

Il peptide natriuretico di tipo B (BNP) nella diagnosi di re-stenosi dopo angioplastica coronarica con impianto di stent

Renato Lo Mauro**, Francesco Enia**, Francesco Arcoletto*, Angela Lo Giudice*, Antonina Picone **, Enrico Cillari*

*Laboratorio di Patologia Clinica, **Unità operativa Cardiologia II, Azienda Ospedaliera Vincenzo Cervello, Palermo

ABSTRACT

B-type natriuretic peptide (BNP) in the diagnosis of re-stenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty with stent implantation. We determined the serum level of BNP before and after exercise testing in 26 subjects who recently underwent a percutaneous coronary implantation of paclitaxel-eluting stent. Six of them showed clearcut re-stenosis of treated vessel at control angiography 9 months after the initial procedure. BNP levels were significantly increased in all coronary patients compared with normals, but in patients with re-stenosis the resting BNP was significantly higher than in patients without re-stenosis. We found that BNP determination, along with conventional stress-related markers of ischaemia, improved re-stenosis detection in these subjects (positive likelihood ratio 10, negative likelihood ratio 0.047). It could be useful to incorporate BNP determination in the routine evaluation of such patients

INTRODUZIONE

La misurazione dei livelli di peptide natriuretico di tipo B (BNP) è stata di recente proposta sia nella identificazione della malattia coronarica¹, che nella valutazione del profilo di rischio della popolazione con malattia nota, sia sintomatica² che asintomatica³. Inoltre, è stata segnalata la sua efficacia nella determinazione della ischemia miocardica inducibile con lo sforzo^{4,5}. Abbiamo dunque valutato la risposta allo sforzo in termini convenzionali (angina, alterazioni ECG...) ed in termini di BNP, in una popolazione di coronaropatici di recente sottoposti ad una procedura di angioplastica coronarica (PCI) con impianto di stent medicato al paclitaxel.

MATERIALI E METODI

Abbiamo studiato 26 soggetti sottoposti a PCI con impianto di un drug eluting stent (DES) medicato al paclitaxel. In sette casi, la procedura era stata effettuata sul vaso colpevole di un infarto miocardico acuto; negli altri casi, la procedura era stata eseguita per angina giudicata severa e non sensibile alla terapia medica. Nel corso della procedura non si erano avute complicazioni, ed il decorso successivo non aveva mostrato un quadro clinico di angina residua, reinfarto o insufficienza cardiaca. La funzione ventricolare sinistra (FE ecocardiografica) era ben mantenuta. Circa sei mesi dopo la procedura (range, tra i 4 ed i 9 mesi), ogni soggetto è stato sottoposto a test da sforzo secondo il protocollo di Bruce. Ogni test è stato classificato come positivo se c'erano angina o depressione rettilineo-discendente del ST nelle precordiali di almeno 1 mm a 0.08" da J; sospetto se il sintomo

che si sviluppava non era tipico o noto al paziente e/o se la depressione del ST era inferiore ad 1 mm; indeterminato se, in assenza di sintomi o di alterazioni ECG la frequenza cardiaca al picco non raggiungeva un valore di 85% del teorico previsto per l'età; negativo se, ad una frequenza pari o superiore a 85% del teorico non si sviluppavano né sintomi né alterazioni ECG.

Due campioni di sangue venoso sono stati prelevati pochi minuti prima e pochi minuti dopo l'esecuzione dell'esercizio. Il dosaggio del BNP è stato eseguito su campioni di plasma-EDTA, con il test Triage BNP (Biosite Diagnostics, San Diego, CA, USA) predisposto per l'uso sugli Access Beckman Coulter (Brea, CA, USA). Il test Triage BNP è un immunodosaggio a chemiluminescenza a sandwich. Il campione è stato deposto in cuvette di reazione con anticorpi monoclonali murini anti-BNP umano coniugati con fosfatasi alcalina e particelle paramagnetiche rivestite con anticorpi monoclonali murini anti-BNP umano. Il BNP presente nel plasma si lega agli anticorpi legati alle particelle, mentre l'anticorpo murino anti-BNP coniugato con fosfatasi reagisce specificamente con il BNP legato. Le particelle legate al BNP vengono separate in un campo magnetico ed i lavaggi permettono la rimozione del materiale non legato. Viene aggiunto un substrato chemiluminescente (Lumi-Phos 530) e la luce generata viene misurata mediante luminometro. La produzione di luce è direttamente proporzionale alla concentrazione di BNP nel campione. Il livello di BNP è stato espresso in pg/mL. I valori di BNP misurati nella popolazione in studio sono stati comparati con quelli di un piccolo campione (9 casi) di soggetti con bassa probabilità di malattia coronarica afferenti al nostro laboratorio di prova da sforzo, in cui il test da sforzo era risultato

negativo.

Una coronarografia di controllo è stata eseguita in tutti i casi a 9 mesi dalla PCI. Alla luce del risultato di questa seconda angiografia, i pazienti sono stati suddivisi in due gruppi: gruppo A (n=6) e gruppo B (n=20). Nel gruppo A era presente una re-stenosi angiografica, con riduzione focale del lume a livello del precedente impianto o nei pochi millimetri adiacenti, di almeno il 50% del calibro originario, secondo una valutazione visiva. Nel gruppo B non vi era re-stenosi né focale né diffusa (in 3 casi era presente una progressione della malattia in vasi diversi da quello trattato). La durata totale dello studio (dalla prima alla seconda angiografia) è stata di circa un anno.

I dati sono presentati come media ed errore standard della media. I confronti fra i gruppi sono stati eseguiti con il test t di Student per le medie delle variabili continue e con il test del chi-quadrato per le variabili categoriche (con correzione per i confronti multipli secondo Bonferroni). I valori predittivi per il test da sforzo ed i livelli di BNP sono stati calcolati secondo le formule standard:

valore predittivo positivo = $\frac{\text{veri positivi}}{\text{veri positivi} + \text{falsi positivi}}$

valore predittivo negativo = $\frac{\text{veri negativi}}{\text{veri negativi} + \text{falsi negativi}}$

ed i rapporti di probabilità (la likelihood ratio) come:

$\frac{\text{[veri positivi / (veri positivi + falsi negativi)]}}{1 - \text{[veri negativi / (falsi positivi + veri negativi)]}}$

nel caso della positività, e come:

$\frac{\text{[veri negativi / (veri negativi + falsi positivi)]}}{1 - \text{[falsi negativi / (falsi negativi + veri positivi)]}}$

nel caso della negatività. Il modo più semplice per interpretare il rapporto di probabilità è considerare che la probabilità di una malattia aumenta quanto più il valore è superiore ad 1, e che la probabilità di assenza di malattia aumenta quanto più il valore è inferiore ad 1 (un valore intorno ad 1 non aumenta né diminuisce la probabilità stimata di malattia).

RISULTATI

I principali dati clinici di base e la terapia farmacologica in corso al momento del test da sforzo sono riportati nella tabella 1. Tra i due gruppi, l'unica differenza statisticamente significativa è risultata la percentuale di soggetti in terapia con ACE-inibitori o inibitori del recettore dell'angiotensina (più frequente nel gruppo A). I dettagli angiografici di base e quelli della PCI iniziale sono presentati nella tabella 2; non si sono rilevate differenze significative tra i due gruppi di pazienti. I dati ergometrici sono presentati nella tabella 3: la frequenza cardiaca e la pressione arteriosa sistolica basale ed al picco, la percentuale della FC raggiunta al picco rispetto al valore teorico, e la presenza di alterazioni del ST durante sfor-

zo sono risultati sovrapponibili (nessuna differenza statisticamente significativa tra i due gruppi).

I valori di BNP in generale (dati non mostrati in tabella), erano più elevati nella popolazione di coronaropatici (gruppo A+gruppo B, n=26), che in quella di controlli a bassa probabilità di malattia (n=9): a riposo $74,6 \pm 16$ pg/mL vs. $13,6 \pm 2,6$ pg/mL ($p=0.034$); dopo sforzo $103,2 \pm 21,2$ pg/mL vs $20 \pm 4,3$ pg/mL ($p=0.029$). L'incremento del livello di BNP dopo sforzo rispetto al valore basale era maggiore nella popolazione di coronaropatici che nei soggetti sani: $30,1 \pm 7,8$ pg/mL vs $6,6 \pm 2,9$ pg/mL, con significatività al limite ($p=0.059$, dato non mostrato in tabella).

Il valore del BNP nelle condizioni basali è risultato di $134,2 \pm 50,1$ pg/mL nel gruppo A (re-stenosi) e $56,7 \pm 13$ pg/mL nel gruppo B (non restenosi) ($p=0.039$, v. tabella 4). Dopo sforzo, il BNP era più elevato nel gruppo A ($158 \pm 62,1$ pg/mL) rispetto al gruppo B ($86,8 \pm 20,1$ pg/mL), ma la differenza non era statisticamente significativa ($p=0.162$, v. tabella 4). I test da sforzo sospetti o positivi erano più frequenti nel gruppo A (4/6 vs. 3/20, $p=0.048$), quelli indeterminati o negativi erano più frequenti nel gruppo B (17/20 vs. 2/6, $p=0.048$, v. stessa tabella).

A questo punto abbiamo combinato i risultati del BNP a riposo (con un cut-off di 50 pg/mL) e del test da sforzo (positivo/sospetto vs indeterminato/negativo) per la definizione del valore predittivo rispetto alla diagnosi o alla esclusione della re-stenosi (tabella 5) e per la identificazione del ruolo del singolo test o della combinazione dei test, valutato come rapporto di probabilità positivo o negativo, nell'approccio al paziente con recente PCI (tabella 6). La predizione positiva più accurata sembra aversi nei casi in cui il BNP a riposo è elevato (>50 pg/mL) ed il test ergometrico è positivo o sospetto per ischemia (valore predittivo positivo 0.75, rapporto di probabilità positivo 10). Ma la maggior efficacia si ha per l'esclusione di re-stenosi, quando o il BNP basale è inferiore a 50 pg/mL o il test da sforzo è indeterminato/negativo: valore predittivo negativo pari a 1, e rapporto di probabilità (likelihood ratio) negativo di 0.047.

DISCUSSIONE

Nei pazienti trattati con PCI, l'avvento del drug eluting stenting (DES), dalla metà del 2003, ha ridotto il tasso di re-stenosi angiografica al di sotto del 5% per molte lesioni coronariche⁶. Gli stent al paclitaxel, pur non avendo una efficacia pari a quelli al sirolimus⁷, presentano una re-stenosi angiografica nel 13-14%^{8,9} dei casi. Rimane particolarmente importante definire la strategia valutativa più efficace per individuare non invasivamente la re-stenosi solo angiografica, cioè quella che non ha dato sul piano clinico segni di sé tali da indurre alla ripetizione della coronarografia. Nella popolazione da noi studiata, la strategia non invasiva più efficace per ottene-

re tale obiettivo sembra essere la combinazione test da sforzo-dosaggio del BNP basale. Il test da sforzo identifica un certo numero di casi in cui la re-stenosi è operante ed induce ischemia durante l'esercizio fisico. La determinazione del BNP, indipendentemente dall'esito del test da sforzo, aggiunge la possibilità di identificare i casi in cui una ischemia silente ha indotto una turba della contrattilità miocardica transitoria, con aumento della

pressione telediastolica e stimolo al rilascio del peptide; il possibile ruolo del BNP nel rivelare una ischemia miocardica silente ha già avuto alcune segnalazioni preliminari in alcuni sottogruppi di pazienti^{10,11}. La scelta di un valore cut-off tra 20 e 100 pg/mL (in questo studio, 50 pg/mL) è suggerita dagli studi epidemiologici in soggetti senza scompenso cardiaco o disfunzione ventricolare sinistra, condizioni ampiamente studiate e per la cui

Tabella 1

Caratteristiche generali della popolazione studiata

	Gruppo A (re-stenosi, n=6)	Gruppo B (non re-stenosi, n=20)	p
Età (anni)	60.3	62.3	ns
M/F	4/2	17/3	ns
Famigliarità coronarica	0/6	5/20	ns
Ipercolesterolemia	1/6	7/20	ns
Diabete	1/6	2/20	ns
Ipertensione	2/6	6/20	ns
Fumo	0/6	4/20	ns
Beta-bloccanti	5/6	18/20	ns
Calcio-antagonisti	2/6	8/20	ns
ACE inibitori/ARB	6/6	7/20	0.020
Nitrati	4/6	11/20	ns
Antiaggreganti	5/6	18/20	ns

Tabella 2

Reperti della coronarografia e tipo di intervento eseguito per ciascun paziente

	Gruppo A (re-stenosi, n=6)	Gruppo B (non re-stenosi, n=20)
vasi malati		
1	1/6	7/20
2	3/6	12/20
3	2/6	1/20
stent impiantati per paziente		
1	1/6	6/20
2	1/6	13/20
3	2/6	1/20
4	2/6	0/20

Tabella 3

Dati ergometrici

	Gruppo A (re-stenosi, n=6)	Gruppo B (non re-stenosi, n=20)
FC a riposo (bpm)	63 (2.5)	61 (4.3)
FC al picco (bpm)	111.7 (7.8)	120.2 (4.9)
PA sist. basale (mmHg)	120 (0.5)	120 (0.5)
PA sist. al picco (mmHg)	175 (7)	175 (1.8)
% FC teorica	70.2 (3.3)	74.7 (2.5)
dolore/angina	2/6	0/20
depressione ST >1mm	1/6	2/20
depressione ST >0.5 mm	3/6	3/20

Tabella 4

Risultati del dosaggio del BNP e del test da sforzo

	Gruppo A (re-stenosi)	Gruppo B (non re-stenosi)	
BNP basale (pg/mL)	134,2 (50,1)	56,7 (13)	p=0.039
BNP stress (pg/mL)	158 (62,1)	86,8 (20,1)	p=0.162
Test da sforzo indeterminato o negativo	4/6	17/20	p=0.048
Test da sforzo sospetto o positivo	2/6	3/20	p=0.048

Tabella 5

Valori predittivi per la diagnosi di re-stenosi o per la sua esclusione ottenuti combinando i risultati del dosaggio del BNP e quelli del test da sforzo

Valori predittivi positivi	Valori predittivi negativi
A) BNP > 50: 0.42	A) BNP <50: 0.93
B) Test da sforzo positivo/sospetto: 0.57	B) Test da sforzo negativo/indeterminato: 0.89
A+B: 0.75	A+B: 0.86
A oppure B: 0.43	A oppure B: 1.0

Tabella 6

Rapporti di probabilità per la diagnosi o la esclusione della re-stenosi ottenuti combinando i risultati del dosaggio del BNP e quelli del test da sforzo

Rapporto di probabilità (likelihood ratio) positivo	Rapporto di probabilità (likelihood ratio) negativo
A) BNP basale >50: 2.38	A) BNP basale <50: 3.9
B) Test da sforzo positivo/ sospetto: 5.18	B) Test da sforzo negativo/indeterminato: 2.11
A+B: 10	A+B: 1.9
A oppure B: 5.14	A oppure B: 0.047

diagnosi il valore cut-off di BNP è più alto, probabilmente di non meno di 100 pg/mL¹². Nello studio di Framingham citato (Wang et al.³), per esempio, un livello di BNP basale superiore a 20 pg/mL era già un predittore significativo di eventi cardiovascolari sfavorevoli¹³.

Ma soprattutto, l'esecuzione seriata dei due test (ECG da sforzo e BNP basale), consente di escludere con certezza la re-stenosi, così che si può riservare la coronarografia a quei casi in cui la valutazione non invasiva lascia adito a dubbi circa lo stato del vaso trattato o del restante albero coronarico.

Lo studio presenta alcuni limiti. Non si tratta di un lavoro caso-controllo, ed il campione è relativamente piccolo. Il fatto che livello del BNP basale, anche su questo campione ridotto, risulti già nettamente differente rispetto al gruppo di riferimento di soggetti sani, tende tuttavia a confermare un significato biologico di rilievo del BNP, malgrado alcune segnalazioni iniziali negative¹⁴, anche nella malattia aterosclerotica coronarica stabile o quiescente¹⁵. In particolare, esso potrebbe essere rilevante in un sottogruppo di coronaropatici particolarmente "a rischio", come i nostri pazienti, che sono stati sottoposti di recente a procedure di rivascolarizzazione. I nostri dati in proposito possono essere considerati uno

studio-pilota, in attesa di conferma su casistiche maggiori e randomizzate. Peraltro, il rischio di re-stenosi va contestualizzato per ciascuna popolazione in esame, essendo molte le variabili che lo determinano. La nostra popolazione non è del tutto omogenea su questo piano: alcuni DES sono stati impiantati sul vaso colpevole di infarto acuto ed altri in assenza di sindromi coronariche acute. Inoltre, non abbiamo potuto valutare variabili come il diabete mellito (presente solo in 3 casi su 26), che indubbiamente influenzano la prognosi^{16,17,18}.

Infine, abbiamo analizzato il valore delle nostre strategie secondo uno schema decisionale semplice (valori predittivi e likelihood ratios), senza costruire modelli analitici più complessi come le curve attuariali, che richiederebbero un follow-up più lungo ed un numero di eventi maggiore, o le curve ROC, che dovrebbero basarsi su un campione più cospicuo.

Entro questi limiti, sembra possibile concludere che la determinazione del BNP a riposo, in aggiunta alla tradizionale valutazione con ECG da sforzo, costituisce un punto di riferimento significativo nella valutazione non invasiva dei soggetti di recente sottoposti a PCI con impianto di DES.

BIBLIOGRAFIA

1. Struthers AD, Davies J: B-type natriuretic peptide: a simple new test to identify coronary artery disease? *Q J Med* 2005; 98:765-769.
2. Schnabel R, Lubos E, Rupprecht HJ, et al: B-type natriuretic peptide and the risk of cardiovascular events and death in patients with stable angina. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:552-558
3. Wang TJ, Larson MG, Levy D et al.: Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2004; 350: 655-663.
4. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, et al: Acute changes in circulating natriuretic peptide levels in relation to myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1988-1995.
5. Foote RS, Pearlman JD, Siegel AH, KJ Yeo: Detection of exercise-induced ischemia by changes in B-type natriuretic peptide. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1980-1987.
6. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, et al: A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *New Engl J Med* 2004; 350:221-231
7. Kastrati A, Dibra A, Eberle S, et al: Sirolimus-eluting stents vs. paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease: meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2005; 294: 819-825.
8. Wessely R, Schomig A, Kastrati A: Sirolimus and paclitaxel on polymer-based drug-eluting stents. Similar but different. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:708-714.
9. Iakovou I, Schmidt T, Ge L, et al.: Angiographic patterns of restenosis after paclitaxel-eluting stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 805-806
10. Davies J, Rana BS, Band MM, et al: BNP detects silent ischaemia on exercise testing in type II diabetic patients. *Heart* 2005; 91 (Suppl I):A45.
11. Dennis MS, Burn JP, Sandercock PA, et al: Long-term survival after first ever stroke: the Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke*, 1993; 24:796-800.
12. Maisel A: B-type natriuretic peptide in diagnosing congestive heart failure in the dyspnea emergency department patient. *Rev cardiovasc Med* 2002; 3 (suppl 4):S10-17.
13. Mark DB, Felker GM: B-type natriuretic peptide-a biomarker for all seasons? *New Engl J Med* 2004; 350: 718-720.
14. Bibbins-Domingo K, Ansan M, Schiller NB: Is BNP a useful screening test for asymptomatic ventricular dysfunction in patients with coronary artery disease? *Am J Med* 2004; 116:509-516
15. Richards M, Nicholls MG, Espiner EA, et al: Comparison of B-type natriuretic peptides for assessment of cardiac function and prognosis in stable ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:52-60.
16. Finn AV, Palacios IF, Kastrati A, Gold HK: Drug-eluting stents for diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:479-483.
17. Prasad A, Stone GW, Stuckey TD, et al: Impact of diabetes mellitus on myocardial perfusion after primary angioplasty in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:508-514.
18. Dibra A, Kastrati A, Mehilli J, et al: Paclitaxel-eluting or sirolimus-eluting stents to prevent restenosis in diabetic patients. *New Engl J Med* 2005; 353:663-670.