

6th proCardio Symposium on NT-proBNP

Roberto Dominici

Laboratorio Analisi Chimico Cliniche, Azienda Ospedaliera "Luigi Sacco" - Polo Universitario, Milano

Si è tenuto nei giorni 18-19 giugno 2008 nella splendida cornice di Baveno sul lago Maggiore il 6° Simposio Internazionale sul NT-proBNP che quest'anno aveva come titolo "Evolving roles of cardiac markers across the spectrum of disease progression". Il simposio, organizzato da Roche Diagnostics, è stato presieduto da due esperti del settore, quali Mark Richards e James Januzzi.

Negli ultimi anni un'enorme quantità di dati clinici ha dimostrato l'utilità della determinazione dei peptidi natriuretici di tipo B nel sangue, sia dell'ormone attivo (BNP) che del frammento amminoterminale del propeptide di tipo B (NT-proBNP), per la valutazione diagnostica e prognostica in pazienti con vari tipi di malattie cardiovascolari. Il simposio di Baveno, così come i precedenti, ha riassunto i risultati dei più recenti studi internazionali condotti da importanti gruppi di ricercatori e clinici.

Nella prima sessione è stato rimarcato il ruolo prognostico dell'NT-proBNP, non solo in pazienti con altri fattori di rischio cardiovascolari (ipertensione, diabete e insufficienza renale cronica), ma anche in quelli affetti da valvulopatie, cardiomiopatia non ischemica e patologie non propriamente cardiache, quali l'artrite reumatoide (Reuma and Heart Study), in cui il coinvolgimento dell'apparato cardiovascolare è però tale da determinare un incremento dell'incidenza di eventi cardiaci avversi maggiori e della mortalità. Analoghe osservazioni sono state riportate da R. Pudil, che ha studiato il ruolo del NT-proBNP in patologie quali la sclerodermia, l'ipertensione polmonare e l'embolia dell'arteria polmonare con conseguente disfunzione ventricolare destra. Importanti correlazioni clinico-biologiche sono state dimostrate anche tra le concentrazioni di NT-proBNP e la funzionalità del ventricolo sinistro in bambini trattati con antracicline per problematiche oncologiche, in corso di cirrosi epatica a vari stadi di severità e in caso di riduzione della crescita fetale. Tali osservazioni richiedono, tuttavia, conferme su casistiche di studio più ampie. Infine, P. Devereaux ha valutato il ruolo di misure seriali preoperatorie di biomarcatori, quali NT-proBNP e troponina T (cTnT), come predittori indipendenti di eventi cardiovascolari maggiori in due studi epidemiologici internazionali, uno retrospettivo (POISE) ed un altro prospettico (VISION).

Nella seconda sessione, riguardante le implicazioni pratiche di una diagnostica precoce, M. Emdin ha confrontato il ruolo diagnostico di BNP e NT-proBNP nello scompenso cardiaco di media gravità, confermando quanto già di recente pubblicato sulla maggiore accuratezza del NT-proBNP nell'identificazione di questi pazienti (1). W. Stewart e C. deFilippi hanno evidenziato l'importanza dell'utilizzo di banche dati elettroniche e di importanti predittori di rischio (disfunzione renale e obesità) per il monitoraggio e la progressione della malattia dalle fasi precliniche fino al momento della diagnosi di scompenso cardiaco congestizio. Un importante aspetto messo in evidenza è stato quello riguardante l'applicazione di una strategia "multimarker", utilizzando la combinazione della determinazione del NT-proBNP con quella di altri biomarcatori, con l'obiettivo di incrementare il potere prognostico e di migliorare la stratificazione e la valutazione globale del rischio cardiovascolare in differenti ambiti clinici, come lo "stroke" ischemico, la trombosi venosa, le malattie coronariche acute e lo scompenso cardiaco. In particolare, A. Bayes-Genis ha evidenziato il ruolo complementare di ST-2 (un componente della famiglia dei recettori per interleuchina-1) e NT-proBNP nei pazienti con infarto miocardico con tratto ST sopraslivellato all'elettrocardiogramma e in quelli con insufficienza cardiaca, riportando anche i dati di uno studio recentemente pubblicato (2). Altre relazioni hanno descritto il significato di alcuni nuovi marcatori, quali il recettore solubile del "vascular endothelial growth factor" (sFlt-1), un modulatore dell'angiogenesi coinvolto nell'infiammazione, la galattina-3, prodotta dai macrofagi, che è un amplificatore dell'infiammazione correlato alla progressione delle placche aterosclerotiche, ed infine il fattore di crescita e differenziazione 15 (GDF-15), una citochina che appartiene alla famiglia dei "transforming growth factor- β ", la cui produzione è indotta nel cuore dopo insulto ischemico o da ri-perfusione.

In un'applicazione più pratica, l'impiego del NT-proBNP è stato considerato anche come strumento per indirizzare i pazienti a rischio afferenti alle cure primarie all'eventuale esecuzione di un'ecocardiografia, se presente in concentrazioni >125 ng/L. T. Omland ha descritto i risultati dello studio randomizzato PEACE, condotto su 3761 pazienti con coronaropatia stabile e funzione ventricolare sinistra conservata, per valutare il ruolo della misura di NT-proBNP quale parametro per l'identificazione dei pazienti che possono beneficiare della terapia con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE). Tali risultati hanno mostrato che il trattamento con ACE-inibitori in questo tipo di soggetti non è efficace nel limitare l'evoluzione della malattia, a prescindere dal valore iniziale di NT-proBNP. Un altro studio, denominato "Dallas Heart Study", ha valutato l'uso dei peptidi natriuretici nello screening della popolazione generale per l'identificazione precoce di anomalie cardiache strutturali o funzionali, così come della propensione a sviluppare futuri eventi cardiovascolari. E' tuttavia chiaro che occorrono altri studi per comprendere meglio l'influenza

delle cause non cardiache di variazione del NT-proBNP in soggetti appartenenti ad una popolazione generale, anche in modo da ottimizzare i livelli decisionali da adottare.

J. Januzzi ha sintetizzato i contenuti del "Consensus Statement" sul NT-proBNP, prodotto da un gruppo internazionale di esperti (3), integrate con l'ulteriore esperienza derivata dal "follow-up" dei pazienti arruolati nello studio PRIDE (4):

- a) nella valutazione dei pazienti ad elevato rischio, con sintomi di dispnea acuta in Pronto Soccorso, NT-proBNP possiede un'elevata sensibilità nell'evidenziarne la possibile origina cardiaca (per concentrazioni <300 ng/L mostra un valore predittivo negativo di ~98%), che consente un efficace "rule-out" dello scompenso cardiaco acuto;
- b) aumenti di NT-proBNP in questi pazienti assumono un valore informativo addizionale che può risultare superiore al solo giudizio clinico. In particolare, una concentrazione di NT-proBNP >900 ng/L (cutoff età-indipendente) ha un valore simile a quella di BNP >100 ng/L;
- c) stratificando le concentrazioni di NT-proBNP per età, mediante l'uso di cutoff età-dipendenti (>450 ng/L per soggetti con età <50 anni, >900 ng/L per età tra 50-75 anni e >1800 ng/L per età >75 anni) si riducono i risultati falsi negativi e quelli falsi positivi, rispettivamente nei soggetti più giovani ed in quelli più anziani, migliorando il valore predittivo positivo del marcatore e riducendo l'incertezza diagnostica;
- d) particolare attenzione va posta ai pazienti nella cosiddetta "gray zone", con un valore di NT-proBNP compreso tra il livello decisionale di esclusione (300 ng/L) e quelli età-dipendenti di inclusione: i soggetti i cui valori ricadono entro questo intervallo sono da considerare attentamente in termini prognostici. In generale, pazienti con un valore di NT-proBNP >300 ng/L presentano un "outcome" peggiore di quelli con concentrazioni <300 ng/L.

Una sessione a parte ha discusso i primi risultati ottenuti con i metodi ad elevata sensibilità per la determinazione della cTnT. La maggiore difficoltà che presenta l'introduzione in ambito clinico di questi nuovi metodi è quella di stabilire correttamente il modo (cutoff, protocolli di prelievo, ecc.) di ottenere la maggiore accuratezza nella corretta identificazione del danno miocardico acuto. Il gruppo di ricerca dell'Istituto Mario Negri ha descritto i risultati relativi agli studi GISSI e Val-HeFT, nei quali è stato valutato il valore prognostico della misura della cTnT in 4053 pazienti affetti da scompenso cronico stabile, sia con metodo di 4^a generazione che con metodo ad elevata sensibilità (hsTnT) (5). Mediante il metodo tradizionale [limite di rivelabilità, <0,01 µg/L (<10 ng/L)], la cTnT era misurabile nel 10,4% della popolazione studiata, mentre utilizzando il metodo hsTnT [limite di rivelabilità, <0,001 µg/L (<1 ng/L)] il 92% dei pazienti mostrava valori misurabili di cTnT. Pazienti con concentrazioni di hsTnT al di sopra della mediana dei valori ottenuti con il metodo hsTnT [0,012 µg/L (12 ng/L)] presentavano uno scompenso più severo ed un'evoluzione peggiore della malattia. L'aggiunta della determinazione della hsTnT a modelli includenti i fattori di rischio clinici, con o senza la presenza di NT-proBNP, migliorava significativamente la discriminazione prognostica. In pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico stabile, le concentrazioni di cTnT sembrano quindi predire gli esiti avversi della malattia. Questo potere del marcatore aumenta se la determinazione è eseguita con metodi a più alta sensibilità. Sulla stessa popolazione di pazienti, R. Latini ha mostrato l'elevato potere prognostico di misure seriali di NT-proBNP; il rischio di morbilità e mortalità in questi pazienti aumenta marcatamente con concentrazioni di peptide >1000 ng/L.

BIBLIOGRAFIA

1. Emdin M, Passino C, Prontera C, et al. Comparison of brain natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP for early diagnosis of heart failure. *Clin Chem* 2007;53:1289-97.
2. Sabatine MS, Morrow DA, Higgins LJ, et al. Complementary roles for biomarkers of biomechanical strain ST2 and N-terminal prohormone B-type natriuretic peptides in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2008;117:1936-44.
3. Januzzi JL Jr, Richards AM. An International consensus statement regarding amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing: the international NT-proBNP Consensus Panel. *Am J Cardiol* 2008;101:2A-94A.
4. Rehman SU, Martinez-Rumayor A, Mueller T, et al. Independent and incremental prognostic value of multimarker testing in acute dyspnea: results from the proBNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Clin Chim Acta* 2008;392:41-5.
5. Latini R, Masson S, Inder S, et al. Prognostic value of very low plasma concentrations of troponin T in patients with stable chronic heart failure. *Circulation* 2007;116:1242-9.