

Screening della disfunzione ventricolare sinistra: il ruolo dei peptidi natriuretici

M. Emdin¹, M. Fontana¹, R. Poletti¹, C. Passino¹⁻², A. Clerico¹⁻²

¹ UU.OO. Medicina Cardiovascolare ed Endocrinologia Cardiovascolare - Ist. di Fisiologia Clinica C.N.R. - Pisa

² Scuola Superiore Sant'Anna - Pisa

Quando/perché lo screening

Per molte malattie non solo cardiovascolari la diagnosi avviene tardivamente, rispetto alla evoluzione dei processi patogenetici che conducono a danno anatomico e funzionale reversibile. L'adozione di metodiche di screening, con la finalità di anticipare l'intervento diagnostico e terapeutico deve applicarsi ogni volta che si verificano alcuni principi:

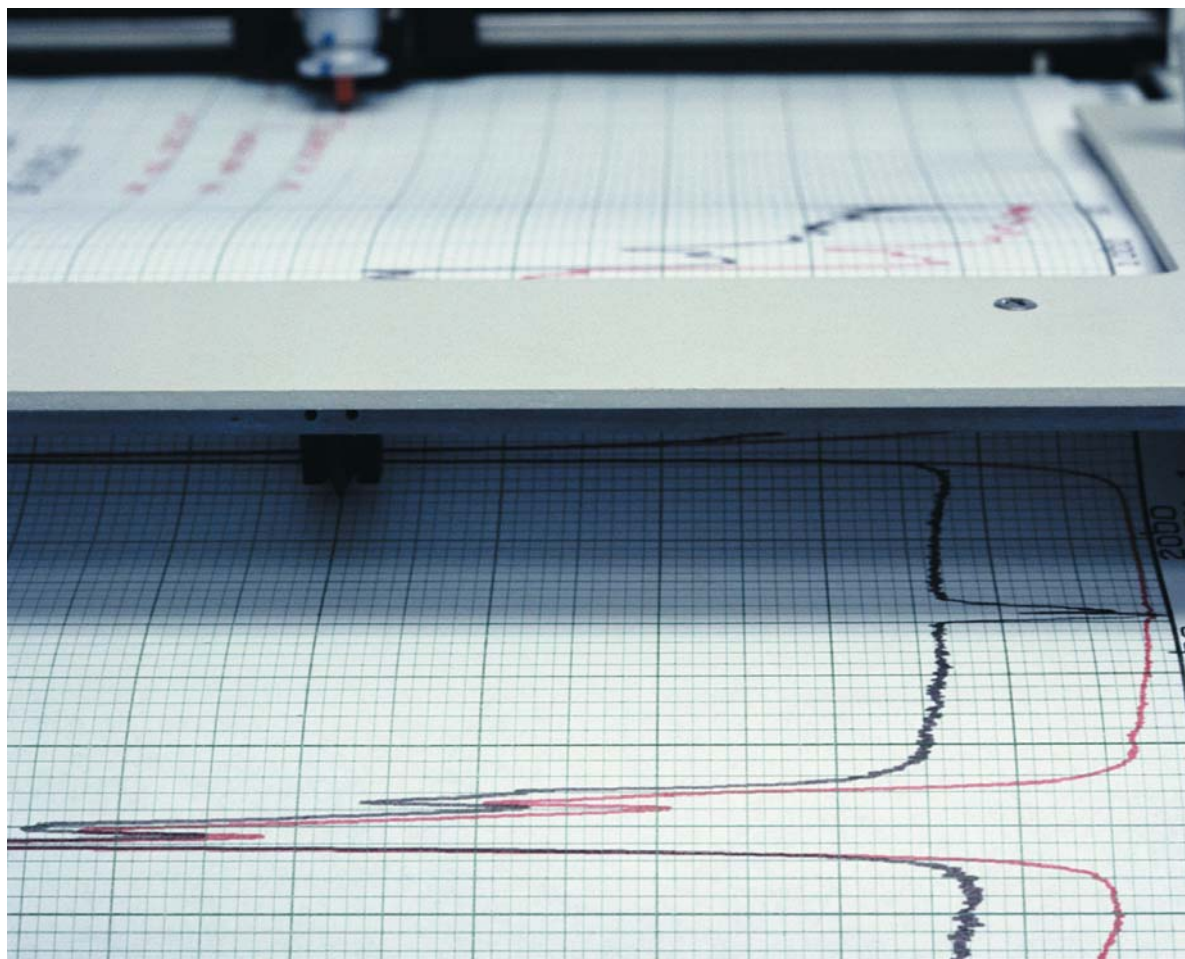
- a) la condizione in oggetto deve essere progenitrice di una problematica di salute rilevante,
- b) la storia naturale della patologia da prevenire deve avere uno stadio di latenza riconoscibile,
- c) deve essere disponibile un trattamento che riduca disabilità ed eventi fatali,
- d) deve essere disponibile un test valido e accettabile,
- e) lo screening deve essere "cost-effective" (1) (Tabella 1).

- a) la condizione in oggetto deve essere progenitrice di una problematica di salute rilevante
- b) la storia naturale della patologia da prevenire deve avere uno stadio di latenza riconoscibile
- c) deve essere disponibile un trattamento che riduca disabilità ed eventi fatali
- d) deve essere disponibile un test valido e accettabile
- e) lo screening deve essere "cost-effective"

Tabella 1: Caratteristiche di un test diagnostico di screening

Dal danno cardiaco alla disfunzione: la disfunzione ventricolare sinistra è un obiettivo di screening?

Le patologie oncologiche sono tipicamente obiettivo di screening: se confrontiamo le casistiche di incidenza del tumore cervicale e della mammella (rispettivamente 24 e 54 nuovi casi su 100.000



soggetti) con quelle riguardanti lo scompenso cardiaco (300 nuovi casi su 100.000) emerge evidente la rilevanza di questa patologia dal punto di vista sociale e sanitario, per il suo impatto su qualità della vita di pazienti e familiari, per il numero di ospedalizzazioni collegate, per mortalità elevata connessa.

La perdita della funzione contrattile del muscolo cardiaco può essere secondaria ad un evento acuto, come un episodio ischemico prolungato in corso di sindrome coronarica o una miocardite.

In questo caso l'associazione con un sintomo più o meno tipico (dolore toracico, dispnea), indirizza facilmente il medico verso un'ipotesi diagnostica definita che troverà riscontro nei reperti di test bioumorali (marcatori di miocitolisi come la troponina, peptidi natriuretici di tipo B) o strumentali (elettrocardiogramma, radiografia del torace, ecocardiogramma (2)).

Se la malattia invece colpisce in modo silente il cuore nella sua funzione, come avviene in numerosi processi patologici (dall'ipertensione arteriosa, alla cardiopatia ischemica cronica, al diabete mellito, etc), la diagnosi di disfunzione ventricolare, nella sue forme (Figura 1) avviene spesso tardivamente, a danno ormai consolidato ed irreversibile. Un riconoscimento più precoce potrebbe consentire, invece, un intervento terapeutico in grado di operare il salvataggio di una più grande area di miocardio vitale, risparmiandola così dalla sostituzione fibrotica e dall'evoluzione della disfunzione iniziale verso lo scompenso conclamato (3).

Lo scompenso cardiaco: problema rilevante, con uno stadio latente/asintomatico (disfunzione ventricolare sinistra silente), suscettibile di trattamento

Lo scompenso è un costoso problema sanitario in continua crescita, che affligge lo 0.4-3% della popolazione europea, ma solo il 50% di tutti i pazienti sopravvive fino a 4 anni dalla diagnosi.

Lo scompenso rappresenta la principale causa di ospedalizzazione nella popolazione più anziana nei paesi industrializzati.

La prevalenza in aumento dello scompenso è dovuta all'invecchiamento della popolazione, così come al notevole aumento della sopravvivenza di pazienti colpiti da infarto miocardico. Vaste popolazioni di soggetti sono a rischio per disfunzione ventricolare silente: pazienti con cardiopatia ischemica silente, con valvulopatia, malattia ipertensiva cronica, cardiomiopatia idiopatica in par-

Cosa è la disfunzione ventricolare sinistra?



Wang et al. *Ann Int Med* 2003;138:907. Redfield et al. *JAMA* 2003;289:194

Figura 1

ticolare. Ad esse si aggiungono i pazienti sottoposti a trattamenti potenzialmente cardi tossici (in corso di neoplasia o malattie infiammatorie croniche) (4) ed i pazienti con compromissione cronica della funzione renale.

Lo strumento ecocardiografico è considerato l'esame di elezione per identificare i caratteri della disfunzione cardiaca sia nello scompenso acuto che cronico (5,6).

Lo strumento ecocardiografico consente di identificare i caratteri della disfunzione. In seguito al danno di qualsivoglia natura sia la funzione sistolica (definibile in relazione al valore di frazione di eiezione, ridotta rispetto al limite normale di 50%) che quella diastolica del ventricolo sinistro possono essere colpite.

La disfunzione sistolica ha una prevalenza nei vari studi tra il 2 ed il 13% nella popolazione generale ed è asintomatica nell'1-7% dei casi (7). Anche la disfunzione diastolica isolata, assai frequente nella popolazione generale, ha un impatto su morbilità e mortalità per scompenso, almeno comparabile a quello della disfunzione sistolica (8).

Esiste un trattamento per la disfunzione silente? Per certo nei pazienti con disfunzione sistolica la terapia con ACE-inibitori (enalapril, captopril) riduce l'incidenza di eventi (incidenza di scompenso conclamato, ospedalizzazione, mortalità) (9,10) ed aumenta la sopravvivenza in pazienti con disfunzione sistolica, in maniera assai più significativa rispetto all'aumento medio nel caso di screening per tumore cervicale o tumore della mammella (11).

Le linee guida dell'American College of Cardiology e dell'American Heart Association (12) indicano (classe I, livello di evidenza A) la terapia con ACE-inibitori (o con sartanici, classe IIa, livello di evidenza C) nei pazienti con ridotta frazione di eiezione ed asintomatici per scompenso, anche in assenza di pregresso evento infartuale. E' da tenere in considerazione che il livello di disfunzione negli studi riportati è rappresentato da frazioni di eiezione intorno al 40%; non si conosce quindi il possibile beneficio per livelli di disfunzione più lieve. Inoltre una parte di questi pazienti presentano condizioni (cardiopatía ischemica, diabete) che hanno già indicazione per la terapia con ACE-inibitori.

Per quanto concerne la disfunzione diastolica non vi sono dati certi dalla letteratura, ma vi sono alcuni studi in corso di svolgimento.

Poiché la disfunzione ventricolare sinistra può intervenire in assenza di una malattia cardiovascolare riconosciuta, questa condizione non è di norma diagnosticata ed è sottotrattata. Se è vero che nei trial farmacologici la disfunzione ventri-

colare è accompagnata da una maggiore incidenza di scompenso conclamato e morte cardiaca, tuttavia si conosce poco sulla prognosi dei soggetti con questa condizione nella comunità, che presentano una disfunzione di grado minore, un'età più avanzata, oppure una minore incidenza di eventi ischemici cardiaci rispetto ai pazienti dei trial.

Per alcuni l'evidenza attuale non consente di raccomandare strategie ampie di screening nella comunità, sebbene queste possono essere adottate in sottogruppi a più elevata probabilità di malattia (7).

Esistono test validi ed accettabili per la disfunzione ventricolare silente?

Come anche riaffermato dalle recenti raccomandazioni internazionali sia a livello europeo che nordamericano più sopra citate, non vi è un singolo test diagnostico su cui fondare la diagnosi di scompenso cardiaco, per cui il clinico si deve avvalere di tutti i dati disponibili, derivanti dall'anamnesi, dall'esame clinico e da appropriati esami

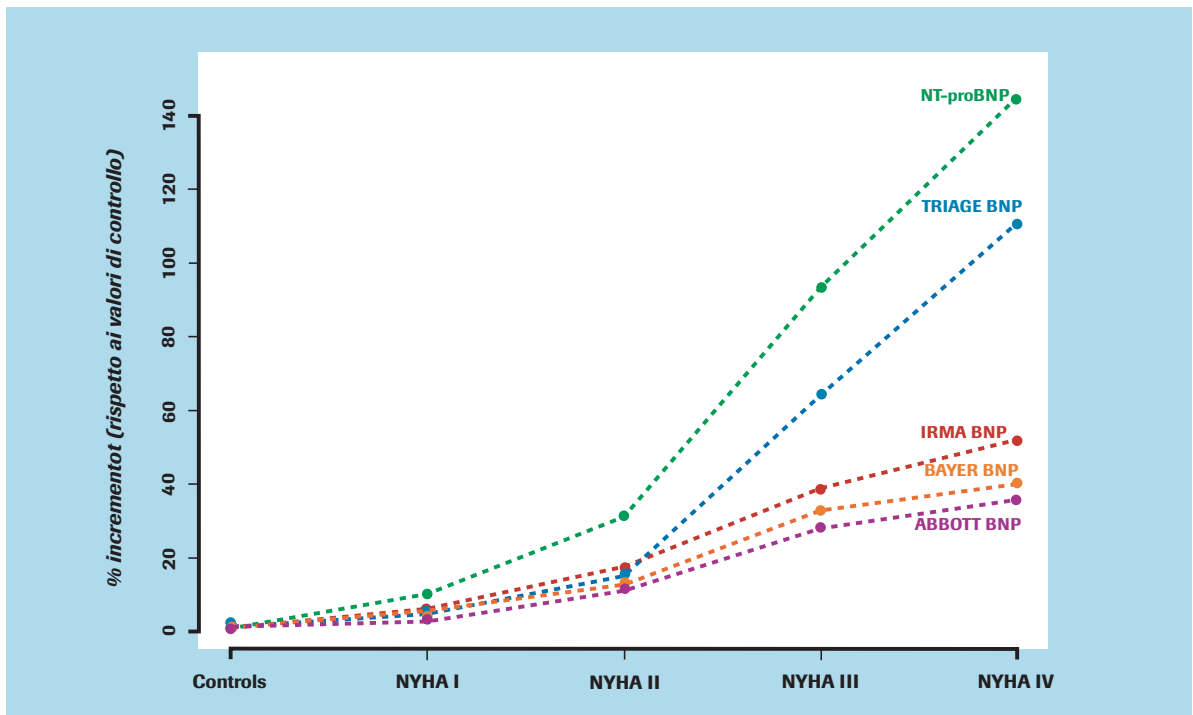


Figura 2: incremento medio dell'NT-proBNP (Roche diagnostics) e del BNP misurato con quattro diversi metodi (Biosite, Shionori, Abbot e Bayer) riscontrati in 172 soggetti adulti sani e 279 pazienti consecutivi con scompenso cardiaco, divisi secondo la classe funzionale NYHA.

I dati ottenuti dai pazienti sono stati normalizzati utilizzando il valore medio trovato in soggetti sani: la variazione fra i valori verosimilmente riflette le differenze in accuratezza diagnostica metodo-dipendenti. Il numero dei soggetti/pazienti studiati per ogni gruppo è riportato in parentesi.

BNP: Brain natriuretic peptide, NT-proBNP: frammento N-terminale del proormone BNP; NYHA New York Heart Association.

strumentali e di laboratorio.

Recenti studi hanno evidenziato come l'accuratezza diagnostica della diagnosi clinica sia spesso inadeguata, particolarmente nelle donne, nelle persone anziane e negli obesi. Altri studi hanno evidenziato che meno del 40% dei pazienti diagnosticati dal medico generico come sofferenti di scompenso hanno poi visto confermare questa diagnosi dopo un esame presso un centro specialistico.

Per tali motivi la disponibilità di un esame di laboratorio, che sia nel contempo accurato, affidabile e dotato di un buon rapporto costi/benefici, così da essere in grado di aiutare il clinico nello screening, come anche nel trattamento dei pazienti con insufficienza cardiaca, assume una grande rilevanza, non solo dal punto di vista strettamente clinico, ma anche sociale.

Un test di screening deve essere semplice, di poco costo, accurato (con alta specificità in modo da minimizzare i falsi-negativi), riproducibile, accettabile per i soggetti da valutare: nel contesto della disfunzione ventricolare, in aggiunta all'esame ecocardiografico (che dà risultati definitivi ma "a caro prezzo") e all'elettrocardiogramma (dotato di buona accuratezza predittiva negativa ma di scarsa sensibilità) è stato proposto il dosaggio dei peptidi natriuretici di tipo B: il Brain Natriuretic Peptide (BNP) ed il frammento N-terminale del BNP (NT-proBNP) che è stato approvato come test di laboratorio nello scompenso dalla Food and Drug Administration negli Stati Uniti rispettivamente nel novembre 2000 e nel novembre 2002.

Le concentrazioni plasmatiche di BNP e di NT-proBNP sono influenzate dalla presenza e dal livello della disfunzione sistolica (Figura 2) e/o diastolica (13). In particolare negli studi di comunità sia il dosaggio di BNP (14) che di NT-proBNP (15) sono ottimi indicatori di disfunzione ventricolare sia sistolica (frazione di eiezione <40%) che diastolica di grado moderato-severo.

Le linee guida della Società Europea (5,6) e delle Società Italiane di Cardiologia (16) indicano che questo dosaggio può essere utilizzato soprattutto per escludere la presenza di scompenso acuto ("rule-out").

Utilizzati a questo scopo, alcuni metodi commerciali per il dosaggio di BNP e NT-proBNP sono stati recentemente approvati e certificati dagli organi competenti degli Stati Uniti e dalla Comunità Europea.

Per quanto concerne le evidenze dell'utilità di impiego dei peptidi natriuretici a scopo di scree-

ning di popolazione, sebbene risultati sostanzialmente negativi siano venuti da uno studio sulla popolazione di Framingham (17) risultati migliori sono stati ottenuti in studi prospettici su pazienti ad alto rischio, selezionati sulla base di criteri clinici (pressione arteriosa elevata o elettrocardiogramma anormale) (18).

Quando la definizione di disfunzione ventricolare è più ampia ed ogni causa di disfunzione inclusa, il valore (in funzione di "ruling-out" diagnostico) del saggio dei peptidi natriuretici cresce (19).

Una sintesi degli studi pubblicati indica un'accuratezza dei dosaggi di BNP e NT-proBNP (come indicata dall'Area sotto la Curva dell'analisi ROC) tra 0.75 e 0.94 (con una media di circa 0,90) per l'identificazione della disfunzione ventricolare sinistra asintomatica (20).

L'accuratezza risulta migliore nel sesso maschile e livelli decisionali distinti per età e sesso possono ulteriormente migliorarla.

Sostanzialmente il dosaggio del BNP presenta un'accuratezza diagnostica simile a quello del peptide NT-proBNP, anche se in alcuni studi comparativi è stata rilevata una migliore performance del dosaggio di quest'ultimo (22,23).

In particolare, in relazione alle caratteristiche peculiari dei due peptidi il dosaggio dell'NT-proBNP sembra avere un profilo di impiego più promettente per lo screening di popolazione (tabella 2).

BNP	NT-proBNP
Stretta correlazione con l'attività ormonale	Concentrazione circolante più elevata e più stabile
Migliore correlazione con variazioni emodinamiche acute	Maggiore stabilità in vivo e in vitro

Tabella 2: Sintesi delle principali differenze tra BNP e NT-proBNP

Un impiego sulla popolazione generale è sconsigliabile per la bassa prevalenza di malattia in popolazioni a basso rischio e per la mancanza di dati riguardanti la disfunzione diastolica.

Sebbene la bassa prevalenza nella comunità di disfunzione sistolica clinicamente significativa porti naturalmente ad una elevata percentuale di falsi-positivi con un incremento inappropriato di studi ecocardiografici, causando quindi un aumento in termini di costi e di impegno sia per i soggetti arruolati che per la società in generale,



molti di questi soggetti, classificati come “falsi-positivi”, presentano tuttavia un impegno-cardiorenale, non ancora rivelabile clinicamente, e potrebbero quindi giovare di un trattamento precoce.

Inoltre bisogna considerare l'utilità a fini prognostici dell'impiego del dosaggio dei peptidi natriuretici nella comunità, dimostrata nello stesso studio di Framingham (24).

Questo approccio è cost-effective?

Considerando il costo relativo del trattamento previsto (impiego di ACE-inibitori), ove si identifichino i gruppi di soggetti a rischio più elevato come bersaglio di screening (pazienti post-infarto, diabetici, ipertesi, soggetti anziani, soggetti sottoposti a trattamenti potenzialmente cardi tossici), la nostra opinione supportata anche da dati della letteratura è che questa strategia si possa ritenere cost-effective.

In particolare uno studio del 2004 indica che in popolazioni con una prevalenza superiore all'1% di pazienti con funzione ventricolare depressa, lo screening tramite peptidi natriuretici eventualmente seguiti da esame ecocardiografico procura

un beneficio in termini prognostici ad un costo almeno paragonabile se non minore rispetto all'impiego di approcci diagnostici convenzionali (25).

Prospettive future

Lo sforzo da compiere attraverso studi mirati è quello di identificare sottogruppi appropriati nella comunità da sottoporre allo screening con il dosaggio dei peptidi natriuretici ed in particolare dell'NT-proBNP, che siano caratterizzati da una adeguata prevalenza di malattia ($\geq 5\%$) e che non richiedano già interventi diagnostici come ecocardiogramma o trattamento con ACE-inibitori.

Un altro obiettivo è quello di definire i benefici di trattamento nei pazienti con disfunzione diastolica lieve e con disfunzione diastolica silente.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Murdoch DR, Love MP, Robb SD, McDonagh TA, Davie AP, Ford I, Capewell S, Morrison CE, McMurray JJ. Importance of heart failure as a cause of death. Changing contribution to overall mortality and coronary heart disease mortality in Scotland 1979-1992. *Eur Heart J*. 1998;19:1829-35
- 2) Jaffe AS, Babuin L, Apple FS. Biomarkers in acute cardiac disease: the present and the future. *J Am Coll Cardiol*. 2006 4;48:1-11.
- 3) Goldberg LR, Jessup M. *Circulation*. Stage B heart failure: management of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction. 2006 20;113:2851-60.
- 4) Sandri MT, Salvatici M, Cardinale D, Zorzino L, Passerini R, Lentati P, Leon M, Civelli M, Martinelli G, Cipolla CM. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide after high-dose chemotherapy: a marker predictive of cardiac dysfunction? *Clin Chem*. 2005;51:1405-10.
- 5) Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS, Jondeau G, et al. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 384-416.
- 6) Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 1115-40.
- 7) Wang TJ, Levy D, Benjamin EJ, Vasan RS. The epidemiology of "asymptomatic" left ventricular systolic dysfunction: implications for screening. *Ann Intern Med*. 2003;138:907-16.
- 8) Bursi F, Weston SA, Redfield MM, Jacobsen SJ, Pakhomov S, Nkomo VT, Meverden RA, Roger VL. Systolic and diastolic heart failure in the community. *JAMA*. 2006;296:2209-16.
- 9) Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med*. 1992 3;327:685-91.
- 10) Jong P, Yusuf S, Rousseau MF, Ahn SA, Bangdiwala SI. Effect of enalapril on 12-year survival and life expectancy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a follow-up study. *Lancet*. 2003;361:1843-8.
- 11) Pauker SG. Deciding about screening. *Ann Intern Med*. 1993;118:901-2.
- 12) ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2005; 112: e154-235
- 13) Clerico A, Recchia FA, Passino C, Emdin M. Cardiac endocrine function is an essential component of the homeostatic regulation network: physiological and clinical implications. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;290:H17-29.
- 14) Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC Jr. Plasma brain natriuretic peptide to detect preclinical ventricular systolic or diastolic dysfunction: a community-based study. *Circulation*. 2004;109:3176-81.
- 15) Abhayaratna WP, Marwick TH, Becker NG, Jeffery IM, McGill DA, Smith WT. Population-based detection of systolic and diastolic dysfunction with amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide. *Am Heart J*. 2006;152:941-8.
- 16) Emdin M, Clerico A, Clemenza F, Galvani M, Latini R, Masson S, Mule P, Panteghini M, Valle R, Zaninotto M, Ganau A, Mariotti R, Volpe M, Aspromonte N, Cacciatore G, Cappelletti P, L'Abbate A, Miglio F, Ottani F, Pagani F, Passino C, Plebani M, Sarzani R, Zucchelli G; Italian Association of Hospital Cardiologists; Italian Society of Cardiology; Italian Federation of Cardiology; Italian Society of Clinical Chemistry and Molecular Biology; Italian Society of Laboratory Medicine; Italian Society of Emergency Medicine. Recommendations for the clinical use of cardiac natriuretic peptides. *Ital Heart J*. 2005;6:430-46.
- 17) Vasan RS, Benjamin EJ, Larson MG, Leip EP, Wang TJ, Wilson PW, Levy D. Plasma natriuretic peptides for community screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction: the Framingham Heart Study. *JAMA* 2002; 288: 1252-9.
- 18) Nielsen OW, McDonagh TA, Robb SD, Dargie HJ. Retrospective analysis of the cost-effectiveness of using plasma brain natriuretic peptide in screening for left ventricular systolic dysfunction in the general population. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 113-20.
- 19) Nakamura M, Endo H, Nasu M, Arakawa N, Segawa T, Hiramori K. Value of plasma B type natriuretic peptide measurement for heart disease screening in a Japanese population. *Heart* 2002; 87: 131-5.
- 20) Niinuma H, Nakamura M, Hiramori K. Plasma B-type natriuretic peptide measurement in a multiphasic screening programme. *Cardiology* 1998; 90: 89-94.
- 21) Clerico A, Emdin M. Diagnostic accuracy and prognostic relevance of the measurement of cardiac natriuretic peptides: a review. *Clin Chem* 2004; 50: 33-50.
- 22) Dong SJ, de las Fuentes L, Brown AL, Waggoner AD, Ewald GA, Davila-Roman VG: N-terminal pro B-type natriuretic peptide levels: correlation with echocardiographically determined left ventricular diastolic function in an ambulatory cohort. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006;19:1017-25.
- 23) Fuat A, Murphy JJ, Hungin AP, Curry J, Mehrzad AA, Hetherington A, Johnston JI, Smellie WS, Duffy V, Cawley P: The diagnostic accuracy and utility of a B-type natriuretic peptide test in a community population of patients with suspected heart failure. *Br J Gen Pract*. 2006;56:327-33
- 24) Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Omland T, Wolf PA, Vasan RS. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med*. 2004;350:655-63.
- 25) Heidenreich PA, Gubens MA, Fonarow GC, Konstam MA, Stevenson LW, Shekelle PG. Cost-effectiveness of screening with B-type natriuretic peptide to identify patients with reduced left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2004 17;43:1019-26.