

## NT-proBNP nei pazienti con dispnea acuta in medicina d'urgenza: quale livello decisionale?\*

Alberto Dolci<sup>1</sup>, Roberto Dominici<sup>1</sup>, Paolo Villa<sup>2</sup>, Stefano Guzzetti<sup>2</sup>, Mauro Panteghini<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio Analisi Chimico-Cliniche, Azienda Ospedaliera 'Luigi Sacco' e Cattedra di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica, Università degli Studi, Milano

<sup>2</sup>U.O. Medicina d'Urgenza, Azienda Ospedaliera 'Luigi Sacco', Milano

### ABSTRACT

**NT-proBNP in patients with acute dyspnoea admitted to the emergency department: which cutoff should we use?** The NT-proBNP determination plays a key role in the emergency setting to rule out acute heart failure (AHF) in patients presenting with acute dyspnoea. Particularly, in the PRIDE study using 450 ng/L as cutoff the marker showed a negative predictive value (NPV) of 99%. In this retrospective study, we evaluated 498 emergency department (ED) patients with acute dyspnoea (248 males; mean age, 77±12 years) by NT-proBNP determination (Roche Elecsys 2010) at admission. The final diagnosis of AHF was determined on the basis of clinical history, physical examination, electrocardiogram and chest X-ray, but without knowledge of NT-proBNP results. 306 patients (61.4%) were diagnosed as AHF and 192 as having dyspnoea of noncardiac origin. NT-proBNP was >450 ng/L in 295 AHF patients (sensitivity, 96.4%), while 102 patients without AHF had NT-proBNP <450 ng/L (specificity, 53.1%). NPV and positive predictive value (PPV) were 89.4% and 76.3%, respectively. As the obtained NPV was lower than that reported in the PRIDE study, we also evaluated the diagnostic accuracy of NT-proBNP using the cutoff of 300 ng/L, as suggested by the ICON study. Using this lower cutoff, NT-proBNP was positive in 300 AHF patients (sensitivity, 98.0%) and negative in 81 patients without AHF (specificity, 42.2%). NPV and PPV were 92.0% and 72.7%, respectively. While sensitivities obtained at two different cutoffs were not significantly different (P=0.32), the specificity using 450 ng/L was significantly higher (P=0.04). In conclusion, we confirmed that, using NT-proBNP for ruling out AHF in ED, 450 ng/L as cutoff performs better than 300 ng/L, showing similar NPV but improved specificity.

### INTRODUZIONE

L'incidenza di scompenso cardiaco (SC) è in costante aumento nel mondo occidentale, sia a causa della più lunga sopravvivenza dei soggetti affetti da cardiopatia ischemica, sia per l'allungamento della vita media con conseguente progressivo invecchiamento della popolazione (1). Esso rappresenta la causa più rilevante di ospedalizzazione nei pazienti anziani, con pesanti ricadute socio-economiche.

La diagnosi di SC si pone tradizionalmente in base ai sintomi e segni clinici, ma la scarsa accuratezza di un approccio esclusivamente clinico è ben nota da anni (2, 3). Per questo, alla valutazione clinica si sono affiancate indagini diagnostiche, quali l'ecocardiografia, che rappresenta l'esame più efficace per evidenziare la disfunzione a carico del ventricolo sinistro e la riduzione della sua frazione di eiezione, e la determinazione dei peptidi natriuretici.

Dal punto di vista clinico, lo SC si presenta in genere come una patologia cronica caratterizzata da un'evoluzione lenta che può esitare in esacerbazioni acute (SC acuto), il cui sintomo tipico è rappresentato dalla dispnea acuta. La presenza di dispnea acuta è una delle principa-

li cause di ricorso al Pronto Soccorso (PS) ospedaliero. In questi pazienti una rapida diagnosi dell'eventuale origine cardiaca della dispnea è importante per permettere un trattamento rapido ed appropriato dello SC acuto, ma spesso tale diagnosi è difficile, specialmente nei pazienti anziani od obesi ed in presenza di patologie polmonari croniche o altre malattie cardiache associate (4, 5). Per queste ragioni, in questi ultimi anni sono stati condotti numerosi studi clinici prospettici, anche multicentrici, su pazienti afferenti al PS con dispnea acuta, determinando i peptidi natriuretici di tipo B (BNP e/o NT-proBNP) su un campione di sangue con l'obiettivo di valutare la loro efficacia nella diagnosi di SC acuto. Una recente revisione sistematica di questi studi ha dimostrato che, considerando l'elevata sensibilità diagnostica, l'elevato valore predittivo del test negativo (NPV) ed il basso rapporto di verosimiglianza negativo ("likelihood negative ratio"), questi marcatori possono essere efficacemente utilizzati per escludere l'origine cardiaca della dispnea acuta ("rule out"), ma non per porre diagnosi di SC acuto ("rule in") a causa dell'elevata percentuale di risultati falsamente positivi (6). Queste evidenze scientifiche hanno supportato l'introduzione della determinazione dei peptidi

\*Questo lavoro è stato in parte presentato al 40° Congresso Nazionale SIBioC, 28-31 ottobre 2008, Rimini (Biochim Clin 2008;32:460).

natriuretici nelle linee guida per la diagnosi dello SC acuto, con la raccomandazione che in presenza di concentrazione inferiori ad un livello decisionale adeguatamente selezionato, il soggetto con dispnea acuta venga valutato per un'origine della dispnea diversa da quella cardiaca (7, 8). Va da sé che la definizione del livello decisionale ottimale assume in questo contesto clinico una valenza cruciale.

A partire dal 2005 è stata attivata nel nostro ospedale la determinazione del NT-proBNP e la sua determinazione è stata inserita nelle raccomandazioni relative all'uso ottimale dei biomarcatori cardiaci unicamente per l'esclusione dell'origine cardiaca della dispnea acuta all'ammissione in PS (9). Per questo impiego clinico è stato dal laboratorio consigliato il livello decisionale di 450 ng/L, come suggerito dai risultati dello studio "Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department" (PRIDE), nel quale a questo valore si associava un NPV di 99% (10). Poiché nel successivo studio multicentrico ICON ("International collaborative of NT-proBNP study") (11) era suggerito un livello decisionale pari a 300 ng/L, adottato in seguito anche dal produttore del saggio da noi utilizzato (Roche Diagnostics), in questo lavoro abbiamo valutato l'accuratezza diagnostica dei due livelli decisionali su una casistica raccolta dopo l'introduzione del dosaggio per stabilire quale dei due limiti proposti sia il più efficace nell'esclusione dell'origine cardiaca della dispnea acuta nella nostra realtà clinica.

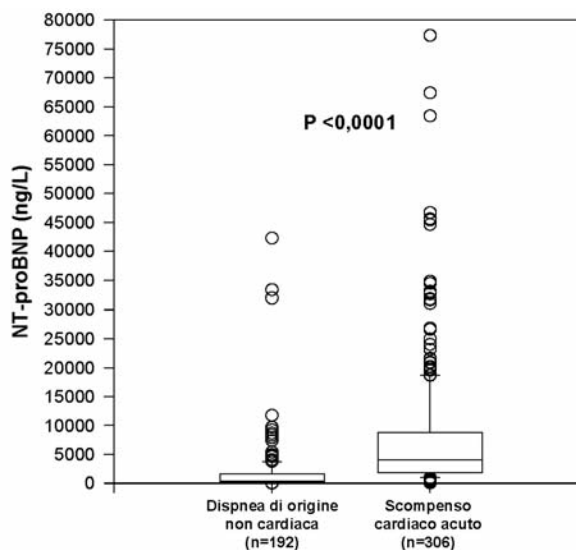
## MATERIALI E METODI

Sono stati retrospettivamente valutati 498 pazienti giunti consecutivamente al PS del nostro ospedale con dispnea acuta [248 maschi, età media ( $\pm$ DS): 77 ( $\pm$ 12) anni] in un periodo di tre mesi. La diagnosi finale di SC acuto sui pazienti arruolati era posta sulla base della storia clinica, dei segni e dei sintomi rilevati all'arrivo in PS e della radiografia del torace, ma senza considerare il risultato dell'ecocardiografia, non continuamente disponibile nel PS del nostro ospedale, e senza conoscere il risultato del NT-proBNP.

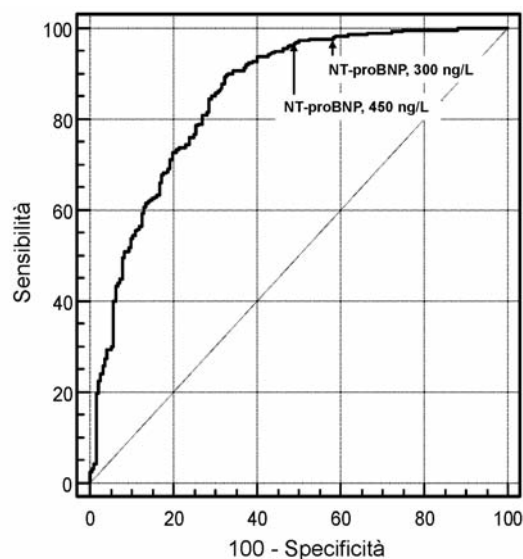
Su ciascuno dei soggetti arruolati era eseguita una misura di NT-proBNP su un campione di siero ottenuto al momento dell'ammissione in PS mediante metodo in elettrochemiluminescenza eseguito sull'analizzatore Elecsys 2010 (Roche Diagnostics).

## RISULTATI

Complessivamente sono stati diagnosticati 306 pazienti con SC acuto (prevalenza della malattia, 61,4%) e 192 con dispnea acuta di origine non cardiaca. La distribuzione dei valori di NT-proBNP nei due gruppi di pazienti è illustrata nella Figura 1. In particolare, il gruppo con SC acuto mostrava un valore mediano di NT-proBNP pari a 4031 ng/L (intervallo concentrazioni, 76-77.333 ng/L) e quello con dispnea di origine non cardiaca un valore mediano di 392 ng/L (intervallo, 14-42.275 ng/L), con una differenza altamente significativa tra i due gruppi ( $P < 0,0001$ ). La Figura 2 mostra la curva ROC



**Figura 1**  
Distribuzione delle concentrazioni di NT-proBNP nei pazienti studiati.



**Figura 2**  
Curva ROC relativa all'impiego della determinazione del NT-proBNP nella diagnosi differenziale di dispnea acuta nei soggetti studiati.

relativa all'accuratezza diagnostica del NT-proBNP per la diagnosi di SC acuto nei pazienti valutati, che appare complessivamente buona, come dimostra il valore dell'area sotto la curva pari a 0,85 [95% intervallo di confidenza (CI): 0,82-0,88].

Applicando il livello decisionale attualmente in uso nel nostro ospedale per l'esclusione dell'origine cardiaca di una dispnea acuta in PS (450 ng/L), NT-proBNP risultava positivo in 295 su 306 pazienti con SC acuto, mentre 102 su 192 dei pazienti senza SC risultavano negativi. Utilizzando invece il livello decisionale suggerito dal produttore (300 ng/L), i pazienti con SC acuto positivi per

il marcatore salivano a 300, mentre quelli negativi per il marcatore senza SC acuto si riducevano a 81. Le prestazioni diagnostiche del NT-proBNP alle due concentrazioni selezionate sono riportate nella Tabella 1. Complessivamente, il cutoff di 450 ng/L da noi adottato mostrava una sensibilità sovrapponibile (test  $\chi^2$ ,  $P=0,32$ ), ma una specificità significativamente migliore (test  $\chi^2$ ,  $P=0,04$ ) rispetto al limite di 300 ng/L, riportato dalla ditta produttrice nelle specifiche del metodo in uso. Ciò si traduceva, a parità di NPV, in un migliore valore predittivo positivo dell'esame, anche se il valore raggiunto da quest'ultimo (76,3%) non può comunque supportare l'impiego del marcatore nella conferma diagnostica.

## DISCUSSIONE

In tutti gli ambiti clinici in cui è stata studiata, la determinazione dei peptidi natriuretici di tipo B ha mostrato una elevata sensibilità, ma una scarsa specificità per la diagnosi di SC (12). Ciò si traduce nel fatto che la loro determinazione è particolarmente utile nell'esclusione piuttosto che nella conferma diagnostica della disfunzione cardiaca. Nel contesto clinico del PS il ruolo dei peptidi natriuretici è particolarmente importante, in quanto storia clinica, esame fisico e radiografia del torace, cioè gli strumenti diagnostici solitamente disponibili in condizioni di emergenza, possono non essere sufficienti per escludere accuratamente la diagnosi di SC acuto. Al fine di ottenere un risultato efficace in tal senso, deve essere stabilita una concentrazione di peptidi al di sotto della quale è assai improbabile che il soggetto abbia un'insufficienza cardiaca alla base dei suoi sintomi. Il valore prescelto deve quindi associarsi ad un NPV il più alto possibile (8).

La definizione del livello decisionale più efficace nell'escludere l'origine cardiaca della dispnea acuta in PS ha rappresentato uno degli obiettivi principali di tutti gli studi condotti. Ad esempio, nello studio multicentrico "Breathing not properly" (BNP), l'utilizzo di un livello decisionale di BNP pari a 100 ng/L (metodo Biosite) conferiva all'esame una sensibilità del 90%, una specificità del 76% ed un'accuratezza diagnostica del 81% per la diagnosi dell'origine cardiaca della dispnea acuta, valori superiori a quelli ottenuti dalla sola valutazione clinica (13). Tale livello decisionale, peraltro largamente utilizzato anche nella pratica clinica, è in realtà abbastanza discutibile, perché appare scelto sulla base di un (inutile) compromesso per raggiungere un'accettabile efficacia

diagnostica sia nell'esclusione che nella conferma dello SC acuto, ma ciò a spese di un NPV relativamente basso. Nello stesso studio, un livello decisionale più basso (50 ng/L) forniva un NPV di 96%, molto più utile per raggiungere il traguardo clinico di esclusione dello SC acuto nei pazienti considerati (obiettivo principale dell'impiego dei peptidi natriuretici).

Per quanto riguarda NT-proBNP, già uno studio preliminare effettuato su un piccolo numero di soggetti ( $n=89$ ) con una prevalenza di SC acuto forse troppo elevata rispetto alle usuali situazioni viste nei PS dei nostri ospedali, mostrava un NPV di 100% con l'impiego però di un livello decisionale più basso (254 ng/L) di quelli in seguito suggeriti (14). Nel successivo studio PRIDE, il NT-proBNP permetteva di ottenere un NPV del 99%, associato ad un'accuratezza diagnostica dell'83%, quando 450 ng/L era utilizzato come cutoff (10). La successiva rielaborazione dei risultati ottenuti nei due studi precedenti in aggiunta a quelli di un terzo studio neozelandese (15), nota con l'acronimo ICON, sembrava indicare come livello decisionale ottimale per l'esclusione dell'origine cardiaca della dispnea acuta in PS una concentrazione di NT-proBNP pari a 300 ng/L, alla quale si associava un NPV stimato del 98% (11). Sfortunatamente non era fornito il corrispondente NPV per il limite di 450 ng/L, se non per un sottogruppo di pazienti con età <50 anni nei quali tale valore era 99%!

I dati ottenuti nel nostro studio confermano che l'impiego come livello decisionale di 450 ng/L per il NT-proBNP commercializzato dalla Roche Diagnostics rappresenta la miglior scelta possibile, perché, se al limite non modifica sostanzialmente il NPV, se non altro migliora, seppur lievemente, la specificità dell'esame. In valore assoluto, il NPV da noi ottenuto (~90%) è comunque sensibilmente più basso di quelli riportati nei lavori precedentemente discussi (tra 98% e 99%). Ma questo è quello che spesso succede quando si procede all'introduzione clinica di un esame diagnostico in specifiche situazioni locali e se ne confrontano le prestazioni con i dati pubblicati in letteratura. E' anche probabile che la relativamente alta prevalenza dello SC acuto nella nostra popolazione (~60%) contribuisca all'ottenimento di un NPV più basso di quello atteso. Infine, la maggior frequenza di risultati di NT-proBNP falsamente positivi rilevati nella nostra esperienza rispetto agli studi precedenti, a parità di livello decisionale, può derivare dal differente criterio adottato per la classificazione clinica dei pazienti che, mentre negli studi citati era basata sulla

**Tabella 1**

Riassunto dell'efficacia diagnostica della determinazione di NT-proBNP ai livelli decisionali di 450 ng/L (da noi utilizzato) e 300 ng/L (proposto dalla ditta Roche Diagnostics)

Livello decisionale	Sensibilità (95%CI)	Specificità (95%CI)	Valore predittivo positivo	Valore predittivo negativo
450 ng/L	96,4% (93,2-98,0)	53,1% (45,3-59,8)	76,3%	89,4%
300 ng/L	98,0% (95,3-99,1)	42,2% (34,6-49,0)	72,7%	92,0%

95%CI, intervallo di confidenza al 95%.

diagnosi di dimissione al termine del ricovero e si avvaleva quindi di indicazioni ottenute con strumenti diagnostici più efficaci, come l'ecocardiografia, nella nostra esperienza considerava solo l'ipotesi diagnostica di dimissione dal PS che non comprendeva questo dato strumentale a volte dirimente.

Complessivamente, i risultati di questo studio dimostrano come le informazioni fornite dalla letteratura siano senz'altro importanti, ma vadano sempre filtrate (e a volte criticate) alla luce delle realtà operative in cui le indagini diagnostiche devono essere applicate. In quest'ottica, la nostra esperienza ci ha permesso di confermare che, anche nella nostra realtà ospedaliera, il NT-proBNP è un biomarcatore molto efficace per escludere l'origine cardiaca della dispnea acuta in PS (16). Relativamente al suo livello decisionale, la concentrazione di 450 ng/L, suggerita dai dati dello studio PRIDE e da noi inizialmente adottata, risulta più efficace rispetto al valore di 300 ng/L, proposto dalla Roche Diagnostics, in quanto, a parità di NPV, è in grado di ridurre il numero dei risultati falsi positivi.

## BIBLIOGRAFIA

1. Rosamond W, Flegal K, Friday G, et al. Heart disease and stroke statistics—2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2007;115:e69–171.
2. Stevenson LW. The limited availability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure. *JAMA* 1989;261:884–8.
3. Remes J, Miettinen H, Reunanen A, et al. Validity of clinical diagnosis of heart failure in primary health care. *Eur Heart J* 1991;12:315–21.
4. Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R, et al. Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:379–85.
5. Logeart D, Saudubray C, Beyne P, et al. Comparative values of doppler echocardiography and B type natriuretic peptide assay in the etiologic diagnosis of acute dyspnea. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1794–800.
6. Worster A, Balion CM, Hill SA, et al. Diagnostic accuracy of BNP and NT-proBNP in patients presenting to acute care settings with dyspnea: a systematic review. *Clin Biochem* 2008;41:250–9.
7. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al. Task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005). *Eur Heart J* 2005;26:384–416.
8. Emdin M, Clerico A, Clemenza F, et al. Raccomandazioni sull'impiego clinico dei peptidi natriuretici cardiaci. *Ital Heart J Suppl* 2005;6:308–25.
9. Panteghini M, Belloni A, Botta M, et al. Strategie per l'impiego ottimale dei biomarcatori cardiaci: raccomandazioni e protocolli operativi. *Biochim Clin* 2005;29:419–28.
10. Januzzi JL, Camargo CA, Anwaruddin S, et al. The N-terminal pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol* 2005;95:948–54.
11. Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients. *Eur Heart J* 2006;27:330–7.
12. Dolci A, Panteghini M. I marcatori biochimici nella diagnosi e nella sorveglianza delle patologie cardiache. In: Panteghini M ed. Interpretazione degli esami di laboratorio. Padova: Piccin, 2008;359–62.
13. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:161–7.
14. Bayés-Genis A, Santalo-Bel M, Zapico-Muniz E, et al. N-terminal probrain natriuretic peptide (NTproBNP) in the emergency diagnosis and in-hospital monitoring of patients with dyspnoea and ventricular dysfunction. *Eur J Heart Fail* 2004;6:301–8.
15. Lainchbury JG, Campbell E, Frampton CM, et al. 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.
16. Valente C, Dominici R, Dolci A, et al. Valutazione dell'efficacia di raccomandazioni aziendali sulle strategie per l'impiego ottimale dei biomarcatori cardiaci ad un anno dalla loro introduzione. *Biochim Clin* 2007;31:185–90.