

BNP E DIAGNOSI DI SCOMPENSO CARDIACO

Decision making

LUIGI SPICOLA, ALESSANDRO FILIPPI
Area Cardiovascolare,
Società Italiana di Medicina Generale

La prevalenza di scompenso cardiaco (SC) è in aumento, sia per le maggiori possibilità di sopravvivenza di cui godono i pazienti affetti da cardiopatia ischemica, sia per l'allungamento della vita media.

I Medici Generali rappresentano un riferimento fondamentale per la diagnosi, per la terapia e per il controllo nel tempo della grande maggioranza dei pazienti scompensati.

Purtroppo, oggi il sospetto di SC viene posto soltanto sulla base di dati clinici e la scarsa accuratezza della diagnosi basata solo sul giudizio clinico è stata dimostrata¹. L'invio ai Centri di cardiologia per la diagnosi di SC (che riconosce nell'ecocardiografia il *gold standard*), di tutti i pazienti con sospetto di SC provocherebbe un tale aumento del carico di lavoro da non essere sopportabile dalle strutture cardiologiche presenti né dalle risorse economiche disponibili.

Nella pratica quotidiana, poi, le difficoltà diagnostiche riguardano soprattutto soggetti anziani, con polipatologia e, spesso, con funzione sistolica del ventricolo sinistro conservata (scompenso diastolico); in queste situazioni anche il ricorso allo specialista ed all'ecocardiografia può non essere dirimente.

Se la mancata diagnosi ha ovvie implicazioni, bisogna anche ricordare le conseguenze di un falso positivo: in questi casi il paziente verrà trattato a vita con farmaci costosi e gravati da possibili effetti collaterali, a volte anche gravi.

Pertanto si è sviluppato un filone di ricerca finalizzato alla scoperta di metodi dal costo contenuto, utilizzabili dal Medico Generale, che potessero discriminare i pazienti affetti e non da SC, riducendo l'accesso improprio alle strutture di secondo livello e, soprattutto, migliorando la definizione diagnostica nei casi più complessi.

IL BNP

La sigla deriva da *Peptide Natriuretico di tipo B* (B, originariamente, si riferiva a Brain). Come gli altri peptidi natriuretici, il BNP ha azione diuretica, natriuretica e vasodilatatrice, esercitando un effetto favorevole in caso di scompenso cardiaco. Il BNP è prodotto quasi esclusivamente dalle cellule del miocardio ventricolare in risposta all'aumento di volume ventricolare e all'aumento della pressione di fine diastole all'interno del ventricolo stesso.

Il BNP aumenta soprattutto in caso di disfunzione ventricolare, ma può elevarsi sia nelle patologie edematose che comportino un aumento della pressione atriale e ventricolare quali insufficienza renale, cirrosi epatica con ascite, ecc.² ed anche in presenza di angina instabile ed ipertensione polmonare³.

Da quando è stato documentato⁴ il valore predittivo positivo del 70% e negativo del 98%, l'attenzione si è concentrata sul *Brain Natriuretic Peptide* ed in particolare, recentemente, sul N-Terminal proBNP (NT-BNP), più stabile e presente in maggiori concentrazioni in circolo⁵.

Le recenti linee guida della Società Europea di Cardiologia⁶ hanno introdotto la determinazione del BNP nell'iter diagnostico dello scompenso, indicandone l'esecuzione "se disponibile" insieme agli altri esami ematochimici ed all'ECG. L'utilizzo del BNP, suggerito da queste linee guida, è legato alla possibilità di escludere con elevato grado di probabilità la presenza di disfunzione ventricolare in caso di valori di BMP non elevati. L'utilità del BNP nei soggetti anziani nella pratica della Medicina Generale era già stata evidenziata da studi osservazionali⁷ ed è stata recentemente riconfermata da Hobbs et al.⁸ che hanno dimostrato la validità dell'NT-BNP nella diagnosi di SC da "disfunzione sistolica" in una popolazione non selezionata del West Midlands, in Inghilterra; in questi soggetti valori superiori a 36 pmol/l mostravano un valore predittivo negativo tra il 97 ed il 100%, anche in soggetti ad alto rischio per scompenso.

Anche in Italia, è stato avviato uno studio (effettuato in collaborazione tra Istituto Mario Negri, ANMCO e SIMG) per la valutazione dell'accuratezza NT-BNP per il riconoscimento dello SC di nuova diagnosi utilizzando come *gold standard* una diagnosi basata sui criteri della Società Europea di Cardiologia.

Un'altra applicazione interessante è la diagnosi differenziale delle dispnee acute. Il test rapido, al letto del paziente nel dipartimento d'emergenza, ha mostrato un valore predittivo negativo del 96%, dimostrandosi utilissimo per differenziare la dispnea di origine cardiaca da quella derivante da altre patologie⁹.

I livelli di BNP sono correlati alla gravità dello scompenso ed alla prognosi e potranno probabilmente essere utilizzati, in un prossimo futuro, anche per modulare la terapia. Due interessanti studi^{10 11} hanno mostrato che l'aggiu-

stamento posologico guidato dalla risposta in termini di livelli ematici di BNP è più efficace di quello guidato dalla sola valutazione clinica cardiologica.

In un futuro più lontano il BNP potrebbe anche entrare a far parte dell'armamentario terapeutico per lo SC: recentemente la FDA ha infatti approvato l'uso di BNP sintetico ricombinante per via e.v. da utilizzarsi per brevi periodi per ridurre i sintomi dello SC.

UTILIZZO DEL BNP IN MEDICINA GENERALE

Nel "mondo reale" dei Medici Generali le difficoltà diagnostiche sono diverse e superiori rispetto a quelle degli studi clinici ed anche rispetto alla realtà ospedaliera specialistica. Schematizzando, i problemi sono principalmente legati all'accesso ad esami strumentali (soprattutto ecocardiografia) ed alla conferma del sospetto diagnostico in soggetti, soprattutto anziani con polipatologia, con funzionalità ventricolare sistolica sostanzialmente conservata (diagnosi, quindi, di scompenso diastolico). Uno studio¹² condotto in più paesi europei tra Medici Generali ha mostrato che solo un terzo dei pazienti con diagnosi di SC vengono sottoposti ad accertamenti strumentali adeguati.

Anche se questi dati vanno interpretati con cautela, a causa di alcuni limiti metodologici, sicuramente il problema è rilevante ed è confermato anche dai dati del database di Health Search (Istituto di Ricerca della Società Italiana di Medicina Generale), in base ai quali si può stimare che solo il 40% dei soggetti con presunta diagnosi di scompenso è stato sottoposto ad ecocardiografia (dati non pubblicati), probabilmente dalle difficoltà di richiesta dell'esame (costi, necessità di eventuali autorizzazioni, tempi d'attesa, ecc.) e dai problemi legati al trasporto dei pazienti (generalmente anziani o grandi anziani, spesso con copatologie anche invalidanti).

La possibilità di escludere con elevato grado di confidenza l'origine cardiaca dei sintomi con un semplice esame del sangue rappresenta indubbiamente un aiuto molto rilevante nella diagnosi di SC quando non vi è possibilità di esami strumentali. Nell'ipotesi, difficilmente realizzabile, che tutti i soggetti con possibile SC vengano avviati all'ecocardiografia, si porrebbe il problema di soddisfare un gran numero di richieste, dal momento che lo SC è frequente (prevalenza nell'intera popolazione stimata intorno al 2%), ma ancor più frequente è il riscontro di sintomi compatibili con SC che richiederebbero un approfondimento diagnostico strumentale; se poi si desiderasse una diagnosi precoce, in assenza quindi di sintomi eclatanti, il numero di soggetti da esaminare aumenterebbe ulteriormente.

È evidente come sia fondamentale disporre di uno strumento di selezione, a livello ambulatoriale, dei soggetti meritevoli di accertamenti strumentali e/o visite specialistiche. Attualmente i Medici Generali dispongono già di un metodo rapido, economico e facilmente disponibile per uno screening iniziale: l'ECG che, se perfettamente normale, ha un valore predittivo negativo (ossia esclude la diagnosi di scompenso) del 90%¹³⁻¹⁶ e può fornire infor-

mazioni utili circa la possibile causa o concausa di scompenso.

Sfortunatamente le alterazioni elettrocardiografiche possono essere scarsamente evidenti e possono sfuggire sia in Medicina Generale sia in ospedale¹⁷. Il valore predittivo negativo del BNP è comunque superiore a quello dell'ECG e l'uso contemporaneo dei due metodi, come suggerito dalle linee guida europee, appare ideale, fornendo informazioni complementari.

Disporre del dosaggio di BNP può risultare estremamente utile anche per i soggetti selezionati per eseguire un ecocardiogramma. Il riscontro di funzione sistolica ventricolare depressa costituisce un elemento certo di diagnosi, ma, sfortunatamente, molti pazienti non presentano questo elemento pur in presenza di segni e sintomi suggestivi di SC.

La percentuale di soggetti con scompenso diastolico (ossia di uno scompenso con funzionalità sistolica conservata) non è noto con esattezza, visto che i dati della letteratura sono variabili¹⁸, ma può essere stimato tra il 20 e il 40%¹⁹, dato che può essere superiore al 50% se si considerano solo i soggetti di età > 65 anni²⁰, che di fatto costituiscono la grande maggioranza dei pazienti scompensati.

Anche se esistono criteri dettagliati per definire la presenza di scompenso diastolico²¹, non vi sono criteri minimi universalmente accettati²². Per rendere più complicato il problema, la maggior parte dei pazienti con scompenso diastolico non presenta una malattia cardiaca chiaramente identificabile (LG USA). Porre diagnosi di scompenso diastolico, soprattutto in soggetti anziani con polipatologia, non è quindi semplice¹⁹, neppure in ambiente specialistico. In questi casi il riscontro di valori di BNP elevati (> 100 picogr/mL secondo le linee guida USA), supporta la diagnosi di scompenso diastolico, soprattutto se si possono escludere altre possibili cause di aumento di BNP (vedi sopra).

In sintesi possiamo affermare che, attualmente, la determinazione del BNP può essere utile per selezionare i soggetti con scompenso da inviare ad ecocardiografia, per confermare la diagnosi in soggetti anziani e non trasportabili agevolmente, per confermare la diagnosi in casi "difficili" di scompenso diastolico.

CONCLUSIONI

Se la possibilità di determinazioni affidabili dell'NT-BNP verrà resa ampiamente disponibile, la Medicina Generale disporrà di un efficace mezzo di screening e di diagnosi per pazienti affetti da SC e pertanto sarà in grado sia di richiedere esami/consulenze di secondo livello, sia di prescrivere appropriate terapie soltanto per i pazienti realmente affetti da SC.

In questo modo, si raggiungerebbero almeno cinque obiettivi:

- 1) precoce diagnosi e trattamento dello SC con verosimile miglioramento della prognosi;
- 2) uso appropriato delle risorse (ottimale sfruttamento dei

- servizi di cardiologia e utilizzo delle risorse finanziarie);
- 3) risparmio di farmaci (e di potenziali effetti nocivi) nei pazienti che non sono veramente affetti da SC;
 - 4) ulteriore conferma del ruolo della Medicina Generale;
 - 5) migliore collaborazione tra Medici Generali e Specialisti nella gestione dei pazienti con scompenso cardiaco.

Bibliografia

- ¹ Remes J, Miettinen H, Reunanen A, Pyorala K. *Validity of clinical diagnosis of heart failure in primary health care*. Eur Heart J 1991;12:315-21.
- ² Mair J, Hammerer-Lercher A, Puschendorf B. *The impact of cardiac natriuretic peptide determination on the diagnosis and management of heart failure*. Clin Chem Lab Med 2001;39:571-88.
- ³ Nagaya N, Nishikimi T, Okano Y, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, et al. *Plasma brain natriuretic peptide levels increase in proportion to the extent of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension*. J Am Coll Cardiol 1998;31:202-8.
- ⁴ Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Poole-Wilson PA, et al. *Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care*. Lancet 1997;350:1349-53.
- ⁵ McDonagh. Eur J Heart Fail 2000;2(Suppl.2):47-P26.
- ⁶ Remme WJ, Swedberg K. *Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure*. Eur Heart J 2001;22:1527-60.
- ⁷ Smith H, Pickering RM, Struthers A, Simpson I, Mant D. *Biochemical diagnosis of ventricular dysfunction in elderly patients in general practice: observational study*. BMJ 2000;320:906-8.
- ⁸ Hobbs FD, Davis RC, Roalfe AK, Hare R, Davies MK, Kenkre JE. *Reliability of N-terminal pro-brain natriuretic peptide assay in diagnosis of heart failure: cohort study in representative and high risk community populations*. BMJ 2002;324:1498.
- ⁹ Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al. *Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure*. N Engl J Med 2002;347:161-7.
- ¹⁰ Dries DL, Stevenson LW. *Brain natriuretic peptide as bridge to therapy for heart failure*. Lancet 2000;355:1112-3.
- ¹¹ Nicholls MG, Lainchbury JG, Richards AM, Troughton RW, Yandle TG. *Brain natriuretic peptide-guided therapy for heart failure*. Ann Med 2001;33:422-7.
- ¹² Hobbs FD, Jones MI, Allan TF, Wilson S, Tobias R. *European survey of primary care physician perceptions on heart failure diagnosis and management (Euro-HF)*. Eur Heart J 2000;21:1877-87.
- ¹³ Rihal CS, Davis KB, Kennedy JW, Gersh BJ. *The utility of clinical, electrocardiographic, and roentgenographic variables in the prediction of left ventricular function*. Am J Cardiol 1995;75:220-3.
- ¹⁴ Gillespie ND, McNeill G, Pringle T, Ogston S, Struthers AD, Pringle SD. *Cross sectional study of contribution of clinical assessment and simple cardiac investigations to diagnosis of left ventricular systolic dysfunction in patients admitted with acute dyspnoea*. BMJ 1997;314:936-40.
- ¹⁵ Mosterd A, de Buijine MC, Hoes AW, Deckers JW, Hofman A, Grobbee DE. *Usefulness of echocardiography in detecting left ventricular dysfunction in population-based studies (The Rotterdam Study)*. Am J Cardiol 1997;79:103-4.
- ¹⁶ Badgett RG, Lucey CR, Mulrow CD. *Can the clinical examination diagnose left-sided heart failure in adults?* JAMA 1997;277:1712-9.
- ¹⁷ BMJ 2002;324:1-5.
- ¹⁸ Brutsaert DL. *Diagnosing primary diastolic heart failure*. Eur Heart J 2000;21:94-6.
- ¹⁹ 2001 AHA/ACC Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in Adults.
- ²⁰ Kitzman DW, Gardin JM, Gottdiener JS, Arnold A, Boineau R, Aurigemma G, et al. *Importance of heart failure with preserved systolic function in patients > or = 65 years of age*. CHS Research Group. Cardiovascular Health Study. Am J Cardiol 2001;87:413-9.
- ²¹ Eur Heart J 1999;19:900-1003.
- ²² Remme WJ, Swedberg K. *Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure*. Eur Heart J 2001;22:1527-60.

LA SIMG ESCE DA INFLUNET

“Con rammarico” la SIMG ha comunicato che la rete dei suoi medici sentinella non svolgerà più l’attività di sorveglianza epidemiologica con il Centro Interuniversitario di Ricerca sull’Influenza (CIRI). La rete dei Medici Sentinella della SIMG è costituita da 254 Medici Generali (quella dei medici sentinella dell’Istituto Superiore di Sanità 61) che dalla stagione invernale 1999-2000 hanno segnalato ogni settimana (durante tutto l’anno, anche nei mesi estivi) gli eventi (mentre quella dei medici sentinella dell’ISS solo da ottobre ad aprile).

La “emirete” con il CIRI si integra con quella governata dall’ISS e copre tutte le regioni al fine di avere in tempo reale l’andamento epidemiologico dell’influenza e poter quindi mettere in atto tutto il sistema di assistenza (domiciliare, ambulatoriale e ospedaliero) necessario in caso di epidemia e di eventuale pandemia così come previsto dalla OMS e dai piani pandemici dei singoli Paesi.

Lo scorso anno, in questo stesso periodo, era stata inviata una lettera a tutti i medici sentinella comunicando che non era più possibile sostenere economicamente il lavoro di ciascuno essendo venuti meno i fondi messi a disposizione da parte di GlaxoSmithKline e Roche a sostegno dell’iniziativa. Nella stessa si chiedeva chi fosse disponibile a continuare comunque con questa attività di segnalazione: con sorpresa ed orgoglio nessuno dei ricercatori SIMG ha disdetto l’impegno, dimostrando che quest’ultimo andava oltre il compenso che per 2 anni le industrie farmaceutiche avevano messo a disposizione, a testimonianza del grande valore scientifico e sociale attribuito a quanto si stava facendo. E dal novembre 2001 ad oggi i medici hanno continuato a segnalare.

Con l’inizio della stagione 2002-2003 (e come nella precedente) non è stata data alcuna visibilità al lavoro svolto dai nostri medici sentinella, né alla SIMG (l’ISS non considera probabilmente la quota parte che arriva dal CIRI!): nemmeno un ringraziamento! Inoltre a distanza di oltre un anno solo una parte delle regioni ha formalizzato l’accordo con i medici sentinella (latita tra l’altro la Lombardia che pur ha il maggior numero di medici sentinella: 77).

Il coordinamento SIMG ha dunque declinato l’impegno, di fronte al manifesto disinteresse da parte delle istituzioni regionali e nazionali e con la sensazione di essere rimasti probabilmente soli a credere nell’importanza di tale attività! Pronti a rivedere la posizione societaria in caso di mutate condizioni.