31% donne), con uno scompenso di eziologia prevalentemente ischemica (52%) o ipertensiva (20%), una frazione di eiezione del ventricolo sinistro di 41 ± 12% e un livello plasmatico di BNP di 225 ± 271 pg/ml (metodo Triage, Biosite). *Risultati.* I livelli circolanti di BNP correlavano con alcune variabili derivanti dal test cardiopolmonare (Tab. III, soglia anaerobica, consumo di ossigeno di picco, rapporti fra ventilazione e ossigeno espirato/anidride carbonica prodotta) con r^2 compresi fra 0.07 e 0.19. Similmente, le concentrazioni di BNP correlavano con variabili ecocardiografiche, come ad esempio il diametro dell'atrio sinistro ($r^2 = 0.09$), il rapporto E/A ($r^2 = 0.31$), la frazione di eiezione ($r^2 = 0.19$) e il tempo di decelerazione dell'onda E ($r^2 = 0.09$). Inoltre, i valori di BNP aumentavano con il grado di disfunzione diastolica da 80 ± 128 pg/ml nel gruppo di pazienti con funzione preservata a 492 ± 38 pg/ml in quelli con funzione più compromessa. *Conclusioni.* Il livello ematico di BNP si correla molto bene con i principali parametri misurati al test cardiopolmonare ed in particolare con la risposta iperventilatoria all'esercizio che costituisce un marker prognostico negativo in pazienti scompensati con una compromissione funzionale di grado intermedio.

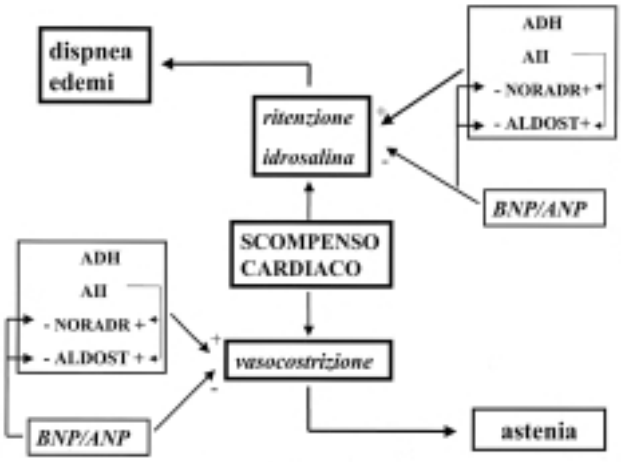

Figura 9. *Clinica e neuroendocrinologia dello scompenso. Uno sbilanciamento delle molecole vasocostrittici e vasodilatatrici è il determinante del disequilibrio della bilancia vasomotoria e un'alterazione dell'omeostasi idrosalina e dei sintomi cardinali dello scompenso di cuore. La ritenzione idrosalina e la vasocostrizione (tese inizialmente ad aumentare il volume plasmatico e la pressione arteriosa media) sono mediate da un'iperattivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone e del sistema adrenergico, contrastate dall'espressione endocrina cardiaca dei peptidi natriuretici. ADH = vasopressina; AII = angiotensina II; Aldost = aldosterone; ANP = peptide natriuretico atriale; BNP = peptide natriuretico di tipo B; Noradr = noradrenalina.*

Il BNP aiuta il clinico a formulare il giudizio di stabilità?

STEFANIA DE FEO, CRISTINA OPASICH, U.O. di Cardiologia, Fondazione Salvatore Maugeri, Pavia

Obiettivi. La determinazione del BNP potrebbe essere estesa dalla clinica all'ambulatorio cardiologico e al medico di base. L'obiettivo dello studio era di valutare la concordanza di criteri di stabilità clinica ed emodinamica con i corrispondenti valori di BNP. *Metodi.* Parametri clinici, ematochimici, ecocardiografici e la misura del BNP sono stati valutati ad una visita basale e

Tabella III. Parametri misurabili al test cardiopolmonare in 150 pazienti consecutivi con insufficienza cardiaca in fase di stabilità clinica.

Carico di lavoro (W)	68 ± 30.9
AT (ml/kg/min)	9.50 ± 2.83
PVO_2 (ml/kg/min)	12.47 ± 4.58
VE/VO_2	44.51 ± 10.21
VE/VCO_2	38.04 ± 8.26
VE/VCO_2 slope	33.90 ± 7.82

I dati sono espressi come medie ± SEM. AT = soglia anaerobica; PVO_2 = consumo di ossigeno di picco; VE/VCO_2 = rapporto tra ventilazione e produzione di anidride carbonica; VE/VO_2 = rapporto tra ventilazione ed ossigeno espirato.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.149.213.97 Sun, 28 Apr 2024, 22:42:37

a 6 mesi di follow-up in 23 pazienti (età media 66 ± 11 anni; eziologia ischemica n = 14; classe NYHA II n = 11; frazione di eiezione 27 ± 7%; ipertensione arteriosa n = 16; creatinina 1.3 ± 0.5 mg/dl). *Risultati.* La concentrazione basale di BNP era di 160 ± 116 pg/ml. Durante il follow-up 3 pazienti sono deceduti. A 6 mesi, 8 pazienti sono stati definiti "peggiorati" e 15 "migliorati o stabili" in base a parametri clinici, ecocardiografici e/o eventi (ospedalizzazioni, accessi in pronto soccorso o decessi). I risultati preliminari dimostrano che durante il follow-up il valore del BNP non subisce significative modificazioni rispetto al basale nei pazienti migliorati o stabili, mentre aumenta in modo significativo nei pazienti peggiorati (da 228 ± 156 pg/ml al basale a 331 ± 222 pg/ml dopo 6 mesi, p = 0.04) (Fig. 10). *Conclusione.* La casistica è ancora troppo limitata per pensare che un controllo del BNP a domicilio possa evitare oppure suggerire una visita ambulatoriale.

Consenso

Al termine delle presentazioni individuali si è cercato di raggiungere un accordo sull'utilizzo del BNP in diverse condizioni clinico-epidemiologiche, sulla base delle evidenze della letteratura più recente e delle esperienze di ciascuno. Questo documento di consenso non sostituisce in nessun modo le linee guide e/o raccomandazioni prodotte dalla Società Europea di Cardiologia competente in merito, ma rappresenta un minimo comune denominatore riconosciuto da tutti, aldilà delle esperienze/opinioni individuali.

Screening di popolazione per insufficienza cardiaca[5-7]

L'utilizzo del solo BNP non sembra essere giustificato quando l'obiettivo è la valutazione della prevalenza di scompenso cardiaco in una popolazione generale. A questo scopo viene sottolineata l'utilità di associare al BNP esami strumentali di tipo cardiologico, nell'ordine ECG ed ecocardiogramma.

In questo contesto non esiste un unico valore soglia di BNP. È quindi di prioritaria importanza definire i valori soglia di BNP, stratificati per età e sesso.

Diagnosi di insufficienza cardiaca nei casi di dispnea nella pratica clinica di medicina generale[8]

In tutti i pazienti con edemi periferici o dispnea dovuti a sospetta insufficienza cardiaca, una misura di BNP viene ritenuta necessaria soprattutto per il suo elevato valore predittivo negativo (tra il 75 e il 90% nelle diverse casistiche). Questo atteggiamento appare peraltro in linea con le ultime linee guida europee sulla diagnosi di insufficienza cardiaca. Anche in questo caso l'aggiunta di un ECG valutato come normale da un sistema di lettura computerizzato potrebbe aumentare il potere predittivo negativo.

Diagnosi di insufficienza cardiaca acuta in pronto soccorso[9]

Una misura di BNP andrebbe eseguita sempre nei Centri Ospedalieri che non hanno un cardiologo disponibile per consulenza su tutte le 24 ore. Negli altri Centri la determinazione andrebbe eseguita solo nei casi di diagnosi incerta, in seguito al parere cardiologico. Anche in questo caso il valore dell'esame va considerato solo in termini di valore predittivo negativo, ulteriormente migliorabile con l'aggiunta di un risultato negativo dell'ECG.

Stratificazione prognostica dei pazienti con insufficienza cardiaca già documentata[10,11]

Elevati livelli di BNP sono tra i fattori prognostici negativi indipendenti più significativi. Il riscontro di un elevato valore di BNP è quindi sicuramente un indicatore prognostico. Non vi sono elementi allo stato attuale per considerare il BNP un indicatore sul quale svolgere interventi terapeutici specifici. Può essere invece considerato un fattore decisionale rilevante nella scelta

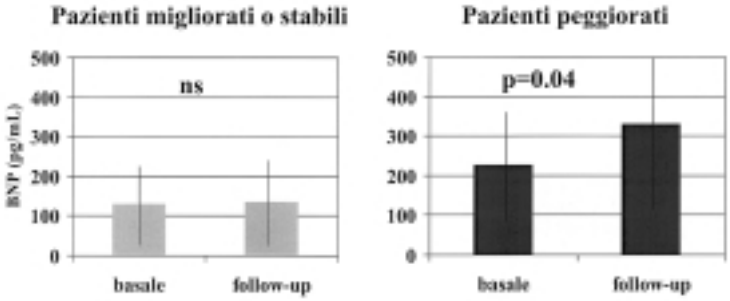

Figura 10. *Confronto delle concentrazioni plasmatiche di peptide natriuretico di tipo B (BNP) in pazienti con insufficienza cardiaca in base alla stabilità clinica ed emodinamica.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.149.213.97 Sun, 28 Apr 2024, 22:42:37

di atteggiamenti terapeutici più aggressivi (ad esempio stimolazione biventricolare, impianto di cardioverter-defibrillatore).

Guida della terapia[12-14]

Non esistono allo stato attuale evidenze circa la definizione di concentrazioni di BNP che possano essere considerate come obiettivo di una buona terapia dell'insufficienza cardiaca. La conoscenza delle concentrazioni di BNP e delle sue variazioni nel tempo potrebbe contribuire in modo significativo ad ottimizzare la terapia dell'insufficienza cardiaca, anche se i trial controllati disponibili che cercano di dimostrare questa ipotesi sono in genere di piccole dimensioni, e per questo poco convincenti. Una possibilità di utilizzo futuro del test potrebbe essere quella di un autocontrollo del paziente con insufficienza cardiaca con test seriati domiciliari o ambulatoriali di BNP (vedi glicemia in paziente diabetico o INR in scoagulato).

Per quanto riguarda la ricerca, la determinazione del BNP non può essere considerata un endpoint surrogato della mortalità, e quindi non dovrebbe essere utilizzato a questo scopo nell'ambito degli studi clinici controllati.

Suggerimenti pratici per la raccolta ematica e la determinazione delle concentrazioni plasmatiche di BNP e NT-proBNP

Standardizzazione del prelievo ematico e della sua conservazione. Vengono suggeriti alcuni accorgimenti di ordine pratico e organizzativo per limitare la variabilità biologica delle concentrazioni di BNP e ottimizzare il suo saggio. Le concentrazioni plasmatiche di BNP (NT-proBNP) sono meno dipendenti dalla postura del soggetto/paziente all'atto del prelievo rispetto al peptide natriuretico atriale (riempimento atriale). Si raccomanda tuttavia di standardizzare le procedure di prelievo (posizione del paziente, tipo di anticoagulante) e di rispettare un periodo minimo di riposo del soggetto (da 15 a 30 min) prima del prelievo, in posizione seduta o sdraiata[15,16].

Il sangue dovrebbe essere raccolto, preferibilmente in provette pre-raffreddate, con l'anticoagulante raccomandato dal produttore del saggio. Per limitare eventuali degradazioni del peptide, un inibitore delle proteasi dovrebbe essere aggiunto al sangue, tipicamente l'aprotinina in concentrazioni di circa 250-500 KIU/ml sangue. Il plasma dovrebbe essere congelato immediatamente dopo centrifugazione e conservato in un congelatore a bassa temperatura (inferiore o uguale a -20°C, idealmente -70/-80°C). Il BNP viene degradato del 3% rispetto al valore iniziale se il campione viene conservato per 3 mesi ad una temperatura di -20°C, e sempre del 3% dopo 1 anno a -70°C.

La concentrazione plasmatica di NT-proBNP non sembra essere alterata in modo significativo se il campione viene sottoposto a 5 cicli di scongelamento/ricongelamento[17].

Confronto dei saggi immunologici per il dosaggio di BNP e NT-proBNP. La scelta del peptide da misurare (BNP vs NT-proBNP) dipende, in gran parte, dalla disponibilità locale di risorse analitiche, fra le quali un laboratorio autorizzato alla manipolazione di isotopi radioattivi (^{125}I, per Shionoria, Shionogi), o la disponibilità di apparecchiature analitiche specializzate come un contatore per isotopi gamma-emittenti (Shionoria, Shionogi), o delle apparecchiature dedicate a questi saggi (Triage, Biosite; Elecsys, Roche). La migliore stabilità chimica dei peptidi nel sangue/plasma favorisce lievemente NT-proBNP rispetto al BNP.

Numerosi studi hanno dimostrato una sostanziale equivalenza in termini di correlato clinico fra i tre saggi commerciali più comunemente diffusi in ambito cardiologico[18-21]:
- Shionoria, Shionogi (BNP)
- Elecsys, Roche (NT-proBNP)
- Triage BNP, Biosite (BNP).

Questi tre saggi sono diretti, cioè non richiedono una fase preliminare di estrazione pre-analitica del peptide dal plasma. Il metodo di gran lunga più semplice che non richiede alcuna attrezzatura di laboratorio è il

Tabella IV. Caratteristiche tecniche e commerciali dei tre principali saggi usati per il dosaggio dei peptidi natriuretici del cervello circolanti.

	Shionoria (Shionogi)	Elecsys (Roche)	Triage (Biosite)
Peptide misurato	BNP	NT-proBNP	BNP
Tempo di analisi	24 ore	15 min	15 min
Volume di plasma (μl)	100	10*	250**
Metodo	Immunoradiometrico	Immunochemoluminescenza	Immunofluorescenza
Limite inferiore di detezione (pg/ml)	2	5	5
Costo analitico/campione (Euro)[§]	15	28	28

* volume minimo richiesto per l'aspirazione automatica del campione: 200 μl; ** sangue intero; [§] il costo analitico è indicativo, ma può variare anche da un fattore 2.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.149.213.97 Sun, 28 Apr 2024, 22:42:37

Triage. Altri metodi (di tipo immunoradiometrico o ELISA) sono commercialmente disponibili in Italia, ma meno diffusi nella realtà clinica e nella letteratura scientifica.

La tabella IV riporta alcune caratteristiche tecniche e commerciali dei tre principali metodi usati per il dosaggio dei peptidi natriuretici del cervello circolanti, in ambito cardiologico.

Riassunto

I peptidi natriuretici sono usciti ormai dall'ambito della ricerca per entrare nella pratica clinica cardiologica. La letteratura scientifica sul peptide natriuretico di tipo B (BNP) o sul peptide N-terminale (NT-proBNP) nell'insufficienza cardiaca cresce in modo continuo, ma rispetto alla grande mole di queste pubblicazioni, gli studi italiani sono poco rappresentati, anche se ci sono molte esperienze significative, concluse o in corso. Questo documento riassume brevemente le esperienze, in massima parte in corso e non pubblicate, di 12 gruppi italiani esposte durante una recente riunione, propone delle raccomandazioni sui metodi di raccolta dei campioni e di determinazione del BNP e, in seguito, un consenso sull'utilità della determinazione del BNP nell'insufficienza cardiaca. Questo consenso viene presentato per le diverse aree identificate per un possibile uso del BNP: a) screening di popolazione per insufficienza cardiaca, b) diagnosi di insufficienza cardiaca nei casi di dispnea nella pratica clinica di medicina generale, c) diagnosi di insufficienza cardiaca acuta in pronto soccorso, d) stratificazione prognostica dei pazienti con insufficienza cardiaca già documentata, e) guida della terapia.

Parole chiave: Diagnosi; Insufficienza cardiaca; Peptidi natriuretici; Prognosi.

Appendice

Gruppo Collaborativo Italiano sul BNP nell'Insufficienza Cardiaca

• Coordinamento:
Aldo P. Maggioni (maggioni@anmco.it) Centro Studi ANMCO, Firenze; *Roberto Latini* (latini@marionegri.it), *Serge Masson* (masson@marionegri.it), Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri", Milano.

• Partecipanti:
Nadia Aspromonte (naspromonte@yahoo.it), *Angela Beatrice Scardovi* (scardovi@libero.it), Ospedale Santo Spirito, Roma; *Maurizio Averna* (avernam@unipa.it), *Giovanni Cavera*, Policlinico "Paolo Giaccone", Università degli Studi, Palermo; *Carlo Campana* (unita.sc@smatteo.pv.it), IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; *Vincenzo Cirrincione* (vcirrin@tin.it), *Franco Ingrillì* (franco.ingrilli@virgilio.it), Presidio Ospedaliero Villa Sofia, Palermo; *Francesco Clemenza* (f.clemenza@tin.it), Ospedale Nuovo, Cefalù (PA); *Stefania De Feo* (sdefeo@fsm.it), *Cristina Opasich* (copasich@fsm.it), Fondazione Salvatore Maugeri, Pavia; *Giuseppe Di Tano* (giditano@tin.it), Azienda Ospedaliera Papardo, Messina; *Michele Emdin* (emdin@ifc.cnr.it), *Aldo Clerico* (clerico@ifc.cnr.it), Istituto di Fisiologia Clinica del CNR, Pisa; *Alessandro Imparato* (aimparato@fsm.it), *Massimo Pistono* (mpistono@fsm.it), Fondazione Salvatore Maugeri, Veruno (NO); *Gianfranco Misuraca* (g.misuraca@tin.it), Azienda Ospedaliera dell'Annunziata, Cosenza; *Monica Salio* (salio@marionegri.it), Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri", Milano; *Roberto Valle* (robertovalle@libero.it), *Loredano Milani*, Centro per lo Scompenso Cardiaco, San Donà di Piave (VE).

Bibliografia

1. Remme WJ, Swedberg K, for the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Eur Heart J 2001; 22: 1527-60.
2. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new peptide in porcine brain. Nature 1988; 332: 78-81.
3. Misuraca G, Serafini O, Caporale R, Battista F, Plastina F. La diagnosi di scompenso cardiaco in medicina generale: ruolo del peptide natriuretico cerebrale. Risultati di uno studio pilota su di un campione di popolazione della Calabria. Ital Heart J Suppl 2002; 3: 928-32.
4. Latini R, Masson S, Anand I, et al, for the Valsartan Heart Failure Trial Investigators. Effects of valsartan on circulating brain natriuretic peptide and norepinephrine in symptomatic chronic heart failure. The Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). Circulation 2002; 106: 2454-8.
5. Hobbs FD, Davis RC, Roalfe AK, Hare R, Davies MK, Kenkre JE. Reliability of N-terminal pro-brain natriuretic peptide assay in diagnosis of heart failure: cohort study in representative and high risk community populations. BMJ 2002; 324: 1-5.
6. McDonagh TA, Cunningham AD, Morrison CE, et al. Left ventricular dysfunction, natriuretic peptides, and mortality in an urban population. Heart 2001; 86: 21-6.
7. Nakamura M, Endo H, Nasu M, Arakawa N, Segawa T, Hiramori K. Value of plasma B type natriuretic peptide measurement for heart disease in a Japanese population. Heart 2002; 87: 131-5.
8. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. Lancet 1997; 350: 1347-51.
9. 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.
10. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, et al. Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure. Prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. Circulation 1997; 96: 509-16.
11. Anand IS, Fisher LD, Chiang YT, et al. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). Circulation 2003; 107: 1278-83.
12. 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.
13. Kawai K, Hata K, Takaoka H, Kawai H, Yokoyama M. Plasma brain natriuretic peptide as a novel therapeutic indicator in idiopathic dilated cardiomyopathy during beta-blocker therapy: a potential of hormone-guided therapy. Am Heart J 2001; 141: 925-32.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.149.213.97 Sun, 28 Apr 2024, 22:42:37

14. Murdoch DR, McDonagh TA, Byrne J, et al. Titration of vasodilator therapy in chronic heart failure according to plasma brain natriuretic peptide concentration: randomized comparison of the hemodynamic and neuroendocrine effects of tailored versus empirical therapy. Am Heart J 1999; 138: 126-32.
15. Yandle TG, Richards AM, Gilbert A, Fisher S, Holmes S, Espiner EA. Assay of brain natriuretic peptide (BN) in human plasma: evidence for high molecular weight BNP as a major component in heart failure. J Clin Endocrinol Metab 1993; 76: 832-8.
16. Wilkins MA, Su XL, Palayew MD, et al. The effects of posture change and continuous airway pressure on cardiac natriuretic peptides in congestive heart failure. Chest 1995; 107: 909-15.
17. Nowatzke WL, Cole TG. Stability of N-terminal pro-brain natriuretic peptide after storage frozen for one year and after multiple freeze-thaw cycles. Clin Chem 2003; 49: 1560-3.
18. Hammerer-Lercher A, Neubauer E, Muller S, Pachinger O, Puschendorf B, Mair J. Head-to-head comparison of N-terminal pro-brain natriuretic peptide, brain natriuretic peptide and N-terminal pro-atrial natriuretic peptide in diagnosing left ventricular dysfunction. Clin Chim Acta 2001; 310: 193-7.
19. Del Ry S, Giannessi D, Clerico A. Plasma brain natriuretic peptide measured by fully-automated immunoassay and by immunoradiometric assay compared. Clin Chem Lab Med 2001; 39: 446-50.
20. Masson S, Vago T, Baldi G, et al. Comparative measurement of N-terminal pro-brain natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in ambulatory patients with heart failure. Clin Chem Lab Med 2002; 40: 761-3.
21. Redfield MR, Rodeheffer R, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC Jr. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. J Am Coll Cardiol 2002; 40: 976-82.