

IL BNP: DAL LABORATORIO ALLA PRATICA CLINICA

A. B. Scardovi

**Unità Operativa Complessa di Cardiologia,
Ospedale Santo Spirito di Roma.**

Il peso epidemiologico dello scompenso cardiaco (SC) si esprime con pochi e ormai noti numeri: incidenza nella popolazione generale tra lo 0.5-1.5%, prevalenza nella popolazione sopra i 70 anni del 5-10%, mortalità compresa fra il 5 ed il 60% annuo, tasso di ospedalizzazione pari a circa il 5% nei soggetti al di sopra dei 65 anni.

Almeno il 2% della spesa sanitaria nazionale è assorbito dalla cura dei pazienti con SC e di questo il 60-70% è dovuto alle ospedalizzazioni anche ripetute: infatti circa la metà dei pazienti dimessi dopo un episodio di SC viene nuovamente ricoverato entro sei mesi^{1,2,3,4,5}.

Con queste premesse è fondamentale porre la diagnosi in una fase precoce, possibilmente pre-clinica, per poter iniziare i trattamenti che si sono dimostrati capaci di migliorare in modo consistente la sopravvivenza, stratificare la prognosi in modo accurato, pianificare adeguatamente il follow-up e scegliere le opzioni terapeutiche più adatte al singolo caso. Un ruolo di primo piano in questo ambito è detenuto dal dosaggio dei peptici natriuretici (PN) e, in particolare, dell'ormone natriuretico di tipo B (BNP), il cui valore diagnostico e prognostico è ormai ampiamente dimostrato^{6,7}, non solo nell'ambito della SC ma anche in quello della cardiopatia ischemica^{6,7}.

Il BNP viene conservato in granuli, principalmente nei miociti ventricolari e per questo è considerato un "ormone ventricolare". Origina da un pro-precursore di 134 aminoacidi; il distacco di un frammento di 26 aminoacidi genera il proBNP, composto da 108 aminoacidi; a sua volta il proBNP si suddivide in BNP, la forma attiva composta da 32 aminoacidi, e in NT-proBNP, la forma inattiva composta da 76 aminoacidi la cui concentrazione plasmatica è decisamente più alta.

Fattori stimolanti la produzione di questo neurormone sono: l'ipertrofia e l'aumento di volume dei ventricoli, lo stiramento dei miociti, l'aumento della pressione sanguigna, la disfunzione diastolica, l'insufficienza renale e l'attivazione delle citochine.

Il BNP è coinvolto nel processo di regolazione della pressione arteriosa, dell'omeostasi dei fluidi e dei sali minerali, causando natriuresi e vasodilatazione, inibendo la secrezione di molti fattori neuro-ormonali, fra cui aldosterone, angiotensina II, endotelina, renina e vasopressina. Inoltre inibisce l'attività dei fattori neuro-ormonali con azione vasocostrittiva, ha un'azione diretta lusitropica sul miocardio e verosimilmente, un effetto antiproliferativo antifibrotico sui tessuti vascolari.

Nello SC questi effetti benefici del BNP sono attenuati fin dalle prime fasi della malattia, in quanto è presente una resistenza alla sua attività biologica probabilmente secondaria ad una "down-regulation" dei recettori di attività e ad una "up-regulation" dei recettori di "clearance" strettamente collegata alla severità della malattia.

Bisogna poi tener conto che i livelli ematici di BNP tendono ad aumentare con l'età, anche in assenza di cardiopatia strutturale, e in caso di disfunzione valvolare^{6,7}.

Nei soggetti obesi è stata dimostrata una correlazione inversa tra indice di massa corporea e concentrazione plasmatica dei PN, probabilmente secondaria ad aumentata presenza di recettori di "clearance" nelle cellule adipose, ma anche da un ridotto rilascio o da una minore capacità di sintesi. Pertanto i PN potrebbero avere una parte importante nella patogenesi dell'ipertensione arteriosa correlata all'obesità e, d'altra parte, il BNP potrebbe essere un parametro meno attendibile nella diagnosi e nella stratificazione prognostica dello SC in questi soggetti rispetto ai pazienti con un normale indice di massa corporea⁸. È stato poi dimostrato che nei soggetti sani la concentrazione di BNP si comporta in modo diverso, essendo maggiore nelle donne, verosimilmente per l'effetto degli estrogeni e tendendo ad aumentare con l'età anche in assenza di cardiopatia strutturale⁹.

È quindi importante tenere conto anche di questi fattori di variabilità naturale nell'utilizzo clinico del BNP.

Utilità clinica del dosaggio del BNP nello SC

Diagnosi

L'utilizzo del dosaggio dei livelli ematici del BNP/NT - proBNP è consigliato nelle linee guida della Società Europea di Cardiologia^{3,5,10} per aumentare la percentuale di diagnosi appropriata o per escludere (visto il suo alto valore predittivo negativo) la presenza di SC. Lo studio multicentrico BNP (Breathing Not Properly) si proponeva di determinare il potere diagnostico aggiuntivo del BNP alle altre informazioni tradizionalmente ottenibili durante la valutazione clinica di oltre 1.500 pazienti con dispnea acuta¹¹.

Un livello soglia di 100 pg/ml di BNP aveva una sensibilità del 90% ed una specificità del 73%. Aggiungere il BNP al giudizio clinico significava aumentare l'accuratezza diagnostica dal 74% all'81%. In particolare, il dosaggio del BNP si dimostrava particolarmente utile nell'escludere la presenza di SC poiché un valore soglia di 50 pg/ml aveva un valore predittivo negativo del 96%.

Questi ed altri studi hanno dimostrato che il dosaggio del BNP plasmatico è un test sensibile e specifico per l'inquadramento dei pazienti con dispnea acuta e un ausilio diagnostico affidabile, rapido, di facile utilizzo ed economico a disposizione del clinico.

Bisogna comunque tener conto che il BNP aumenta anche in caso di dispnea

da embolia polmonare in seguito al sovraccarico acuto del ventricolo destro, delineando una situazione di alto rischio all'interno di questo tipo di popolazione con una mortalità del 17% entro i primi tre mesi di follow-up¹².

Appare quindi ragionevole l'algoritmo proposto dalla Società Europea di Cardiologia³ per la diagnosi differenziale delle dispnee (fig. 1), nel quale si propone di affiancare l'ecocardiogramma doppler al dosaggio del BNP, per aumentarne il potere diagnostico, in particolare in quei casi dove sia compreso tra 100 e 400 pg/ml (400- 2000 pg/ml per quanto riguarda NT-proBNP) definita "zona grigia" nella quale la diagnosi conserva una quota d'incertezza. Nei soggetti con BNP inferiore a 100 pg/ml (o con NT proBNP inferiore a 400 pg/ml), visto l'alto valore predittivo negativo del test, la dispnea è quasi sicuramente non di origine cardiaca, se si escludono i rari casi di edema polmonare "flash". Per un livello di BNP maggiore di 400 pg/ml (o di NT proBNP maggiore di 2000 pg/ml) lo SC è molto probabile e pertanto la diagnosi differenziale potrà essere fatta con l'embolia polmonare massiva con importante sovraccarico del ventricolo destro.

Nella valutazione della popolazione ambulatoriale occorre sottolineare che nel paziente non ospedalizzato l'insorgenza della malattia può essere insidiosa, con sintomi lievi e non sempre di univoca interpretazione, in particolare nei soggetti anziani ed affetti da comorbidità. Studi condotti sull'argomento hanno concluso che solamente nel 25%-30% dei pazienti giudicati dal medico di famiglia come affetti da SC la diagnosi veniva confermata dopo un esame specialistico cardiologico clinico – strumentale. In questo contesto, il dosaggio del BNP può rappresentare un mezzo utile per selezionare i pazienti con sintomi di SC che realmente meritino di essere avviati rapidamente all'effettuazione di un ecocardiogramma^{13,14}.

Per quanto riguarda la diagnosi in fase pre-clinica è bene ricordare che la disfunzione ventricolare sinistra asintomatica (DVSA) ha un'incidenza almeno pari a quella dello SC conclamato nella popolazione generale³. Sarebbe quindi molto utile poter disporre di un test di screening per identificare i portatori di questa condizione, al fine di iniziare la terapia idonea a rallentare la progressione della cardiopatia e incidere favorevolmente sulla prognosi. Lo screening può essere utile su

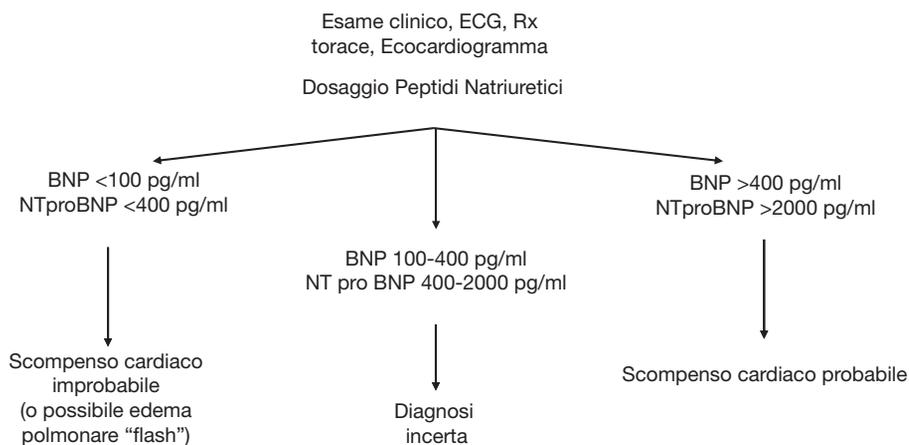


Fig. 1. Algoritmo proposto dalla Società Europea di Cardiologia nelle ultime Linee Guida relative allo Scompenso Cardiaco per la diagnosi differenziale della dispnea acuta (modificato).

pazienti ad alto rischio per DVSA, quali i diabetici, i pazienti con recente infarto del miocardio, i soggetti con insufficienza renale terminale o in trattamento con alcuni chemioterapici, tenendo conto che il BNP è meno accurato nell'identificare i portatori di semplice DVSA, con un'incidenza alta di "falsi positivi", in quanto la sua concentrazione ematica può essere poco dissimile da quella rilevabile in soggetti sani¹⁵. Queste osservazioni sono in accordo col fatto che il BNP ben si correla sia con la classe funzionale NYHA che con le pressioni di riempimento del ventricolo sinistro⁶.

Quindi il modo migliore nel quale utilizzare il dosaggio del BNP sembra essere quello di sfruttare il suo alto valore predittivo negativo per escludere la presenza di DVSA in quanto il suo valore diagnostico varia molto a seconda della prevalenza della malattia nel tipo di popolazione in studio. Di conseguenza, studi piuttosto recenti suggeriscono che lo screening, se condotto su popolazioni selezionate ad alto rischio di SC, come gli anziani e i soggetti affetti da diabete mellito, può essere particolarmente vantaggioso dal punto di vista del rapporto costo – beneficio^{16,17}.

Le concentrazioni di BNP sono aumentate in modo significativo in tutte quelle condizioni associate a disfunzione ventricolare sinistra puramente diastolica, quali la stenosi aortica, la cardiomiopatia ipertrofica e la cardiomiopatia restrittiva e sono maggiori nei pazienti con disfunzione sistolica rispetto a quelle rilevabili nei portatori di disfunzione diastolica pura. Inoltre l'aumento del BNP rimane un indicatore di SC diastolico anche in assenza d'ipertrofia ventricolare sinistra.

Nei pazienti che presentano disfunzione diastolica all'ecocardiogramma doppler, i valori più alti di BNP sono rilevabili in coloro che hanno un riempimento ventricolare di tipo "restrittivo" rispetto a quelli con disfunzione da "alterato rilasciamento".

In una nostra casistica composta da pazienti ambulatoriali con SC cronico, valutata alcuni anni fa, rilevammo una buona correlazione tra il grado di disfunzione diastolica, valutato all'ecocardiogramma doppler ed i livelli circolanti di BNP. La concentrazione di BNP aumentava progressivamente con il grado di disfunzione diastolica e un valore soglia di BNP <46 pg/ml aveva un valore predittivo negativo del 93% nell'escludere la presenza di disfunzione diastolica di grado avanzato¹⁸.

Studi condotti per valutare il potere diagnostico dei PN nell'individuare la disfunzione diastolica isolata del ventricolo sinistro hanno però dato risultati piuttosto deludenti: mentre il valore predittivo negativo del BNP era alto (circa il 96%), la sua accuratezza e sensibilità erano piuttosto scadenti^{11,19}. Per questo, allo stato attuale, i PN non sono in grado di distinguere la disfunzione diastolica isolata da quella sistolica o sisto-diastolica e il ruolo principale del BNP, visto il suo elevato valore predittivo negativo, è quello di parametro genericamente discriminante nei riguardi dei pazienti affetti da SC^{7,12}.

Stratificazione prognostica

Sono ormai molteplici in letteratura le dimostrazioni della stretta correlazione esistente tra tasso plasmatico di BNP, classe funzionale, stato emodinamico e prognosi in pazienti con SC acuto e cronico in tutte le fasce d'età. La concentrazione ematica del BNP al ricovero per SC acuto, infatti, riflette lo stato di congestione

("wet BNP"). Alla stabilizzazione, il valore ottenuto correla con la cardiopatia di base e con la prognosi ("dry BNP")⁷.

In un contesto di SC acuto, la concentrazione di BNP al momento del ricovero nel dipartimento di emergenza si è dimostrata predittiva di eventi avversi nell'arco dei successivi sei mesi²⁰. Livelli di BNP persistentemente alti alla dimissione sono forti predittori di mortalità e di nuovo ricovero a 30 giorni e la riduzione consistente del BNP durante il periodo di degenza, intesa come misura dell'efficacia della terapia somministrata, è un predittore di stabilità nel primo mese molto più affidabile della semplice valutazione clinica²¹. Il raggiungimento del BNP euvolemico alla stabilizzazione può essere di grande aiuto per decidere la dimissione. Non esiste, però, un totale accordo circa il valore di BNP o di NT-proBNP cui affidarsi per questo scopo: alcuni studi consigliano una riduzione del 30% rispetto a quello dosato all'ingresso, altri, invece, propendono per un valore assoluto di BNP inferiore a 250-350 pg/ml o inferiore a 4.000 pg/ml se si utilizza il dosaggio del NT-proBNP^{7,10}.

La mancata riduzione dei livelli di PN dopo un trattamento intensivo o la persistenza di livelli elevati in fase di dimissione, sono indicatori di una prognosi sfavorevole a medio – breve termine e richiedono un'estrema personalizzazione del follow-up.

All'interno di un programma di controlli ambulatoriali, nella fase cronica della malattia, il valore prognostico del BNP ha ormai assunto un ruolo di primo piano in tutto lo spettro della classe funzionale NYHA e, indipendentemente dai dati emodinamici, è in grado di fornire informazioni prognostiche relativamente alla mortalità e alla morbilità: i pazienti con bassi livelli plasmatici di BNP, indipendentemente dalla presenza o meno di sottostante malattia coronarica e dal tipo di terapia somministrata, hanno una prognosi eccellente a lungo termine; d'altra parte, alte concentrazioni di BNP sono correlate con una mortalità che arriva al 60% a 3 anni²², anche in presenza di riduzione dei sintomi e di aumento della frazione di eiezione. Il dosaggio del BNP, o di NT-proBNP, potrebbe quindi, come vedremo nel dettaglio, aiutare ad ottimizzare la terapia.

Lo studio Val-HeFT²², un'ampia banca dati relativamente a pazienti ambulatoriali con SC cronico, ha inequivocabilmente dimostrato che i livelli plasmatici di PN sono associati, in modo indipendente, a eventi come morte e ricovero ospedaliero per instabilizzazione dello scompenso e che la stratificazione prognostica si affina ripetendone nel tempo il dosaggio²³. Il livello ematico di NT-proBNP ha poi dimostrato un valore predittivo indipendente di ridotta sopravvivenza rispetto ad altri parametri prognostici consolidati, anche in un contesto di soggetti particolarmente compromessi valutati per eventuale inserimento in lista d'attesa per trapianto cardiaco²⁴.

Altri studi^{25,26} hanno dimostrato la correlazione significativa tra livelli di BNP e morte improvvisa anche in pazienti in II classe funzionale NYHA, tanto da suggerire che il BNP potesse essere utilizzato per la stratificazione del rischio aritmico e quindi nella selezione dei pazienti in cui era giustificato l'impianto di defibrillatore. Il ruolo del BNP, come elemento aggiuntivo da affiancare ai parametri rilevati al test cardiopolmonare (CPX), strumento chiave nelle selezioni dei candidati a trapianto cardiaco, è stato sottolineato da vari studi, alcuni dei quali condotti dal nostro gruppo^{27,28,29}. Abbiamo potuto dimostrare, infatti, che il BNP ha una buona correlazione con i parametri ventilatori rilevabili al CPX in tutte le fasce d'età, costituendo un buon surrogato di essi quando il CPX non sia effettua-

bile o non sia disponibile. Inoltre, anche nei pazienti anziani e non più candidabili a trapianto cardiaco, inserito all'interno di una valutazione poliparametrica clinica, strumentale e bioumorale, è in grado di affinare il giudizio prognostico e di aiutare a pianificare il follow-up.

Il ruolo prognostico del PN è stato poi chiaramente dimostrato anche in altri contesti clinici, quali lo SC a funzione sistolica del ventricolo sinistro conservata, l'ischemia miocardica e lo SC con insufficienza renale⁷. In quest'ultima condizione vi è un aumento di tipo multifattoriale del BNP, in parte provocato da una risposta controregolatoria cardiaca alla disfunzione renale più che a una ridotta clearance renale che, invece, gioca un ruolo maggiore per quanto riguarda la cinetica del NT-proBNP.

Guida all'ottimizzazione della terapia

Un'interessante ipotesi di lavoro degli ultimi anni è stata quella di verificare se il monitoraggio della concentrazione ematica del BNP potesse essere di aiuto nel guidare il clinico ad ottimizzare la terapia del paziente con SC e di conseguenza a migliorarne la prognosi. I primi studi, condotti su piccole casistiche, hanno dimostrato che la prognosi di pazienti ambulatoriali era significativamente migliore in coloro nei quali la terapia veniva "tarata" fino ad ottenere una normalizzazione dei livelli di BNP o di NT-proBNP rispetto a quelli che venivano seguiti con il semplice follow-up clinico³⁰. Sulla base di queste evidenze preliminari è stata valutata, da alcuni studi condotti su casistiche più ampie, l'ipotesi che la terapia BNP-guidata potesse essere prognosticamente vantaggiosa rispetto a quella clinica tradizionale. I risultati, però, sono stati piuttosto contrastanti. Nello studio STARS-BNP³¹, il gruppo randomizzato a strategia BNP-guidata, il cui obiettivo era la titolazione della terapia fino al raggiungimento di livelli di BNP <100 pg/ml, dimostrava una significativa riduzione del tasso di ospedalizzazione per SC o morte a 6 mesi e una migliore ottimizzazione del trattamento. Questi risultati interessanti non sono stati però confermati dallo studio TIME-CHF³², che coinvolgeva un gruppo di quasi 500 pazienti e utilizzava il dosaggio di NT-proBNP per guidare la terapia: nessuna differenza sull'end point primario ospedalizzazione-sopravvivenza libera da eventi a 18 mesi tra gestione tradizionale e gestione NT-proBNP-guidata. Successivamente è stato pubblicato uno studio³³ che confrontava, dal punto di vista della stratificazione del rischio, diverse strategie di gestione multidisciplinare in associazione alla valutazione dei livelli di NT-proBNP: i risultati sono stati confortanti, in quanto l'aggiunta dei PN ha provocato una riduzione degli eventi avversi nei soggetti ad alto rischio.

BNP e sindromi coronariche acute

L'ischemia miocardica e la conseguente disfunzione sistolica e diastolica del ventricolo sinistro provocano un rilascio di BNP^{10,34,35} e, nel contesto delle sindromi coronariche acute BNP e NT-proBNP, sono dei potenti indicatori prognostici.

La valutazione del loro tasso ematico, in associazione con quello della Troponina, affina la stratificazione prognostica dell'infarto acuto del miocardio con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI). Nei trial relativi alle sindromi coronariche acute, valori all'ingresso di BNP > 80pg/ml e di NT-proBNP >1170 pg/ml negli uo-

mini e di 2150 pg/ml nelle donne identificavano soggetti ad alto rischio di eventi avversi^{36,37}. È stato inoltre dimostrato che l'aggiunta dei PN agli "score" di rischio comunemente utilizzati ne migliora sensibilmente il valore prognostico³⁸. Bisogna comunque tener conto che i PN non sono utili nel prevedere le recidive ischemiche o il possibile beneficio di una strategia invasiva^{37,39,40} e che non è ancora chiaro con che cadenza i dosaggi debbano essere ripetuti, anche se alcuni studi suggeriscono che una valutazione seriata possa dare dei risultati interessanti per quanto riguarda la stratificazione del rischio⁴¹.

Nei pazienti con STEMI il tasso plasmatico del BNP incrementa rapidamente correlandosi con le dimensioni della zona infartuale e con l'entità della disfunzione ventricolare^{36,42,43}. Valori di NT-proBNP < 1115 ng/L all'ingresso sono indice di una buona prognosi legata ad un'alta probabilità di recupero della funzione ventricolare⁴³, mentre un NT-proBNP > 12782 ng/L, in pazienti con infarto acuto del miocardio complicato da shock cardiogeno, sono predittori di eventi avversi indipendentemente dalla rivascolarizzazione miocardica⁴⁴.

Sintetizzando le evidenze fino ad ora acquisite si può affermare che:

- I PN sono secreti dal cuore in risposta ad uno stress di tipo emodinamico mediato dal sovraccarico di volume e/o di pressione. Sono dei marcatori di tipo semi – quantitativo dello stress di parete miocardica nello SC, si correlano con l'entità della disfunzione atriale, ventricolare e valvolare ma non sono indicatori specifici di SC né di danno miocardico.
- In condizioni normali il BNP è derivato dalla suddivisione del proBNP nella forma attiva BNP e in quella inattiva del NT-proBNP.
- Lo SC è caratterizzato da una disfunzione del sistema dei PN. La forma maggiormente circolante è quella relativamente inattiva rappresentata dal proBNP; BNP e NT-proBNP sono soprattutto prodotti di degradazione. Le concentrazioni ematiche di NT-proBNP sono maggiori rispetto a quelle del BNP a causa della sua più lunga emivita¹⁰.
- BNP e NT-proBNP sono ambedue eliminati a livello renale e per questo motivo la concentrazione di entrambi è aumentata nell'insufficienza renale.
- I PN hanno un ruolo nella stratificazione prognostica della cardiopatia ischemica ed in particolare nelle sindromi coronariche acute, indipendentemente dalla presenza o meno di disfunzione ventricolare sinistra, anche se, allo stato attuale, hanno scarsa utilità pratica in quanto non in grado di orientare il clinico sulla scelta della terapia.
- È importante conoscere un valore di BNP dosato in fase di stabilità clinica (valore basale o "dry BNP") per poter fare dei confronti intra-paziente nel corso del follow-up.
- Un valore di BNP ≤250- 350 pg/ml o di NT-proBNP ≤4000 pg/ml alla dimissione è correlato con una bassa incidenza di eventi avversi e riflette verosimilmente una condizione di euvolemia.
- La persistenza di elevati valori di BNP nel corso del follow-up può essere la spia di un trattamento non ottimizzato e indirizzare verso scelte terapeutiche diverse.
- Un aumento dei valori di PN superiore al 50% rispetto al valore di base deve essere un campanello di allarme che impone una rivalutazione clinica e strumentale della cardiopatia allo scopo di prevenire l'ospedalizzazione.
- La buona correlazione che i PN hanno dimostrato con parametri strumentali derivabili dall'ecocardiogramma e dal CPX li rendono dei buoni e comodi "sostituti" di queste indagini.

- Non ci sono differenze significative nel valore diagnostico e prognostico tra BNP e NT-proBNP, ma i loro valori assoluti non possono assolutamente essere considerati intercambiabili. È opportuno proseguire il follow-up utilizzando sempre lo stesso tipo di dosaggio, che dipenderà unicamente dalla disponibilità locale della metodica.
- I risultati ottenuti dosando i PN debbono essere inseriti e interpretati nel contesto clinico e debbono essere considerati come variabili continue. Più sono alti i loro livelli ematici più è alta la probabilità di SC, ma basarsi su di un singolo valore può portare a sbagliare.
- BNP e NT- proBNP possono essere agevolmente e velocemente dosati con costi contenuti in tutti i laboratori attrezzati per questo scopo. Sono inoltre disponibili metodiche rapide “point-of-care” per misurare il livello ematico dei due peptidi in qualsiasi tipo di ambiente (pronto soccorso, letto del paziente, ambulatorio specialistico, ambulatorio del medico di famiglia).
- La terapia PN-guidata, allo stato attuale, non è da proporre di routine.

Conclusioni

Accanto a dimostrazioni entusiasmanti, che sembrerebbero conferire al BNP formidabili poteri diagnostici e prognostici, non solo nell’ambito dello SC ma anche di altre patologie cardiache quali l’embolia polmonare e le sindromi coronariche acute, restano ancora dei punti oscuri circa il suo utilizzo, che possono essere così riassunti: 1) non è chiaro se il BNP debba essere controllato in tutti i pazienti con SC o se solo negli instabili e con che cadenza temporale; 2) non è completamente conosciuto l’effetto dei vari farmaci comunemente utilizzati per il trattamento dello SC sulle concentrazioni ematiche di BNP; 3) non è stato ancora definitivamente stabilito il ruolo dei PN come possibile guida all’ottimizzazione della terapia; 4) resta ancora empirico il valore soglia di BNP / NT- proBNP (o la percentuale di variazione) a cui affidarsi per pianificare la dimissione o per prevedere l’instabilizzazione nei pazienti cronici; 5) nell’ambito della cardiopatia ischemica resta il dubbio su quale sia il meccanismo responsabile dell’aumento della concentrazione di BNP: l’ischemia miocardica di per sé, la disfunzione emodinamica o entrambe.

Nonostante queste residue perplessità, possiamo senza dubbio affermare che il BNP è un marker polisemantico di SC in grado di riflettere affidabilmente sia il grado di attivazione neuroormonale che il sovraccarico di pressione ventricolare. Per questo motivo il suo dosaggio ha ormai assunto un ruolo di primo piano all’interno della valutazione poliparametrica del paziente con SC acuto e cronico in quanto buon predittore di eventi che vanno dall’instabilizzazione delle condizioni di compenso alla morte improvvisa e può essere strumento, per lo meno di supporto, per condurre all’ottimizzazione della terapia. Analogamente, il suo dosaggio e l’osservazione del suo andamento nel tempo possono essere un valido aiuto nella stratificazione prognostica sia dei pazienti con embolia polmonare che di quelli con sindrome coronarica acuta accanto agli altri parametri tradizionali.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Ho KKL, Pinsky J, Kannel WB, Levy D.* The epidemiology of heart failure: the Framingham study. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22(Suppl A):6A-13A
- 2) *Garg R, Yusuf S.* Epidemiology of congestive heart failure. In: Barnett DB, Pouler H, Francis GS, eds. *Congestive Cardiac Failure. Pathophysiology and Treatment.* Marcel Dekker 1993; 9-25
- 3) *Dickstein K, Cohen-Solal A, McMurray JJ V et al and the ESC Committee for Practice Guidelines.* ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Eur Heart J 2008; 29:2388-2442
- 4) *Bourassa MG, Gurne O, Bangdiwala SL.* Natural history and patterns of current practice in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1995; 28:1781-8
- 5) *Sutton GC.* Epidemiological aspects of heart failure. *Am Heart J* 1990; 120:1539-40
- 6) *Scardovi AB.* Clinical applications of brain natriuretic peptide testing. *Ital Heart J Suppl* 2004 May; 5(5):343-56
- 7) *Daniles LB, Maisel AS.* STATE-OF-THE-ART PAPER: Natriuretic Peptides. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:2357-68
- 8) *Wang TJ, Larson MG, Levy D et al.* Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation* 2004; 109:594-600
- 9) *Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ et al.* Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol* 2002; 5:976-982
- 10) *Thygesen K, Mair J, Mueller C et al.* Recommendations for the use of natriuretic peptides in acute cardiac care. A position statement from the Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. *Eur Heart J* 2011 Feb 2 (Epub ahead of print) No abstract available
- 11) *Maisel AS, Clopton P, Krishnaswamy P et al.* Impact of age, race, and sex on the ability of B- type natriuretic peptide to aid in the emergency diagnosis of heart failure: results from the Breathing Not Properly (BNP) multinational study. *Am Heart J* 2004; 147:1078-84
- 12) *ten Wolde M, Tulevsky II, Mulder JW et al.* Brain natriuretic peptide as a predictor of adverse outcome in patients with pulmonary embolism. *Circulation* 2003; 29:2082-84
- 13) *Stuthers AD.* Identification, diagnosis and treatment of heart failure: could we do better? *Cardiology* 1996; 87 Suppl 1:29-32
- 14) *Wheeldon NM, MacDonald TM, Flucker CJ et al.* Echocardiography in chronic heart failure in the community. *QJ Med* 1993; 86:17-23
- 15) *Clerico A, Emdin M.* Diagnostic accuracy and prognostic relevance of the measurement of cardiac natriuretic peptides: a review. *Clin Chem* 2004; 50:33-50
- 16) *Boccanelli A, Mureddu GF, Agabiti N et al.* Gender differences in the prevalence of asymptomatic left ventricular dysfunction and heart failure in the elderly: a population-based study in central Italy. Abstract ESC Congress 2011
- 17) *Betti I, Castelli G, Barchielli A et al.* The role of N-terminal PRO-brain natriuretic peptide and echocardiography for screening asymptomatic left ventricular dysfunction in a population at high risk for heart failure. The PROBE-HF study. *Card Fail* 2009; 15:377-84
- 18) *Scardovi AB, Coletta C et al.* Brain natriuretic peptide plasma level is a reliable indicator of advanced diastolic dysfunction in patients with chronic heart failure. *Eur J Echocardiogr* 2007; 8:30-6
- 19) *Maisel AS, McCord J, Nowak RM et al.* Bedside B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure with reduced or preserved ejection fraction. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:2010-17

- 20) *Harrison A, Morrison LK, Krishnaswamy P et al.* B-type natriuretic peptide predicts future events in patients presenting to the emergency department with dyspnea. *Ann Emerg Med* 2002; 39:131-8
- 21) *Cheng V, Kazanegra R, Garcia A et al.* A rapid bedside test for B-type natriuretic peptide predicts treatment outcomes in patients admitted with decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:386-391
- 22) *Latini R, Masson S, Anand I et al for the Val-HeFT Investigators.* The comparative prognostic value of plasma neurohormones at baseline in patients with heart failure enrolled in Val-HeFT. *Eur Heart J* 2004; 25:292-9
- 23) *Masson S, Latini R, Anand IS et al. for the Val-HeFT Investigators.* Prognostic value of changes in N-terminal pro-brain natriuretic peptide in Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial). *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:997-1003
- 24) *Gardner RS, Ozalp F, Murday AJ, Robb SD, McDonagh TA.* N-terminal pro-brain natriuretic peptide. A new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure *Eur Heart J* 2003; 24:1735-43
- 25) *Berger R, Huelsman M, Strecker K et al.* B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2002; 105:2392-7
- 26) *Tapanainen JM, Lindgren KS, Makikallio TH, Vuolteenaho O, Leppaluoto J, Huikuri HV.* Natriuretic peptides as predictors of non-sudden and sudden cardiac death after acute myocardial infarction in the beta-blocking era. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:757-63
- 27) *Scardovi AB, De Maria R, Coletta C et al.* Multiparametric risk stratification in patients with mild to moderate chronic heart failure *J Card Fail* 2007; 13:445-51
- 28) *Scardovi AB, De Maria R, Ferraironi A et al.* A case for assessment of oscillatory breathing during cardiopulmonary exercise test in risk stratification of elderly patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol*, in press
- 29) *Scardovi AB, De Maria R, Celestini A et al.* Prognostic value of brain natriuretic peptide and enhanced ventilatory response to exercise in patients with chronic heart failure *Intern Emerg Med* 2008; 3:331-7
- 30) *Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM.* Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000; 355:1126-30
- 31) *Jourdain P, Jondeau G, Funck F et al.* Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: the STARS-BNP Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:1733-9
- 32) *Pfisterer M, Buser P, Rickli H et al. for the TIME-CHF Investigators.* BNP-guided vs symptom-guided heart failure therapy: the Trial of Intensified vs Standard Medical Therapy in Elderly Patients With Congestive Heart Failure (TIME-CHF) randomized trial. *JAMA* 2009; 301:383-92
- 33) *Berger R, Moertl D, Peter S et al.* N-terminal pro-B-type natriuretic peptide-guided, intensive patient management in addition to multidisciplinary care in chronic heart failure: a 3- arm, prospective, randomized pilot study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:645-53
- 34) *Mair P, Mair J, Bleier J, Hörmann C, Balogh D, Puschendorf B.* Augmented release of brain natriuretic peptide during reperfusion of the human heart after cardioplegic cardiac arrest. *Clin Chim Acta* 1997; 261:57-68
- 35) *Goetze JP, Christoffersen C, Perko M, et al.* Increased cardiac BNP expression associated with myocardial ischemia. *FASEB J* 2003; 17:1105-07
- 36) *de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH et al.* The prognostic value of BNP in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001; 345:1014-21
- 37) *Windhausen F, Hirsch A, Sanders GT, et al.* Invasive versus Conservative Treatment in Unstable coronary Syndromes investigators. N-terminal pro-brain natriuretic peptide for additional risk stratification in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome and elevated troponin T: an invasive versus conservative treatment in unstable coronary syndromes (ICTUS) substudy *Am Heart J* 2007; 153:485-492

- 38) Khan SQ, Narayan H, Ng KH *et al.* N-terminal pro-B-type natriuretic peptide complements the GRACE risk score in predicting early and late mortality following acute coronary syndrome. *Clin Sci (Lond)* 2009; 117:31-39
- 39) Morrow DA, de Lemos JA, Sabatine MS, *et al.* Evaluation of BNP for risk assessment in unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction BNP and prognosis in TACTICS-TIMI 18. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1264-72
- 40) Jernberg T, Lindahl B, Siegbahn A *et al.* NT-proBNP in relation to inflammation, myocardial necrosis, and the effect of an invasive strategy in unstable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:1909-16
- 41) Nørgaard BL, Terkelsen CJ, Riiskjaer M *et al.* Risk prediction in acute coronary syndrome from serial in-hospital measurements of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide. *Acute Card Care* 2008; 10:159-166
- 42) Steen H, Futterer S, Merten C, Jünger C, Katus HA, Giannitsis E. Relative role of NT-proBNP and cardiac troponin T at 96 hours for estimation of infarct size and left ventricular function after acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Magn Reson* 2007; 9:749-758
- 43) Mayr A, Mair J, Schocke M *et al.* Predictive value of NT-proBNP after acute myocardial infarction: relation with acute and chronic infarct size and myocardial function. *Int J Cardiol* 2011; 147:118-23
- 44) Jarai R, Fellner B, Haoula D *et al.* Early assessment of outcome in cardiogenic shock: relevance of plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and interleukin-6 levels. *Crit Care Med* 2009; 37:1873-44