

## BNP: troppo presto per diventare una determinazione routinaria nella cura dei pazienti con scompenso cardiaco?\*

Caro Direttore,

nell'ultimo mese di novembre 2002, buona parte dell'attività scientifica e di aggiornamento del Gruppo di Studio Intersocietario 'Marcatori di Lesione Miocardica' (GDS-MLM) è stata rivolta a discutere l'argomento dei peptidi natriuretici e del loro possibile impiego nella pratica clinica cardiologica. L'ultima edizione del Corso CEFAR 'Il Laboratorio nella diagnostica cardiologica' svoltosi a Parma ha dedicato ampio spazio al possibile contributo che il Laboratorio clinico potrebbe fornire allo studio dell'insufficienza cardiaca congestizia mediante la determinazione dei peptidi natriuretici nel plasma. L'argomento è stato oggetto di ampia discussione anche nel corso della sessione sui 'Nuovi marcatori biochimici di malattie cardiovascolari' tenutasi a Bologna durante il Simposio annuale Ligand Assay 2002. Si vorrebbe in definitiva capire in quale stadio ci troviamo dell'evoluzione della storia di questi nuovi marcatori biochimici: ottimistico entusiasmo, disillusione o invece chiara evidenza per il loro impiego clinico? (Figura 1). Ritengo che un significativo contributo, se non alla risoluzione, almeno alla discussione del problema ci venga da David Sackett, padre riconosciuto della medicina basata sulle prove di efficacia ('evidence based-medicine'), che in un recente articolo pubblicato sul *British Medical Journal* ha proprio impiegato l'esempio della storia del peptide natriuretico B ['B-type natriuretic peptide' (BNP)] per spiegare e ribadire la necessaria architettura che lo studio dell'efficacia di un nuovo test deve avere per consentire di rispondere alle esigenze di conoscenza indispensabili per un suo impiego routinario (1). Se infatti non c'è alcun dubbio che i risultati del BNP ottenuti nei pazienti cardiopatici sono diversi da quelli ottenuti nei soggetti sani (Figura 2, parte A) e che la concentrazione di BNP è un buon indicatore della gravità dell'insufficienza cardiaca (Figura 2, parte B), quando la valutazione della validità dell'esame viene eseguita in un gruppo di pazienti nei quali la malattia

### Le 4 età di un test biochimico

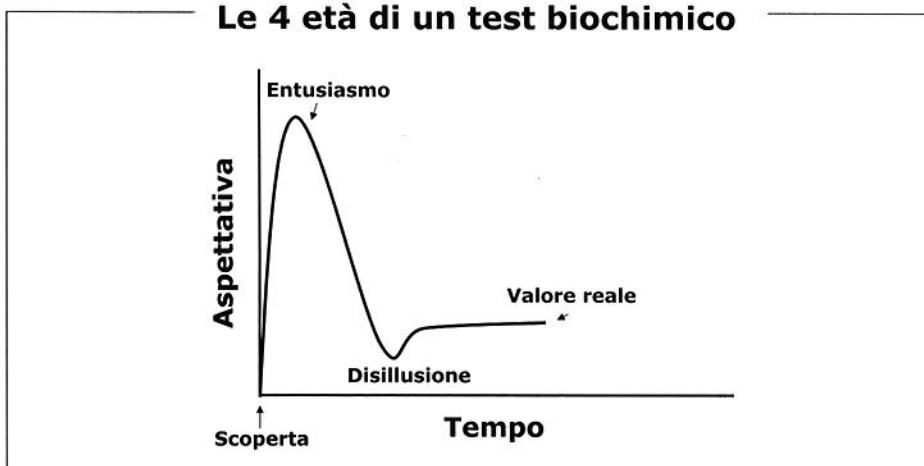
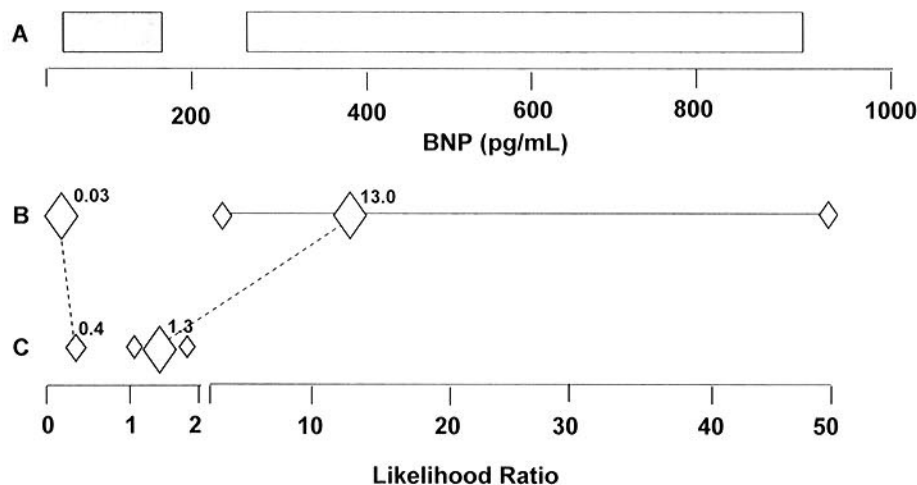


Figura 1  
Evoluzione della storia  
dell'impiego di un  
marcatore biochimico

\*Le opinioni qui riportate appartengono ai singoli autori e non esprimono alcuna posizione ufficiale del GDS-MLM

**Figura 2**

BNP e scompenso cardiaco. Efficienza diagnostica del test in funzione del tipo di studio effettuato: A, studio di fase I [obiettivo: confronto dei risultati nei pazienti con malattia (grigio chiaro) con quelli nei soggetti senza malattia (grigio scuro)]; B, studio di fase II (obiettivo: probabilità di avere la malattia in funzione del valore del test in una popolazione non selezionata); C, studio di fase III (obiettivo: probabilità di avere la malattia in funzione del valore del test in una popolazione selezionata in base al sospetto clinico della malattia stessa). Modificato da Sackett DL and Haynes RB, *Br Med J*



è sospettata, avvicinandosi quindi a quella che è la realtà di tutti i giorni, il suo valore predittivo può diminuire significativamente (Figura 2, parte C).

Con questa "provocazione" vorrei quindi, con il Tuo permesso, aprire una discussione che possa ulteriormente contribuire a far chiarezza sull'argomento. Il primo intervento, qui di seguito, è di Aldo Clerico, esperto conoscitore della fisiopatologia dei peptidi natriuretici.

Mauro Panteghini  
Coordinatore GDS-MLM

Caro Panteghini,

vorrei inviarti alcuni spunti di riflessione riguardo al dosaggio dei peptidi natriuretici cardiaci (PNC), sperando che la cosa sia di tuo interesse.

Recentemente ho cercato di sistematizzare la mia posizione riguardo a questo problema (2). Da anni mi batto perchè i colleghi cardiologi accettino questa importante e cruda verità: il cuore è un organo molto complesso caratterizzato da una funzione meccanica di pompa, che è studiata con i comuni ed ormai classici metodi strumentali invasivi e non invasivi, ma anche da una funzione neuroendocrina, di cui il sistema dei PNC è soltanto uno dei costituenti. La mia profonda convinzione è che la funzione cardiaca ed il suo ruolo nella fisiologia e nella patologia non possano essere pienamente compresi se non si prendono in considerazione insieme questi due aspetti. Infatti si condizionano e si influenzano vicendevolmente con meccanismi di retro-azione. Il che, almeno teoricamente, prevede che il sistema neuroormonale sia attivato o represso, mentre la funzione di pompa possa essere aumentata o diminuita, in varie condizioni, fisiologiche come patologiche, con tutti i possibili casi di combinazione. L'attività del sistema dei PNC si valuta in maniera diversa dalla componente funzionale meccanica di pompa e cioè non solo con la misura delle concentrazioni circolanti dei PNC, ma anche delle loro concentrazioni tissutali, con lo studio della capacità recettoriale specifica ed anche con lo studio del loro metabolismo 'in vivo'. Quindi, io personalmente tendo a vedere il dosaggio dei PNC come stima di attività di uno dei componenti del sistema neuroormonale, non diversamente da come la misura di T3, T4 e TSH fornisce una stima dell'attività del sistema degli ormoni tiroidei.

A mio avviso è cosa diversa chiedersi se il dosaggio dei PNC possa essere un indicatore diagnostico (ad esempio, di scompenso cardiaco) o prognostico di malattia (in

tutti i pazienti con scompenso cardiaco od in pazienti con infarto acuto del miocardio) oppure essere preso come indice di controllo terapeutico. Nello stesso modo si può discutere se sia più indicato per la diagnosi dell'ipertiroidismo misurare solo i livelli di T3 o T4 o TSH o magari più di uno di loro. A questo riguardo non mi turba affatto la possibilità che il NT-proBNP (una molecola per ora giudicata inattiva) o magari un altro peptide o fattore non correlato ai PNC possa in futuro essere dimostrato un 'marker' diagnostico o prognostico di malattia migliore della molecola attiva BNP in pazienti cardiopatici. L'importanza fisiopatologica dei PNC come ormoni cardiaci rimarrà sempre intatta e per questo essi dovranno essere sempre misurati, almeno in quei laboratori "specialistici" che vorranno valutare la funzione neuroormonale cardiaca nella sua totalità.

Per questo motivo si può dire che il dosaggio del BNP e del NT-proBNP non sono uguali in quanto a valore fisiopatologico, ma si può anche affermare, senza cadere in contraddizione, che attualmente vi sono dati in letteratura che indicano che entrambi possano essere utilizzati come "indicatori biologici di funzionalità cardiaca" in pazienti con scompenso cardiaco, con risultati pressochè analoghi.

Il secondo punto su cui riflettere mi sembra anche più importante. Un studio recente ha considerato la possibilità di screening della popolazione generale di Framingham rispetto alla ipertrofia ventricolare ed alla disfunzione sistolica mediante l'uso di BNP e del pro-ormone N-terminale del peptide natriuretico A ['A-type natriuretic peptide'] (NT-proANP) (3). Nello studio erano arruolati 3532 soggetti, definiti come "asintomatici". L'ecocardiografia era considerata come 'gold standard' per definire sia l'ipertrofia che la disfunzione sistolica. I dati salienti della popolazione studiata erano: un'età relativamente avanzata ( $58 \pm 10$  anni), la presenza di ipertensione nel 44% dei maschi e nel 37% delle femmine, circa un 10% di diabetici e probabilmente la presenza di altri stati morbosi non meglio definiti. Data l'età non più giovane di molti, si presume, come è di solito nella popolazione generale, che una percentuale rilevante di soggetti con più di 65 anni facesse uso di almeno un farmaco in terapia cronica, anche se era specificatamente considerato solo l'uso di  $\beta$ -bloccanti, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) e diuretici tiazidici. Per completezza devo confrontare questo studio con un altro, eseguito sempre molto recentemente in Giappone, che ha studiato 1098 soggetti di una popolazione rurale, che si sono volontariamente presentati per uno screening di massa per malattie cardiovascolari mediante la determinazione del BNP (4). Entrambi gli studi utilizzavano lo stesso metodo per il dosaggio del BNP (IRMA Shionogi), ma differivano perchè nello studio giapponese i soggetti erano caratterizzati come cardiopatici o non-cardiopatici, non solo mediante esame ecocardiografico, ma anche utilizzando l'esame clinico completo, comprendente la storia clinica e gli esami di laboratorio e strumentali (come avviene di norma nella pratica clinica). L'età media era confrontabile con quella dello studio Framingham (55.8 anni), mentre la frequenza di ipertensione era più bassa (27%). Inoltre, nello studio nord-americano i soggetti con storia di scompenso cardiaco e con creatinina  $\geq 2.0$  mg/dL erano esclusi, mentre nello studio giapponese erano indistintamente reclutati tutti i soggetti che si erano presentati, anche se con storia di cardiomiopatia e/o scompenso cardiaco (ma evidentemente mancavano tutti i soggetti con malattie gravi, che al momento dello studio erano ricoverati o che non si potevano muovere dalla propria abitazione).

Nello studio giapponese il dosaggio del BNP mostrava un'area sotto la curva ROC (AUC) di 0.986 (95% intervallo di confidenza: 0.977-0.992) rispetto alla capacità del BNP di evidenziare una storia di pregresso infarto miocardico (prevalenza di malattia, 0.6%) (aspetto non testato nello studio americano), mentre una risposta leggermente minore era ottenuta riguardo alla capacità di evidenziare la generica presenza di cardiopatia (prevalenza, 3.6%), con un'AUC di 0.970 (0.958-0.979). Il limite decisionale ottimale per il BNP era 50 pg/mL, con una sensibilità del 89.7%, una specificità del 95.7%, un valore predittivo positivo di 44.3% e un valore predittivo negativo del 99.6%. Lo studio di Framingham, rispetto al 'gold standard' rappresentato dal dato ecocardiografico di una ipertrofia ventricolare sinistra e di una disfunzione sistolica (prevalenza, 5.6%), rilevava AUC pari o inferiori a 0.75, e tuttavia, al livello decisionale di BNP in grado di fornire una specificità del 95% (tra 45 e 51 pg/mL a seconda del sesso e dei gruppi suddivisi per le diverse alterazioni ecocardiografiche), forniva un elevato valore predittivo negativo (da

91% a 98%).

Le conclusioni degli autori dei due lavori sono opposte (3,4). In quello giapponese si indica la misura del BNP come una tecnica efficiente e "cost-effective" per uno screening di massa al fine di identificare i pazienti con varie malattie cardiache (compresa la disfunzione ventricolare e la cardiomiopatia ipertrofica) senza riguardo alla loro eziologia ed al grado di disfunzione ventricolare sistolica, mentre lo studio di Framingham conclude che la capacità del dosaggio di BNP (e NT-proANP) di rilevare ipertrofia ventricolare sinistra e disfunzione sistolica è subottimale, suggerendo quindi un limitato impiego dei PNC nello screening di massa.

Personalmente ho dubbi e critiche per entrambi gli studi. Innanzi tutto, mi sembra abbia poco senso chiedersi se sia utile impiegare un test come il dosaggio del BNP per uno screening di massa di malattie cardiovascolari. Questo non corrisponde alla pratica clinica. Il dosaggio del BNP dovrebbe essere richiesto quando vi è un preciso sospetto clinico. Mi preme ricordare che sono moltissime le condizioni fisiologiche (in primis, esercizio fisico e gravidanza) e patologiche (a parte le malattie cardiovascolari, molte malattie endocrinologiche, polmonari, renali, epatiche e tumorali) in cui i livelli dei PNC sono alterati (Tabella 1) (5). La presenza di un'alta percentuale di soggetti trattati farmacologicamente mi fa inoltre sollevare dubbi sulla consistenza dei risultati ottenuti nei due studi. Molti farmaci influenzano le concentrazioni dei PNC. In uno studio del nostro Istituto in corso di pubblicazione, in cui confermiamo l'utilità di calibrare la terapia farmacologica nei pazienti con scompenso cardiaco seguendo i livelli dei PNC, abbiamo ottenuto la "normalizzazione" delle concentrazioni di BNP in molti pazienti con scompenso in classe funzionale I e II della "New York Heart Association" (NYHA). Poiché la risposta di un sistema neuroendocrino è rapida per definizione, mi aspetto che la normalizzazione (o la significativa riduzione) della concentrazione di questi ormoni avvenga prima della eventuale ri-normalizzazione dei parametri ecocardiografici (che in alcuni casi possono anche essere, almeno in parte, irreversibili). Ogni terapia efficace che diminuisce lo scompenso cardiaco (soprattutto i  $\beta$ -bloccanti, gli ACE inibitori ed, in misura minore, anche i diuretici) influenza le concentrazioni di BNP. Anche altri farmaci, largamente utilizzati nella popolazione generale, potrebbero elevare le concentrazioni di BNP (per esempio, alcuni simpatico-mimetici, estrogeni, come la terapia ormonale sostitutiva in menopausa, e altri ormoni steroidei). Per molti altri farmaci che agiscono sul sistema nervoso centrale, sulla coagulazione/fibrinolisi o sul sistema immunitario non ci

**Tabella 1**  
Patologie associate a modificate concentrazioni plasmatiche dei peptidi natriuretici cardiaci

Patologia	Concentrazioni plasmatiche
<i>Patologie cardiache</i>	
Scompenso cardiaco	Marcatamente aumentate
Infarto miocardico acuto	Marcatamente aumentate
Iperensione essenziale con cardiomiopatia	Aumentate
Tachicardia	Aumentate
Cardiomiopatia dilatativa od ostruttiva	Marcatamente aumentate
Patologie valvolari cardiache	Normali o aumentate
<i>Patologie polmonari</i>	
Iperensione polmonare primaria	Marcatamente aumentate
Dispnea acuta	Aumentate
Broncopneumopatia ostruttiva	Aumentate
<i>Patologie endocrine e metaboliche</i>	
Iperitiroidismo	Aumentate
Ipotiroidismo	Diminuite
Sindrome di Cushing	Aumentate
Iperaldosteronismo primario	Aumentate
Morbo di Addison	Normali o aumentate
Diabete mellito (iperglicemia)	Normali o aumentate
Ipercalciuria idiopatica	Diminuite

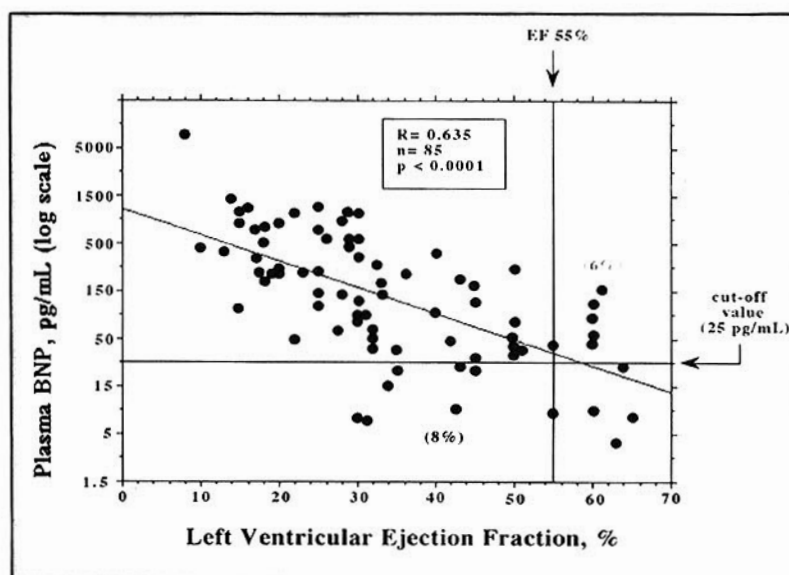
sono studi al riguardo, ma potenzialmente potrebbero avere un significativo effetto sul sistema dei PNC.

Ho anche seri dubbi che l'ecocardiografia da sola possa rappresentare un valido 'gold standard' per la cardiomiopatia ipertrofica e tanto meno per le cardiomiopatie in generale. Molti pazienti con scompenso cardiaco non hanno una disfunzione sistolica, ma diastolica, nella quale il dosaggio del BNP in studi con casistica "selezionata" ha mostrato la sua utilità. Tale limite è ammesso anche dagli autori dello studio nord-americano. Inoltre, secondo la mia visione della funzionalità cardiaca, scomposta nelle sue componenti meccanica (di pompa) e neuroormonale, i due fattori funzionali sono separati ma interdipendenti ed è quindi un errore adoperare un test funzionale dell'una come 'gold standard' per valutare un indicatore dell'altra. I due test (ecocardiografia e BNP) forniscono infatti informazioni fisiopatologiche differenti, che devono essere valutate insieme per ottenere poi un giudizio clinico di sintesi. Trovo quindi più giusto il disegno sperimentale giapponese rispetto a quello nord-americano.

Non ho inoltre ben compreso a cosa si riferiscano i ricercatori americani quando dicono di aver reclutato soggetti "asintomatici". Penso che volessero indicare pazienti con cardiomiopatia senza sintomi (dispnea). Questo perchè non capisco come pazienti diabetici possano essere asintomatici e certamente nella popolazione generale studiata potrebbero essere facilmente compresi pazienti con sintomi di altre frequenti malattie (tumoriali, endocrinologiche, polmonari, ecc.).

E' infine noto da tempo che la correlazione fra i valori di BNP ed i risultati ecografici in pazienti con differenti gradi di scompenso cardiaco può essere altamente significativa dal punto di vista statistico, ma presentare in pratica una grande dispersione dei dati intorno alla retta di regressione. La Figura 3 mostra un esempio. E' evidente che identificando i cut-off per il BNP e per l'indagine ecocardiografica si ottengono due aree grigie nelle quali i dati dei due test sono discordanti. E' anche da rilevare che nella figura sono presenti dati ottenuti solo in pazienti con accertata miocardiopatia, anche se con gradi diversi di scompenso cardiaco (dalla classe NYHA I alla IV). Inserendo in questa correlazione non solo soggetti sani, ma anche pazienti con altre condizioni morbose che possono influire (positivamente o negativamente) sulla funzione neuroendocrina, ma non sulla funzione di pompa, (o viceversa) ci si può aspettare che tale interrelazione (BNP vs ecocardiografia) non possa che peggiorare, come di fatto avviene (anche se utilizzando un diverso approccio statistico) nello studio della popolazione di Framingham.

In conclusione, i risultati dello studio di Framingham suggeriscono che il dosaggio del BNP deve essere eseguito a seguito di un preciso sospetto diagnostico e non dovrebbe essere invece utilizzato per screening di massa nella popolazione generale. Il che francamente era da attendersi. Quello che è meno spiegabile è la notevole differenza fra



**Figura 3**  
Relazione fra BNP plasmatico e frazione di eiezione (EF) ventricolare sinistra

i risultati dei due studi (giapponese ed americano), anche tenendo conto del diverso 'gold standard' utilizzato, che, a mio avviso, può influire molto. Probabilmente le due ricerche presentano dei bias nelle popolazioni arruolate molto più grandi di quanto appaia alla semplice lettura e valutazione "esterna" dei metodi descritti nei due lavori. Nonostante i risultati differenti nei due studi, si deve comunque rilevare il fatto che il valore predittivo negativo del dosaggio del BNP in entrambi gli studi è molto alto, il che sembra confermare il suo possibile valore nello screening per l'identificazione di soggetti/pazienti con una probabilità molto bassa di presentare scompenso cardiaco.

Aldo Clerico  
Laboratorio di Endocrinologia Cardiovascolare e Biologia Cellulare,  
Istituto di Fisiologia Clinica del CNR  
Università di Pisa

### BIBLIOGRAFIA

1. Sackett DL, Haynes RB. Evidence base of clinical diagnosis. The architecture of diagnostic research. *Br Med J* 2002;324:539-41.
2. Clerico A. Pathophysiological and clinical relevance of circulating levels of cardiac natriuretic hormones: are they merely markers of cardiac disease? *Clin Chem Lab Med* 2002;40:752-60.
3. Vasan RS, Benjamin EJ, Larson MG, Leip EP, Wang TJ, et al. Plasma natriuretic peptides for community screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction. The Framingham Heart Study. *JAMA* 2002;288:1252-9.
4. Nakamura M, Endo H, Nasu M, Arakawa N, Segawa T, et al. Value of plasma B type natriuretic peptide measurement for heart disease screening in a Japanese population. *Heart* 2002;87:131-5.
5. Clerico A, Iervasi G, Mariani G. Pathophysiologic relevance of measuring the plasma levels of cardiac natriuretic peptide hormones in humans. *Horm Metab Res* 1999;31:487-98.