

BNP e NT-proBNP nella diagnosi di insufficienza cardiaca e nella prognosi di pazienti con sindrome coronarica acuta

P. Cappelletti, D. Rubin, P. Bulian, M. Cassin*, F. Macor*, GL. Nicolosi*

Laboratorio di Patologia Clinica, *Cardiologia - Azienda Ospedaliera S. Maria degli Angeli, Pordenone

Riassunto

Premesse. Vi sono studi contrastanti circa la capacità diagnostica e prognostica di BNP e NT-proBNP nei pazienti con malattia coronarica. Lo scopo del lavoro è stato determinare il valore decisionale e l'efficienza diagnostica di BNP e NT-proBNP, in una popolazione ricoverata in Unità Coronarica (UTIC) per Sindrome Coronarica Acuta (SCA), per identificare i pazienti con insufficienza cardiaca e quelli con complicazioni sfavorevoli maggiori (morte, reinfarto, scompenso, angina instabile) a 30 giorni.

Metodi. In 189 pazienti consecutivi ricoverati in UTIC per SCA con ST sopraslivellato (ST-SCA n. 63) e senza sopraslivellamento ST (NST-SCA n. 126), valori < 40% di Frazione di Eiezione Ventricolare Sinistra (FEVS) sono stati considerati indicativi di insufficienza cardiaca ed è stato eseguito follow-up a 30 giorni per complicazioni maggiori (morte, scompenso acuto, reinfarto ed angina instabile, riammissione). All'ingresso sono stati determinati BNP (ADVIA Centaur® Bayer) e NT-proBNP (Elecsys® Roche). Con analisi ROC è stata valutata l'efficienza diagnostica globale e identificati i valori decisionali. La discordanza tra BNP e NT-proBNP nel suddividere la popolazione in veri e falsi positivi e negativi, rispetto ai valori decisionali ottenuti dall'analisi ROC, è stata valutata con test di McNemar.

Risultati. All'analisi ROC dei pazienti con FEVS < 40% (n. 16), l'area sottesa dalla curva è 0.80 per BNP e 0.82 per NT-proBNP ($p = 0.684$; NS) e i valori decisionali sono 508 ng/L per BNP (sensibilità 56.2%, specificità 93.6%) e 723 ng/L per NT-proBNP (sen-

sibilità 93.7%, specificità 59.0%). La discordanza tra i due indicatori biochimici è elevata (test di McNemar: 28.6%; $p < 0.0001$). L'area sottesa dalla curva dei pazienti con complicazioni (n. 48) è 0.712 per BNP e 0.685 per NT-proBNP ($p = 0.362$; NS) e i valori decisionali sono 183 ng/L per BNP (sensibilità 58.3%, specificità 72.3%) e 1250 ng/L per NT-proBNP (sensibilità 58.3%, specificità 69.3%). La discordanza è bassa (2.12%; $p = 0.540$, NS). L'analisi ROC con endpoint unicamente morte e scompenso presenta AUC 0.827 per BNP e 0.833 per NT-proBNP ($p = 0.88$; NS). I migliori cut-off sono 298 ng/L per BNP (sensibilità 72%, specificità 83.5%) e 942 ng/L per NT-proBNP (sensibilità 92.0%, specificità 64.6%). Il test di McNemar test è significativo: discordanze 19% $p < 0.0001$. Tuttavia, applicando il cut-off 101 ng/L per BNP la sensibilità è 92.0% e la specificità 54.3%, non significativamente differenti dai risultati ottenuti con NT-proBNP ($p = 0.89$).

Conclusioni. I due indicatori biochimici appaiono non equivalenti in ambito diagnostico di insufficienza cardiaca, con minor sensibilità del BNP e minor specificità di NT-proBNP. L'interpretazione di questo dato è complessa ma appare dipendere dai cut-off individuati, dalla definizione di disfunzione ventricolare in rapporto a FEVS e dalla prevalenza dello scompenso nella popolazione studiata.

I due indicatori biochimici appaiono equivalenti in ambito prognostico con end-point le complicanze maggiori, ma anche per le complicanze selezionate morte e scompenso, una volta scelti cut-off adeguati.

Summary

Diagnostic accuracy and prognostic value of Brain Natriuretic Peptide (BNP) and N-Terminal pro Brain Natriuretic Peptide (NT-proBNP) in patients with Acute Coronary Syndrome (ACS)

Background. There are controversial evidences about the diagnostic accuracy and prognostic value of BNP and NT-proBNP in patients with ACS. The aim of the study was to compare diagnostic and prognostic performances of

BNP and NT-proBNP in one group of consecutive patients with ACS.

Methods. 189 EDTA plasma and serum samples from patients admitted at CCU for ACS with and without ST-elevation (ST-ACS n. 63 and NST-ACS n. 126) have been assayed for BNP and NT-proBNP by chemiluminescent methods on Bayer ADVIA CENTAUR® and Roche ELECSYS® respectively. ROC analysis was used for studying diagnostic accuracy in identifying heart failure -

defined as left ventricular ejection fraction (LVEF) < 40% - and in identifying adverse prognosis at 30 days of follow-up - end points: death, heart failure, new infarct and unstable angina (readmission). The Mc Nemar test was used for comparing biochemical classification at optimal cut-off identified by ROC analysis.

Results. For identification of patients with LVEF < 40%, ROC analysis showed an optimal cut off at 508 ng/L for BNP (sensitivity 56.2%, specificity 93.6%) and at 723 ng/L for NT-proBNP (sensitivity 93.7%, specificity 59.0%) with area under curve (AUC) of 0.80 for BNP and 0.82 for NT-proBNP, not significant different ($p = 0.68$). MacNemar test was positive: 28.6% discordant classifications ($p < 0.0001$). In identification of adverse prognosis, the best cut-offs were 183 ng/l for BNP (sensitivity 58.3%, specificity 72.3%) and 1250 ng/l for NT-proBNP (sensitivity 58.3%, specificity 69.3%); AUCs were 0.712 and 0.685 respectively, with not significant difference ($p = 0.36$). The Mc Nemar test showed 2.1%

discordant classifications ($p = 0.54$). Another ROC analysis was performed with only death and heart failure as end points. AUC was 0.827 for BNP and 0.833 for NT-proBNP, not significant different ($p = 0.88$). The best cut-offs were 298 ng/L for BNP (sensitivity 72%, specificity 83.5%) and 942 ng/L for NT-proBNP (sensitivity 92.0%, specificity 64.6%). In this case, the Mc Nemar test was significant: discordant classifications 19% $p < 0.0001$. Nevertheless, applying the cut-off 101 ng/L for BNP sensitivity was 92.0%, and specificity 54.3%, not significant different from NT-proBNP ($p = 0.89$).

Conclusions. BNP and NT-proBNP showed different performances in identifying left ventricular dysfunction in patients with ACS, depending on selected cut-off and LVEF, and the prevalence of heart failure in the studied population. The markers were equivalent in stratification of the short-term risk of major adverse events and for endpoints death and heart failure only, when adequate cut-off was applied.

Introduzione

I peptidi natriuretici cardiaci (PNC), di cui si conoscono ancora non completamente metabolismo e fisiopatologia¹, sono divenuti sempre più uno strumento diagnostico importante nella diagnosi e nella prognosi dello scompenso acuto e cronico, sistolico e diastolico, nei pazienti sintomatici ed asintomatici, con suggestive seppur parziali indicazioni di utilizzo nella personalizzazione delle terapie². Inoltre, un crescente numero di studi dimostra la loro utilità nella stratificazione del rischio in pazienti con Sindrome Coronarica Acuta (SCA)³. Il proliferare di dati ed interpretazioni ha reso indispensabili documenti di consenso⁴ sull'uso appropriato e basato sulle prove di efficacia dei PNC. La complessità delle valutazioni cliniche risiede anche nella complicità degli aspetti analitici e preanalitici delle determinazioni ematiche dei PNC. Il recente documento internazionale⁵ sulle specifiche di qualità dei dosaggi del peptide natriuretico di tipo B per molti aspetti è un elenco di carenze e problemi ancora da risolvere.

Uno degli argomenti del dibattito attuale è se BNP (il peptide natriuretico attivo) e NT-proBNP (la frazione inattiva liberata dal clivaggio del proBNP) abbiano le stesse performance analitiche e diagnostiche, nei pazienti con scompenso cardiaco così come nei pazienti con SCA⁶.

I lavori di metanalisi sulla capacità prognostica nello scompenso⁷ e nelle SCA³, nonché diversi lavori clinici rivolti sia alla valutazione delle capacità diagnostiche nello scompenso acuto^{8,9} che alla valutazione prognostica in pazienti infartuati^{10,11} concludono per una sostanziale equivalenza dei 2 marcatori. Alcuni contributi evidenziano una migliore performance di BNP nella rivelazione dello scompenso sistolico¹², come ridotta Frazione di Eiezione Ventricolare Sinistra (FEVS) all'ecocardiografia, anche nelle forme lievi o diastoliche isolate¹³, in pazienti ospedalizzati ed ambulatoriali¹⁴. Altri, viceversa, sottolineano i vantaggi di NT-proBNP nella identificazione e valutazione dello scompenso¹⁵, anche lieve¹⁶ o in popolazioni miste¹⁷, e nella stratificazione del rischio nel post-infarto¹⁸.

Nel presente lavoro si è inteso valutare la capacità diagno-

stica di scompenso, inteso come disfunzione ventricolare sinistra indicata da un FEVS < 40%, e la capacità prognostica a breve termine (30 giorni) valutata dal follow-up delle complicanze maggiori (morte, scompenso, re-infarto, riammissione) di BNP e NT-proBNP, determinati contemporaneamente sulla stessa popolazione di pazienti cardiologici (ricoverati in UTIC per SCA).

MATERIALI E METODI

Popolazione studiata

Sono stati studiati 189 pazienti ricoverati in Unità Coronarica (UTIC) per Sindrome Coronarica Acuta con sopraslivellamento del tratto ST dell'ElettroCardioGramma (ST-SCA n. 63: 40 M, 23 F, età media 67, range 37-92) e per Sindrome Coronarica Acuta senza segni classici di Infarto del Miocardio (NST-SCA n. 126: 90 M, 36 F, età media 71, range 37-92), che hanno dato il proprio consenso informato all'utilizzo dei dati.

Metodo di riferimento (reference standard)

La Frazione di Eiezione del Ventricolo Sinistro (FEVS), ottenuta con Ecocardiografia color Doppler, è stata usata come metodo diagnostico di riferimento per studiare l'efficacia diagnostica dei PNC esaminati. Valori < 40% di FEVS sono stati considerati indicativi di insufficienza cardiaca. Sui 189 pazienti è stato eseguito un follow-up a 30 giorni per la rilevazione di complicazioni maggiori (morte, scompenso, edema polmonare, reinfarto o angina instabile, riammissione).

Determinazione di BNP e NT-proBNP (index test).

I campioni di plasma EDTA e di siero sono stati prelevati in provette di plastica Sarstedt®, all'ingresso in UTIC, centrifugati entro 30 min e conservati a - 80°C per un massimo di 60 giorni.

Lo studio e l'analisi dei campioni è stato effettuato con ADVIA CENTAUR® (Bayer Diagnostici) per la misura del BNP e ELECSYS 2010® (Roche Diagnostici) per la misura dell'NT-proBNP.

Recentemente i 2 sistemi metodo-strumento sono stati

accuratamente valutati: ADVIA Centaur da WU et al¹⁹ ed ELECSYS 1010, 2010 e E170 nei lavori multicentrici di Sokoll et al²⁰ e di Yeo et al²¹.

Analisi statistica

Con l'analisi del Receiver-operating characteristics (ROC) plot è stata calcolata l'area sotto la curva (AUC) dei test BNP e NT-proBNP per valutarne l'efficienza diagnostica globale e identificare limiti decisionali. L'accuratezza diagnostica dei metodi sotto le diverse condizioni, e quindi l'eventuale discordanza tra BNP e NT-proBNP nel suddividere la popolazione in veri e falsi positivi e negativi rispetto ai valori decisionali ottenuti dall'analisi ROC, è stata comparata utilizzando il test di McNemar (confronto dei corrispondenti discordanti per falsa classificazione biochimica). Sono stati considerati statisticamente significativi valori di $p < 0.05$.

RISULTATI

Per quanto riguarda l'accuratezza diagnostica, l'analisi ROC (Figura 1) mostra le curve relative a BNP e NT-proBNP, dove la variabile che classifica è la FEVS $< 40\%$. 16 pazienti su 189 sono veri positivi (FEVS $< 40\%$). L'area sottesa dalla curva è 0.80 (SE 0.068, 95% CI 0.736-0.855) per BNP e 0.82 (SE 0.066, 95% CI 0.758-0.872) per NT-proBNP. La differenza di 0.020 non è statisticamente significativa ($p = 0.684$). In queste condizioni, i valori decisionali con la più alta accuratezza diagnostica appaiono essere 508 ng/L per BNP (sensibilità 56.2%, 95% CI 28.0-81.2; specificità 93.6%, 95% CI 87.8-96.9) e 723 ng/L per NT-proBNP (sensibilità 93.7%, 95% CI 63.8-99.7; specificità 59.0%, 95% CI 50.2-67.2). Comparando le 60 misclassificazioni con il test BNP e le 6 con il test NT-proBNP, con il test di McNemar, la discordanza tra i due indicatori biochimici è elevata (discordanze (%): $(60-6)/189*100=$

28.6%) e statisticamente significativa ($p < 0.0001$). Per comprendere i motivi della discordanza sono stati studiati in dettaglio i casi non concordanti. L'analisi ha mostrato 60 falsi positivi per NT-proBNP (oltre agli 11 presenti in entrambi i metodi), ma veri negativi per BNP (maggiore specificità di BNP) e 6 falsi negativi per BNP (oltre ad 1 caso presente in entrambi i metodi), ma veri positivi per NT-proBNP (maggiore sensibilità di NT-proBNP).

Per determinare il potere prognostico dei due marcatori, si è applicato lo studio della curva ROC (Figura 2) ai pazienti con complicazioni maggiori accertate nel follow-up a 30 giorni. Nell'analisi ROC dei pazienti con complicazioni a 30 giorni sono risultati positivi 48 pazienti su 189. L'area sottesa dalla curva è 0.712 (SE 0.046, 95% CI 0.642-0.775) per BNP e 0.685 (SE 0.047, 95% CI 0.614-0.751) per NT-proBNP con una differenza di 0.027 statisticamente non significativa ($p = 0.362$) e limiti decisionali pari a 183 ng/L per BNP (sensibilità 58.3%, 95% CI 41.4-73.6; specificità 72.3%, 95% CI 62.1-79.6) e a 1250 ng/L per NT-proBNP (sensibilità 58.3%, 95% CI 41.4-73.6; specificità 69.3%, 95% CI 59.9-77.7). Usando questi cut-off, la classificazione per i test fu corretta in 163 pazienti ed errata in 24 soggetti. Comparando le 14 misclassificazioni di BNP e le 10 di NT-proBNP, con il test di McNemar, la discordanza è bassa (discordanze (%): $(14-10)/189*100= 2.1\%$) e la differenza non è statisticamente significativa ($p = 0.540$).

Restringendo il campo degli eventi a 30 giorni alla morte e scompenso, otteniamo di isolare 25 casi su 189 pazienti. L'analisi della Curva ROC dà i seguenti risultati: AUC per BNP = 0.827 (SE 0.052, 95% CI 0.765-0.878) e AUC per NT-proBNP = 0.833 (SE 0.052, 95% CI 0.772-0.883) con una differenza = 0.006 (SE 0.038, 95% CI -0.069-0.081), non statisticamente significativa ($p = 0.883$). BNP al cut

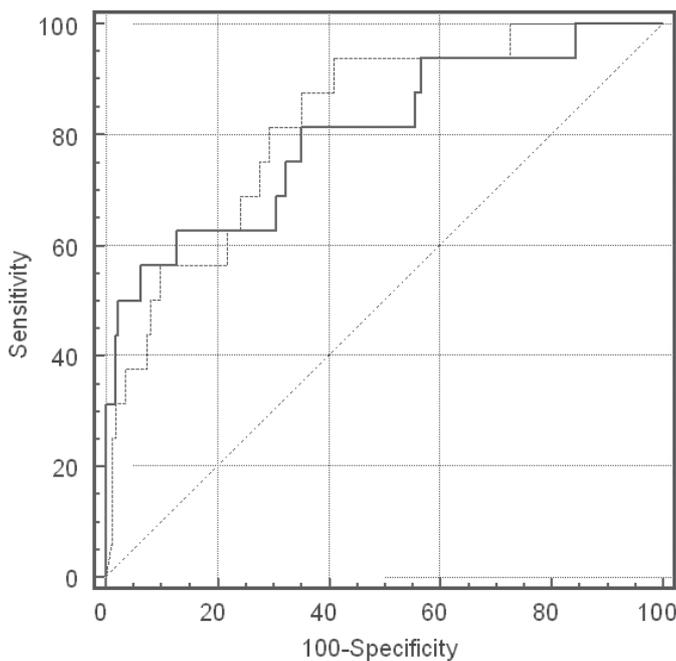


Figura 1. Efficienza diagnostica di BNP e NT-proBNP per FEVS $< 40\%$. BNP (—) NT-ProBNP (---).

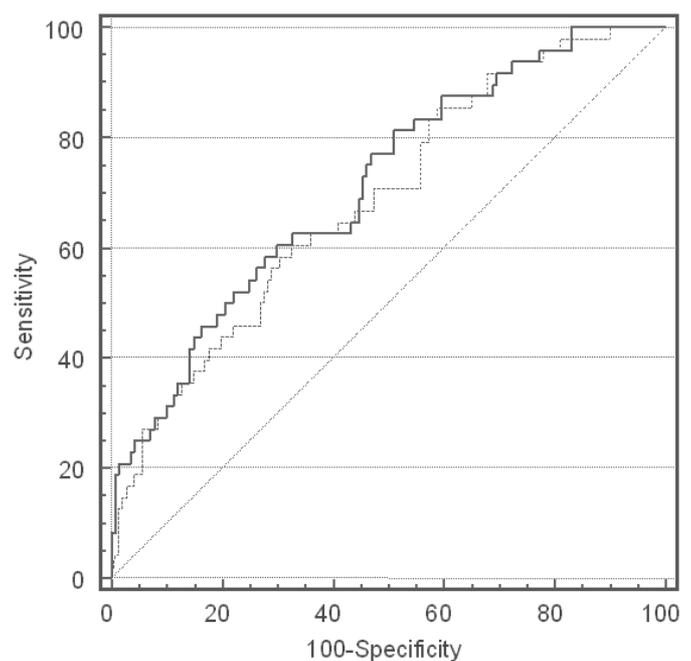


Figura 2. Efficienza prognostica di BNP e NT-proBNP per complicanze a 30 giorni (morte, scompenso, infarto, angina). BNP (—) NT-ProBNP (---).

off individuato di 298.58 ng/L presenta una sensibilità 72.0% (95% CI 50.6-87.9) ed una specificità 83.5% (95% CI 77.0-88.9), con un Valore Predittivo Positivo (VPP) 39.9% e un Valore Predittivo Negativo (VPN) 95.1%. NT-proBNP al cut off individuato di 942.5 ng/L presenta una sensibilità 92.0% (95% CI 73.9-98.8) e una specificità 64.6% (95% CI 56.8-71.9) con un VPP 28.3% e un VPN 98.1%. Comparando i risultati con il test di McNemar per le discordanze, il risultato è significativo (discordanze 19.05%; $p < 0.0001$). Se si sceglie il cut-off 101 ng/L per BNP, la sensibilità è 92.0% (95% CI 73.9-98.8) e la specificità 54.3% (95% CI 46.3-62.1), con VPP 23.5% e VPN 97.8%, non significativamente differenti dai risultati ottenuti con NT-proBNP ($p = 0.89$).

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

I principali risultati del nostro studio di accuratezza diagnostica e di capacità prognostica sono che, nei sistemi da noi utilizzati ADVIA Centaur® Bayer Diagnostici ed Elecsys 2010® Roche Diagnostici, nella popolazione studiata di 189 pazienti consecutivi ricoverati in UTIC per SCA-ST e SCA-NST, e utilizzando i cut-off individuati con analisi ROC, BNP e NT-proBNP non appaiono equivalenti, con minor sensibilità del BNP e minor specificità di NT-proBNP, per la diagnosi di scompenso, definita da una FEVS < 40%. I due indicatori biochimici appaiono, viceversa, equivalenti per la prognosi di complicanze maggiori (morte, scompenso, reinfarto ed angina, riammissione in ospedale) nei 30 giorni dopo il ricovero.

La letteratura sottolinea le differenze possibili tra BNP e NT-proBNP sotto il profilo biochimico ed analitico¹. BNP avrebbe una più stretta correlazione con le attività ormonali ed immunologiche e una miglior correlazione con le condizioni cliniche e fisiologiche dopo modificazioni acute dell'emodinamica. Nonostante la produzione equimolecolare, i valori ematici di NT-proBNP sono da 6 a 20 volte più alti di quelli del BNP, a causa della maggiore massa molecolare (2.4 volte), della più lunga emivita (fino a 2h contro 22 min), della diversa clearance (minore sensibilità alla endopeptidasi e agli enzimi proteolitici; assenza di catabolismo via recettore specifico) e per una maggior stabilità nella conservazione a lungo termine²¹.

Tra i non molti studi di comparazione diretta BNP e NT-proBNP, pochi sono rivolti a valutare pazienti con SCA e per lo più finalizzati alla stratificazione del rischio^{10,11,16,18}. Uno solo¹⁸ è simile al nostro e compara BNP ADVIA Centaur e NT-proBNP Elecsys 2010 verso FEVS. Lo studio è stato effettuato su 180 pazienti cardiologici, la stadiazione delle FEVS è stata tripartita (grave < 35%; media 35-60%; normale > 60%) e i marcatori sono stati testati per la individuazione delle diverse stadiazioni. BNP appare migliore nella diagnosi biochimica di FEVS molto compromessa mentre NT-proBNP pare essere più sensibile nell'individuare disfunzioni precoci del ventricolo sinistro.

Il numero dei pazienti dello studio austriaco è sovrapponibile al nostro; ma la tipologia è diversa. I nostri sono pazienti consecutivi afferenti all'UTIC, mentre i pazienti austriaci sono 157 pazienti ricoverati per dolore toracico o palpitazioni al fine di ulteriori indagini diagnostiche, con una prevalenza di scompenso molto

minore nel nostro caso (9% vs 18%). Inoltre i livelli decisionali trovati con analisi ROC sono molto diversi dai nostri: 137.4 ng/L BNP e 211.4 ng/L NT-proBNP per l'individuazione dell'insufficienza grave e 20.6 ng/L BNP e 143.4 ng/L NT-proBNP per l'individuazione dell'insufficienza cardiaca moderata. Nonostante queste differenze le conclusioni intorno ad una diversa sensibilità e specificità di marcatori esaminati nella diagnosi di insufficienza cardiaca in pazienti con malattia cardiovascolare sono simili. Gli Autori austriaci suggeriscono un'interpretazione. La maggiore sensibilità di NT-proBNP potrebbe risiedere nella clearance renale più lenta di questo peptidi e ciò potrebbe consentire un incremento plasmatico proporzionalmente più alto di NT-proBNP rispetto a BNP negli stadi precoci di disfunzione del ventricolo. Viceversa, un successivo incremento di questo marcatore sarebbe meno evidente rispetto a BNP negli stadi di disfunzione ingravescente. In contrasto con questa opinione, seppur in pazienti con tipologia non totalmente sovrapponibile (130 soggetti sottoposti a coronarografia per esclusione di malattia coronarica), un altro gruppo austriaco¹³ ha recentemente dimostrato una sostanziale equivalenza dei marcatori BNP e NT-proBNP nella identificazione della disfunzione ventricolare sinistra lieve (definita come FEVS 40-50%), confermando dati precedenti¹² su pazienti con scompenso cronico, con AUC di 0.78 (95% CI 0.63-0.89) e di 0.75 (95% CI 0.58-0.87) rispettivamente.

L'interpretazione del riscontro di elevazione precoce dei PNC in SCA è, in realtà, complicata dal fatto che l'entità dell'elevazione è in relazione alla gravità dell'evento ischemico e al tempo trascorso tra inizio dell'episodio ischemico e momento di rilevazione dell'elevazione, dato che le concentrazioni di PNC aumentano progressivamente nelle prime 24 ore dall'episodio ischemico acuto. Benché, sotto il profilo prognostico i risultati della metanalisi italiana³, basati fondamentalmente sui dati di Jernberg et al²², conducano alla conclusione di una indifferenza del momento del prelievo durante il ricovero per SCA, i risultati dello studio PRISM²³ suggeriscono l'opportunità di misurare seriali dei PNC nei pazienti con SCA per una loro stratificazione dinamica del rischio: il mancato decremento del marcatore, quando elevato al momento dell'ammissione, o un suo incremento durante il ricovero si associano ad un aumento del rischio (OR 33.7 e 24.0 rispettivamente). Inoltre è stato evidenziato che i pazienti con SSTEMI mostrano concentrazioni più elevate dei pazienti con infarto miocardico senza soprasslivellamento del tratto ST e che questi ultimi evidenziano concentrazioni dei PNC maggiori dei pazienti con angina instabile²⁴. Pertanto la diversa composizione delle popolazioni cardiologiche studiate, sotto il profilo della tipologia di malattia coronarica, può avere un peso nella determinazione delle diverse performance dei peptidi natriuretici. Infine, deve essere tenuto conto della funzionalità renale dei pazienti studiati. Infatti, mentre la correlazione tra BNP e il tasso di filtrazione glomerulare stimato (GFR) è approssimativamente -0.20, quella tra NT-proBNP e GFR è -0.60 e ciò motiverebbe la marcata influenza della disfunzione renale sui livelli di NT-proBNP nei pazienti post-infartuati, nei quali la prevalenza di insufficienza renale cresce con la gravità di disfunzione ventricolare sinistra. Nella recente ricerca del grup-

po di Regensburg¹¹, sia BNP che NT-proBNP sono aumentati con il progredire dell'insufficienza renale in modo sostanzialmente simile nei pazienti con FEVS > 35% e con un aumento più marcato per NT-proBNP nei pazienti con FEVS < 35%. Gli Autori valutano che la presenza/assenza di insufficienza renale (livello decisionale GFR \leq 85 mL/min) determina un aumento di 57 ± 12 ng/L BNP e di 267 ± 55 ng/L NT-proBNP e quindi suggeriscono l'uso di livelli decisionali diversi a seconda della condizione renale del paziente. Nella nostra popolazione la media delle concentrazioni ematiche di creatinina è 2.244 mg/dL \pm 0.922. La creatinemia è certamente un indicatore poco affidabile nella valutazione dell'insufficienza renale, comparata con il GFR, e tuttavia le concentrazioni ematiche di creatinina nella nostra popolazione depongono per un gruppo dalla elevata prevalenza di disfunzione renale, che ha conseguenze differenziate sulla concentrazione dei peptidi natriuretici. Nel lavoro di Luchner et al¹¹, infatti, i valori di creatinemia nei pazienti con GFR < 85 mL/min e FEVS > 35% (disfunzione renale ma non ventricolare) sono 1.2 ± 0.03 contro 1.6 ± 0.2 nei pazienti con GFR < 85 mL/min e FEVS < 35% (disfunzione renale e cardiaca associate). Mentre nei pazienti con disfunzione renale e funzione ventricolare conservata o poco danneggiata l'aumento relativo dei 2 peptidi natriuretici comparati (BNP e NT-proBNP) è simile, nei pazienti con insufficienza renale e malattia ventricolare sinistra grave l'aumento di NT-proBNP è più pronunciato di quello di BNP (640% versus 480%). Luchner et al¹¹ concludono affermando il significato di marcatori della funzione cardio-renale dei PNC. In realtà il punto principale di difficoltà sta nella forzata equivalenza tra scompenso, FEVS, PNC. Vari studi hanno cercato di correlare la concentrazione plasmatica di BNP e la funzione ventricolare sinistra in pazienti con indicazione ad un esame ecocardiografico⁴. In generale, l'efficienza diagnostica del test è funzione della definizione di diminuita funzione ventricolare e della sua prevalenza nella popolazione valutata. Bisogna, però, tener conto che l'obiettivo clinico più studiato è quello della classificazione dello scompenso cardiaco. Anche in questi casi le correlazioni tra concentrazioni plasmatiche di PNC e FEVS oscillano tra r di 0.49 e 0.63. Solo 2 studi, che utilizzano la risonanza magnetica per determinare FEVS, hanno trovato correlazioni migliori con BNP (r -0.78) e con NT-proBNP (r -0.75)¹². Il gruppo neozelandese del Christchurch Hospital¹⁰, che per primo suggerì i rapporti tra PNC e FEVS, ha mostrato in una coorte di 666 pazienti con infarto miocardico acuto, che, ai fini prognostici, i marcatori natriuretici sono simili e che il rischio da essi segnalato non si annulla nell'analisi multivariata ma si aggiunge a quello segnalato da FEVS, suggerendo che i metodi ecocardiografici e biochimici si integrano più che sostituirsi l'un l'altro nella diagnostica dell'insufficienza cardiaca e dello scompenso, nonché nella stratificazione del rischio post-infartuale. Ciò è comprensibile anche fisiopatologicamente, facendo attenzione alla complessità degli stimoli alla base della secrezione e rilascio di BNP (stress della parete endocardica, asse ormonale renina-angiotensina-aldosterone, cascata citochinica pro-infiammatoria, ischemia ed ipossia) che ha portato de Lemos e collaboratori²⁵ a definire l'attivazione neuroormonale cardi-

aca la caratteristica unificante nei pazienti con SCA ad elevato rischio di morte.

Riguardo il secondo punto, le potenzialità prognostiche in SCA, i nostri dati si aggiungono ai risultati di numerosi studi condotti su più di 12.000 pazienti che hanno evidenziato come elevazioni dei PNC sono predittive di morte ed insufficienza cardiaca grave nell'intero spettro dei pazienti con SCA⁴. I risultati degli studi clinici indicherebbero che elevazioni delle concentrazioni di BNP e NT-proBNP sono predittive di mortalità e di insufficienza cardiaca grave (edema polmonare e shock) ma non sono predittive di eventi ischemici ricorrenti (soprattutto di infarto miocardico non-fatale). Il valore prognostico dell'elevazione dei PNC è indipendente ed incrementale rispetto alle variabili cliniche (età, diabete, scompenso cardiaco pregresso o in atto al momento del ricovero, pressione arteriosa, frequenza cardiaca), elettrocardiografiche (nei pazienti con SCA senza sopraslivellamento del tratto ST) e biochimiche (troponina). I risultati della recente meta-analisi³ mostrano che il valore prognostico di BNP - OR 3.54 (95% CI 2.42 - 5.17) - e NT-proBNP - OR 4.42 (95% CI 3.83 - 5.10) - è simile, a breve termine - OR 3.38 (95% CI 2.44-4.68) - e a lungo termine - OR 4.31; 95%CI 3.77-4.94. In realtà la metanalisi tiene conto dell'unico seppur fondamentale studio che ha utilizzato il BNP²⁵ e di 4 studi che hanno utilizzato NT-proBNP^{22,24,26,27}. Mentre gli studi con NT-proBNP convergono nel segnalare la capacità prognostica per morte e scompenso ma non per nuovo evento coronarico acuto, nello studio di de Lemos et al²⁵ BNP era in grado di prevedere anche il rischio di re-infarto. Nel lavoro degli Autori neozelandesi¹⁰ entrambe i marcatori natriuretici sono predittori indipendenti di morte e scompenso a 3 anni nei pazienti con pregresso infarto ma hanno correlazioni più deboli con la prognosi di nuovi eventi coronarici acuti (AUC 0.81 versus 0.57). L'associazione di elevato marcatore e FEVS compromessa moltiplica il rischio: 37% a 3 anni (aumento del solo marcatore biochimico 14%; FEVS < 40% da sola 6%). Tuttavia, distinguendo i pazienti secondo FEVS \leq 40%, i peptidi natriuretici sono, all'analisi multivariata, i più forti predittori indipendenti di infarto nei pazienti con ridotta FEVS ma non in quelli con FEVS conservata. Commentano gli Autori che non sorprende che l'aumento dei peptidi natriuretici rifletta il grado di disfunzione emodinamica e quindi il rischio di scompenso acuto e morte, dato che lo stimolo primario alla sintesi e rilascio è la pressione trasmurale collegata alla pressione di riempimento ventricolare, indicatore emodinamico principale della gravità della compromissione cardiaca. Più complesso appare il meccanismo sottostante il rischio di nuovi eventi ischemici. E' possibile che la progressione rottura di placca - trombo occlusivo sia facilitata da flussi coronarici già compromessi da elevate pressioni intraventricolari diastoliche ed anche che i miociti siano più vulnerabili alla necrosi in condizioni di ridotto flusso coronarico conseguente al rimodellamento ventricolare e agli effetti potenzialmente tossici delle elevate concentrazioni circolanti di angiotensina II, endotelina-1 e catecolamine, come avviene nello scompenso. Infine, anche il gruppo PRISM²³, che utilizza determinazioni seriali di NT-proBNP per una stratificazione dinamica del rischio in pazienti infartuati, mostra che il peptide natriuretico è

prognostico a breve termine (30 giorni) di morte - OR 6.0 (95% CI 2.7 – 13.5) - ma anche di re-infarto non fatale - OR 2.6 (95% CI 1.5 – 4.5). Pertanto la capacità prognostica dei marcatori appare riflettere le popolazioni e i livelli decisionali selezionati più che differenze reali tra BNP e NT-proBNP nella previsione differenziata dei diversi end-point (morte, scompenso, nuovo evento ischemico).

La potenzialità prognostica dei due PNC nei nostri pazienti ricoverati in UTIC per complicanze maggiori a 30 giorni appare sovrapponibile ai dati di letteratura, anche se con performance non particolarmente brillanti: BNP sensibilità 58.3% e specificità 72.3%, a cut-off 183 ng/L; NT-proBNP sensibilità 58.3% e specificità 69.3%, a cut-off 1250 ng/L. Se si considerano come outcome solo gli eventi morte e scompenso, le performance dei 2 PNC in analisi della curva ROC appaiono sovrapponibili (AUC 0.827 BNP vs 0.833 NT-proBNP) con maggiore specificità per BNP (83.5%) e maggior sensibilità per NT-proBNP (92.0%). L'analisi delle discordanze porterebbe ad enfatizzare, di nuovo, la maggiore sensibilità di NT-proBNP. In ogni caso i VPN dei 2 marcatori ai cut-off individuati di 298.58 ng/L BNP e 942.5 ng/L NT-proBNP, nella nostra popolazione non selezionata e quindi con prevalenza "unbiased", sono molto buoni e sufficientemente simili: 95.1% per BNP e 98.1% per NT-proBNP. Infine se la scelta del cut-off è ragionata sulla base della finalità clinica (esclusione di eventi), al livello decisionale di 100 ng/L, BNP ha la stessa prestazione prognostica di NT-proBNP anche per gli end-point ristretti morte e scompenso: sensibilità 92.0%, specificità 54.3% e VPN 97.8%. E' quindi corretto concludere che la capacità prognostica dei peptidi natriuretici in pazienti con SCA è equivalente. Anche sotto il profilo fisiopatologico è ragionevole supporre che i PNC esprimano globalmente il rischio di un cuore incapace di reggere la sua funzione, dato che sono al termine di stimoli complessi emodinamici, neuroormonali, pro-infiammatori, ischemici ed ipossici.

L'esame dei nostri dati e di quelli comparabili in letteratura sottolinea la difficoltà di identificare livelli decisionali validi in ogni situazione ed in grado di esprimere tutto il potenziale di rischio derivante dal riscontro dell'elevazione dei PNC, in relazione da un lato della composizione della popolazione sotto il profilo della patologia cardiaca e delle patologie concomitanti, principalmente renali, e dall'altro al metodo analitico utilizzato, ai livelli decisionali e agli end-point prescelti. Il concetto fondamentale da ritenere è che il potenziale di rischio per i pazienti con SCA, espresso dai peptidi natriuretici, è un continuum e rappresenta la probabilità globale di eventi sfavorevoli cardiaci nel breve e lungo periodo.

Bibliografia

- Mair J, Hammerer-Lercher A, Puschendorf B. The impact of cardiac natriuretic peptide determination on the diagnosis and management of heart failure. *Clin Chem Lab Med* 2001;39:571-88.
- Pfister R, Schneider CA. Natriuretic peptides BNP and NT-proBNP: established laboratory markers in clinical practice or just perspectives? *Clin Chim Acta* 2004;349:25-38.
- Galvani M, Ferrini D, Ottani F. Natriuretic peptides for risk stratification of patients with acute coronary syndromes. *Eur J Heart Fail* 2004;6:327-33.
- Emdin M, Clerico A, Clemenza F, Galvani M, Latini R, Masson S et al. Raccomandazioni sull'impiego clinico dei peptidi natriuretici cardiaci. *RIMeL - IJLaM* 2005;2:93-109.
- Apple FS, Panteghini M, Ravkilde J, Nair J, Wu AHB, Tate J, Pagani F, Christenson RH, Jaffe AS. Quality specifications for B-type natriuretic peptide assays. *Clin Chem* 2005;51:486-93.
- Yeo KTJ, Dumont KE, Brough T. Elecsys NT-proBNP and BNP assays: are there analytically and clinically relevant differences? *J Card Fail* 2005;5Suppl: S84-8.
- Doust JA, Pietrzak E, Dobson A, Glasziou P. How well does B-type natriuretic peptide predict death and cardiac events in patients with heart failure: systematic review. *BMJ* 2005;330:625-33.
- Lainchbury JG, Campbell E, Frampton CM, Yandle TG, Nicholls MG, Richards AM. Brain natriuretic peptide and N-terminal brain natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure in patients with acute shortness of breath. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:728-35.
- Mueller T, Gegenhuber A, Poelz W, Haltmayer M. Diagnostic accuracy of B type natriuretic peptide and amino terminal proBNP in the emergency diagnosis of heart failure. *Heart* 2005;91:606-12.
- Richards AM, Nicholls MG, Espiner EA, Lainchbury JG, Troughton RW, Elliott J, et al. B-Type natriuretic peptides and ejection fraction for prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 2003;107:2786-92.
- Luchner A, Hengstenberg C, Loewel H, Riegger G, Holmer S. Effect of compensated renal dysfunction on approved heart failure markers: direct comparison of brain natriuretic peptide and N-terminal-pro brain natriuretic peptide. *Hypertension* 2005;46:118-23.
- 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.
- Hammerer-Lercher A, Ludwig W, Falkensammer G, et al. Natriuretic peptides as markers of mild forms of left ventricular dysfunction: effects of assays on diagnostic performance of markers. *Clin Chem* 2004;50:1174-83.
- Masson S, Vago T, Baldi G, Solio M, De Angelis N, Nicolis E 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.
- Seino Y, Ogawa A, Yamashita T, Fukushima M, Ogata K, Fukumoto H, Takano T. Application of NT-proBNP and BNP measurement in cardiac care: a more discerning marker for the detection and evaluation of heart failure. *Eur J Heart Fail*;2004:295-300.
- Mueller T, Gegenhuber A, Poelz W, Haltmayer M. Head-to-head comparison of the diagnostic utility of BNP and NT-proBNP in symptomatic and

- asymptomatic structural heart disease. *Clinica Chimica Acta* 2004;341:41–8.
17. Pfister R, Scholz M, Wielckens K, Erdmann E, Schneider CA. Use of NT-proBNP in routine testing and comparison to BNP. *Eur J Heart Fail* 2004;6:289–93.
 18. Mueller T, Gegenhuber A, Poelz W, Haltmayer M. Biochemical diagnosis of impaired left ventricular ejection fraction-comparison of the of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP diagnostic accuracy of brain natriuretic peptide (BNP) and amino terminal proBNP (NT-proBNP). *Clin Chem Lab Med* 2004;42:159–63.
 19. Wu AH, Packer M, Smith A, Bijou R, Fink D, Mair J, et al. Analytical and clinical evaluation of the Bayer ADVIA Centaur automated B-type natriuretic peptide assay in patients with heart failure: a multisided study. *Clin Chem* 2004;50:867-73.
 20. Sokoll LJ, Baum H, Collinson PO, Gurr E, Haass M, Luthe H et al. Multicentric analytical performance evaluation of the Elecsys proBNP assay. *Clin Chem Lab Med* 2004;42:965-72
 21. Yeo K-TJ, Wu AHB, Apple FS, Kroll MH, Christenson RH, Lewandrowski KB et al. Multicenter evaluation of the Roche NT-proBNP assay and comparison to the Biosite Triage BNP assay. *Clin Chim Acta* 2003;338:107-115.
 22. Jernberg T, Stridsberg M, Venge P, Lindahl B. N-terminal pro brain natriuretic peptide on admission for early risk stratification of patients with chest pain and no ST-segment elevation. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:437-45.
 23. Heeschen C, Hamm CW, Mitrovic V, Lantelme NH, White HD. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels for dynamic risk stratification of patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2004;110:3206-12.
 24. James SK, Lindahl B, Siegbahn A, Stridsberg M, Venge P, Armstrong P, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. *Circulation* 2003 Jul 22;108:275-81.
 25. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001;345:1014-21.
 26. Omland T, Persson A, Ng L, O'Brien R, Karlsson T, Herlitz J, et al. Nterminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;106 2913-8.
 27. Galvani M, Ottani F, Oltrona L, Ardissino D, Gensini GF, Maggioni AP, et al. Italian Working Group on Atherosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology and the Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO). N-terminal pro-brain natriuretic peptide on admission has prognostic value across the whole spectrum of acute coronary syndromes. *Circulation*. 2004; 110: 128-34.