

# Biomarcatori per la diagnosi e la gestione dello scompenso cardiaco: i peptidi natriuretici

Vincenzo Castiglione<sup>1</sup>, Giuseppe Vergaro<sup>1,2</sup>, Alberto Aimo<sup>1,2</sup>, Concetta Prontera<sup>2</sup>, Veronica Musetti<sup>1</sup>, Silvia Masotti<sup>1</sup>, Debora Battaglia<sup>2</sup>, Pietro Di Cecco<sup>2</sup>, Michele Emdin<sup>1,2</sup>, Claudio Passino<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Istituto di Scienze della Vita, Scuola Superiore Sant'Anna, Pisa

<sup>2</sup>Fondazione Toscana Gabriele Monasterio, Pisa

Heart failure (HF) is the final common pathway of many cardiovascular diseases and is associated with increased morbidity and mortality. Natural history of HF patients can be improved when early diagnosis is achieved, and a timely treatment is initiated. Circulating biomarkers, reflecting pathophysiological pathways involved in HF development and progression, help clinicians diagnose and manage patients with HF. Natriuretic peptides are cardioprotective hormones released by cardiomyocytes in response to pressure/volume overload. B-type natriuretic peptides, namely B-type natriuretic peptide and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, have been widely validated as tools for diagnosis and risk stratification of HF, and their use appears promising also for screening the population at risk and as a guide for preventive measures halting progression towards HF. Conversely, there is conflicting evidence regarding their role as a guidance for HF therapy.

**Key words.** Biomarkers; BNP; Heart failure; Natriuretic peptides; NT-proBNP.

G Ital Cardiol 2021;22(4):292-300

## SCOMPENSO CARDIACO E BIOMARCATORI

Lo scompenso cardiaco (SC) è una sindrome clinica caratterizzata dall'incapacità del cuore di pompare sangue e ossigeno a sufficienza per sostenere le richieste metaboliche degli altri organi e costituisce la via finale comune di numerose patologie cardiovascolari<sup>1,2</sup>. Lo SC riconosce una prevalenza di circa 64 milioni di pazienti nel mondo, che è destinata a crescere a causa dell'aumento dell'età media della popolazione, dell'epidemiologia di comorbilità e fattori di rischio e della maggiore sopravvivenza dopo l'infarto miocardico<sup>3</sup>.

Indipendentemente dalla *noxa* originaria, lo SC consegue all'instaurarsi di uno squilibrio fra i sistemi neuroendocrini che sovrintendono all'omeostasi cardiovascolare. In particolare, si verifica una iperattivazione del sistema nervoso simpatico (SNS) e del sistema renina-angiotensina-aldosterone (SRAA) non adeguatamente controbilanciata dalla funzione endocrina cardiaca, rappresentata dal rilascio di peptidi natriuretici (PN), che esercitano un'azione cardioprotettiva. Questo squilibrio innesca e sostiene l'evoluzione delle alterazioni strutturali a carico del miocardio e della matrice extracellulare che portano a una progressiva ipertrofia e dilatazione delle camere cardiache. Le modifiche strutturali hanno conseguenze deleterie sulla funzione di pompa e da ultimo causano i sintomi e segni tipici dello SC: dispnea prima da sforzo e poi a riposo, astenia, congestione polmonare, edemi declivi. Il rimodellamento cardiaco costituisce inoltre il substrato per aritmie e disturbi della conduzione<sup>1,2</sup>.

Lo SC è comunemente classificato sulla base della frazione di eiezione ventricolare sinistra (FEVS) in SC con frazione di eiezione preservata (HFpEF; FEVS  $\geq 50\%$ ), intermedia (HFmrEF; FEVS 40-49%) e ridotta (HFrEF; FEVS  $< 40\%$ )<sup>3</sup>. HFpEF e HFrEF sono in larga parte due entità cliniche differenti: HFpEF è caratterizzato prevalentemente da un quadro di disfunzione diastolica ed è spesso espressione di un danno cardiaco risultante dall'effetto di comorbilità (es. obesità, malattia renale cronica, broncopneumopatia cronica ostruttiva) o cardiopatie da accumulo (es. amiloidosi cardiaca); in HFrEF, invece, prevale un quadro di disfunzione sistolica, di norma secondario ad un danno cardiaco diretto (es. sindrome coronarica acuta, insulto esotossico) o all'evoluzione di una cardiomiopatia o una valvulopatia<sup>3</sup>.

Grazie all'introduzione di terapie farmacologiche (beta-bloccanti, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina [ACE-inibitori]/sartani, antialdosteronici, inibitori della neprilina e, recentemente, inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2) e non farmacologiche (terapia di resincronizzazione cardiaca) in grado di contrastare i meccanismi di danno cardiovascolare alla base dell'insorgenza e della progressione dello SC, la prognosi di tale condizione è migliorata progressivamente. Uno sforzo diagnostico e un intervento terapeutico tempestivi costituiscono i cardini della gestione dello SC; da ciò nasce il particolare interesse verso biomarcatori che possano fornire supporto alla diagnosi, alla stratificazione prognostica e alla gestione terapeutica dello SC<sup>1,2</sup>.

## CARATTERISTICHE DI UN BIOMARCATORE IDEALE

Il termine biomarcatore (biomarker, "biological marker") è stato introdotto nel 1989 per indicare un "parametro biologico misurabile e quantificabile utilizzato per valutare la salute e la fisiologia nei pazienti in termini di rischio di malattia e dia-

© 2021 Il Pensiero Scientifico Editore

Ricevuto 26.10.2020; accettato 19.11.2020.

Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

**Dr. Michele Emdin** Scuola Superiore Sant'Anna e Fondazione Toscana Gabriele Monasterio, Via G. Moruzzi 1, 56124 Pisa  
e-mail: emdin@ftgm.it; m.emdin@santannapisa.it

## CHIAVE DI LETTURA

**Ragionevoli certezze.** I biomarcatori sono sempre più utilizzati nella gestione clinica dello scompenso cardiaco (SC) e il loro impiego è raccomandato dalle attuali linee guida europee ed americane. Un biomarcatore “ideale” deve possedere determinate caratteristiche fra le quali il fatto di riflettere un determinato processo fisiopatologico e aggiungere informazioni alla valutazione clinica che possano modificare l’approccio terapeutico. I peptidi natriuretici di tipo B – il peptide natriuretico di tipo B (BNP) e il frammento N-terminale del proBNP (NT-proBNP) – costituiscono i biomarcatori più estesamente studiati nello SC. BNP e NT-proBNP sono stati ampiamente validati come strumenti in grado di discriminare lo SC acuto dalla dispnea non cardiogena e di stratificare la prognosi di pazienti con SC acuto e cronico.

**Aspetti controversi.** Nonostante i valori di BNP e NT-proBNP siano potenti predittori prognostici nello SC e le terapie attualmente raccomandate per lo SC tendano a ridurre i livelli di tali biomarcatori, i numerosi studi che hanno valutato l’utilizzo di BNP o NT-proBNP come guida per il trattamento hanno fornito risultati contrastanti. Pertanto, l’utilizzo di specifici valori target di peptidi natriuretici come riferimento per la titolazione della terapia per lo SC appare attualmente controverso.

**Prospettive.** L’utilizzo di BNP e NT-proBNP come strumenti di screening nella popolazione a rischio di sviluppare SC appare promettente. I risultati di alcuni recenti studi randomizzati suggeriscono inoltre che una strategia guidata dai biomarcatori possa essere efficace nel prevenire la progressione verso lo SC in pazienti a rischio.

corpo o nei suoi prodotti in grado di influenzare o prevedere l’incidenza di un evento o di una malattia”<sup>6</sup>.

Morrow e de Lemos<sup>7</sup> hanno proposto determinate caratteristiche che un biomarcatore clinicamente utile deve possedere. Ibrahim e Januzzi<sup>8</sup> hanno successivamente modificato tali criteri adattandoli specificatamente ai biomarcatori utilizzati nello SC (Tabella 1):

1. la valutazione di un nuovo biomarcatore deve testimoniare la sua accuratezza;
2. i metodi di dosaggio dovrebbero essere facilmente reperibili e interpretabili con costi ragionevoli, i risultati dovrebbero essere disponibili in tempi rapidi, la variazione biologica dovrebbe essere definita e l’imprecisione bassa, i limiti di riferimento dovrebbero essere ben definiti e le possibili fonti pre-analitiche, analitiche e post-analitiche di errore ben note;
3. un nuovo biomarcatore dovrebbe riflettere un’importante via fisiopatologica nello SC;
4. l’analisi di interesse dovrebbe fornire informazioni diverse da quelle disponibili mediante l’esame obiettivo e le indagini di laboratorio;
5. un nuovo biomarcatore dovrebbe consentire una migliore definizione della diagnosi, prognosi o gestione dello SC<sup>8</sup>.

Nell’ambito di un determinato stato patologico i biomarcatori possono essere classificati come “antecedent biomarker” (fattori di rischio in grado di predire lo sviluppo di una malattia), biomarcatori di screening (efficaci nell’identificazione della malattia in fase subclinica), biomarcatori diagnostici (che riconoscono la malattia clinicamente manifesta), biomarcatori di stadiazione (utili nel definire la severità della malattia), biomarcatori prognostici e terapeutici (in grado di predire, rispettivamente, l’evoluzione della patologia e la risposta alla terapia), endpoint surrogati (biomarcatori utilizzati come criteri di inclusione/esclusione ed outcome negli studi di valutazione di nuovi farmaci e dispositivi)<sup>1,4</sup> (Tabella 1).

Sebbene con il termine biomarcatori si includono anche parametri di imaging, segnali, test funzionali e varianti genetiche, questa rassegna si concentrerà sui biomarcatori circolanti<sup>1</sup>. A partire dai primi studi di Braunwald negli anni ‘50 sui livelli di proteina C-reattiva nello SC<sup>9</sup>, sono state studiate centinaia di molecole, tuttavia solo i PN del tipo B – PN di tipo B (BNP) e frammento N-terminale del proBNP (NT-proBNP) – si avvicinano al modello di biomarcatore “ideale” nello SC e rappresentano pertanto le molecole più studiate e validate in quest’ambito, costituendo spesso il riferimento contro il quale sono valutati gli altri potenziali biomarcatori.

gnosi”<sup>4</sup>. In seguito, nel 2001, un gruppo di lavoro del National Institute of Health ha definito un biomarcatore come una “caratteristica obiettivamente misurabile e valutabile come indicatore di processi biologici, fisiologici e patologici, e/o di una risposta farmacologica ad un intervento terapeutico”<sup>5</sup>. Un’ulteriore definizione è stata formulata dall’Organizzazione Mondiale della Sanità: “un biomarcatore è una qualsiasi sostanza, struttura o processo che possa essere misurato nel

**Tabella 1.** Caratteristiche di un biomarcatore “ideale” e possibili tipologie di biomarcatori nello scompenso cardiaco.

Caratteristiche di un biomarcatore “ideale”	Tipologie di biomarcatori
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Essere stato testato in modo approfondito</li> <li>• Avere un metodo di misurazione facilmente reperibile e interpretabile, con costi contenuti e caratteristiche ben note</li> <li>• Riflettere importanti <i>pathway</i> fisiopatologici</li> <li>• Fornire informazioni aggiuntive a quelle già disponibili</li> <li>• Consentire una migliore definizione della diagnosi, prognosi o gestione dello scompenso cardiaco</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Antecedent biomarker</i></li> <li>• Biomarcatore di screening</li> <li>• Biomarcatore diagnostico</li> <li>• Biomarcatore di stadiazione</li> <li>• Biomarcatore prognostico</li> <li>• Biomarcatore di risposta al trattamento</li> <li>• Endpoint surrogato</li> </ul>

## PEPTIDI NATRIURETICI

La scoperta del PN atriale (ANP) nel 1981<sup>10</sup> e la successiva caratterizzazione del BNP<sup>11</sup> hanno fatto luce sulla funzione endocrina cardiaca, aprendo la strada ad un nuovo campo di ricerca con numerose applicazioni cliniche, prima fra tutte l'utilizzo di queste molecole come biomarcatori nello SC.

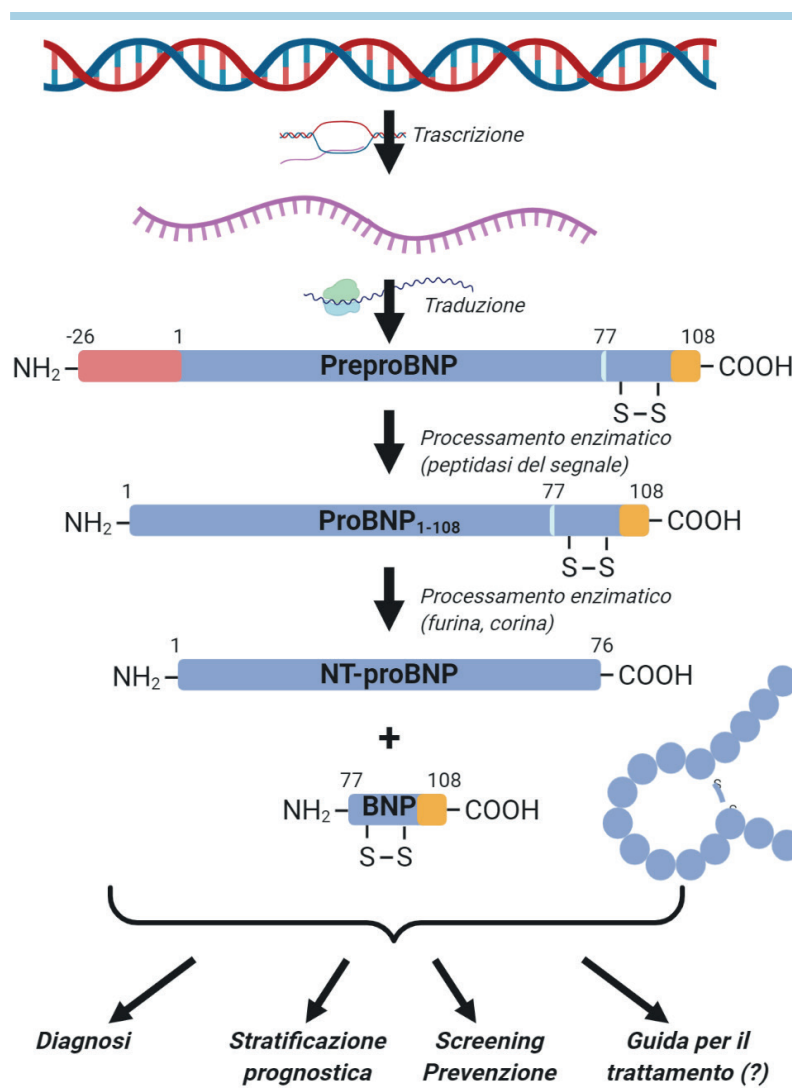
### BNP e NT-proBNP

BNP e NT-proBNP sono sintetizzati a partire da un pre-pro-oromone di 134 amminoacidi, codificato dal gene *bnp*. L'eliminazione di un residuo di 26 amminoacidi produce il proBNP<sub>1-108</sub>, che viene convertito dagli enzimi furina o corina in BNP<sub>1-32</sub>, la molecola biologicamente attiva, e NT-proBNP<sub>1-76</sub>, il suo frammento N-terminale inattivo (Figura 1). BNP è prodotto prevalentemente dai cardiomiociti ventricolari in risposta ad un sovraccarico di volume o pressione<sup>12</sup>. I livelli di BNP e NT-proBNP sono normalmente molto bassi e lievemente più elevati nelle donne rispetto agli uomini, ma aumentano significativamente

nei pazienti con SC come meccanismo atto a ristabilire l'equilibrio emodinamico. BNP promuove infatti la vasodilatazione arteriolare, la diuresi e la natriuresi, esercita effetti anti-ipertrofici e anti-fibrotici e contrasta l'attivazione del SRAA, del SNS e del sistema delle endoteline<sup>12</sup>. BNP esercita la propria azione legandosi a recettori dotati di attività guanilato-ciclasica: recettore natriuretico di tipo A (NPR-A) e di tipo B (NPR-B). BNP è in parte escreto non modificato dal rene (~25%); la quota restante viene eliminata previo legame con il recettore NPR-C oppure per degradazione enzimatica da parte della neprilisina. Al contrario, la clearance di NT-proBNP è esclusivamente passiva, prevalentemente da parte del rene. A causa delle diverse modalità di eliminazione, NT-proBNP presenta un'emivita più lunga (120 min rispetto a 20 min) e concentrazioni plasmatiche maggiori (circa 6 volte) rispetto a BNP<sup>12</sup>.

### Diagnosi di scompenso cardiaco

Nello studio Breathing Not Properly, che includeva 1586 pazienti ammessi in pronto soccorso per dispnea di recente in-



**Figura 1.** Processamento dei peptidi natriuretici di tipo B e loro ruolo come biomarcatori nello scompenso cardiaco. BNP, peptide natriuretico di tipo B; NT-proBNP, frammento N-terminale del propeptide natriuretico di tipo B.

sorgenza, i livelli di BNP erano significativamente più elevati in soggetti con SC acuto e le concentrazioni plasmatiche di BNP aumentavano proporzionalmente alla classe NYHA. Il BNP aveva un'area sotto la curva (AUC) di 0.91 per la diagnosi di SC; un cut-off pari a 100 ng/l mostrava una performance diagnostica (accuratezza 83%, sensibilità 90%, specificità 76%) superiore agli score diagnostici precedentemente utilizzati (criteri National Health and Nutrition Examination Survey e criteri Framingham)<sup>13</sup>. Risultati analoghi sono stati riportati per NT-proBNP nello studio N-terminal Pro-BNP Investigation of Dyspnea in the Emergency department (PRIDE), condotto su 600 pazienti ammessi in pronto soccorso per dispnea. Un valore di NT-proBNP <300 ng/l risultava efficace nell'escludere lo SC acuto (valore predittivo negativo 99%), mentre un cut-off di 450 ng/l in soggetti con età <50 anni (accuratezza 95%, sensibilità 93%, specificità 95%) e di 900 ng/l in soggetti di età ≥50 anni (accuratezza 85%, sensibilità 91%, specificità 80%) erano in grado di stabilire correttamente la diagnosi<sup>14</sup>. I livelli di PN tendono ad aumentare negli anziani, verosimilmente come conseguenza alla riduzione della compliance ventricolare sinistra e della funzione renale con l'avanzare dell'età. Tale reperto costituisce il presupposto per l'utilizzo di cut-off stratificati per classi di età, un approccio la cui validità è stata confermata dallo studio International Collaborative of NT-proBNP (ICON), nel quale l'utilizzo di soglie di

NT-proBNP diverse per classi di età (≥450, ≥900 e ≥1800 ng/l in soggetti di età <50, 50-75 e >75 anni) ne incrementava la performance diagnostica<sup>15</sup>.

I pazienti con SC cronico valutati ambulatoriamente presentano valori di PN mediamente più bassi; pertanto, in questo contesto, BNP e NT-proBNP sono stati valutati per lo più come test di esclusione di SC, scegliendo dei cut-off che massimizassero il valore predittivo negativo<sup>16</sup>. Anche in questo caso, almeno per quanto riguarda NT-proBNP, è stato dimostrato un possibile vantaggio nell'utilizzo di soglie stratificate per età<sup>17</sup>.

Le linee guida dell'American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) sullo SC raccomandano l'utilizzo di BNP e NT-proBNP per la diagnosi di SC (classe I, livello di evidenza [LOE] A) pur non indicando valori soglia specifici<sup>18</sup>. Al contrario, le attuali linee guida della Società Europea di Cardiologia (ESC) sullo SC consigliano l'utilizzo di BNP e NT-proBNP per la diagnosi di esclusione dello SC (classe IIa, LOE C) con valori di riferimento <100 ng/l e <300 ng/l rispettivamente per lo SC acuto, e <35 ng/l e <125 ng/l rispettivamente per lo SC cronico<sup>3</sup> (Tabella 2). Livelli più elevati di PN supportano la diagnosi di SC ma ulteriori indagini sono richieste per confermare la diagnosi. Un recente position paper dell'ESC sull'utilizzo dei PN propone cut-off sia di esclusione che di conferma per BNP e NT-proBNP, quest'ultimo con valori stratificati per classi di età nello SC acuto<sup>19</sup> (Tabella 3).

**Tabella 2.** Indicazioni per l'utilizzo dei peptidi natriuretici nelle linee guida 2017 dell'American College of Cardiology/American Heart Association e nelle linee guida 2016 della Società Europea di Cardiologia sulla gestione dello scompenso cardiaco.

Biomarcatore	Linee guida	Indicazione	Classe di raccomandazione	Livello di evidenza
BNP o NT-proBNP	ESC	Diagnosi	I	A
	ACC/AHA		IIa	C
	ACC/AHA	Stratificazione prognostica all'ingresso (SC acuto)	I	A
		Stratificazione prognostica alla dimissione (SC acuto)	IIa	B
		Screening/prevenzione	IIa	B
MR-proANP	ESC	Diagnosi	I	A

BNP, peptide natriuretico di tipo B; MR-proANP, porzione medio regionale del propeptide natriuretico atriale; NT-proBNP, frammento N-terminale del propeptide natriuretico di tipo B; SC, scompenso cardiaco.

**Tabella 3.** Cut-off raccomandati dalla Società Europea di Cardiologia per i peptidi natriuretici per la diagnosi di scompenso cardiaco.

	BNP (ng/l)	NT-proBNP (ng/l)			MR-proANP (ng/l)
<b>Scompenso cardiaco cronico</b>					
Scompenso cardiaco improbabile	<35	<125			
"Zona grigia"	35-150	125-600			
Scompenso cardiaco probabile	>150	>600			
<b>Scompenso cardiaco acuto</b>					
		<b>&lt;50 anni</b>	<b>50-75 anni</b>	<b>&gt;75 anni</b>	
Scompenso cardiaco improbabile	<100	<300	<300	<300	<120
"Zona grigia"	100-400	300-450	300-900	300-1800	
Scompenso cardiaco probabile	>400	>450	>900	>1800	

BNP, peptide natriuretico di tipo B; MR-proANP, porzione medio-regionale del propeptide natriuretico atriale; NT-proBNP, frammento N-terminale del propeptide natriuretico di tipo B.

### Stratificazione del rischio

Numerosi studi hanno dimostrato l'utilità dei PN nella stratificazione prognostica dei pazienti con SC. Nel registro Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE), che includeva 48629 pazienti con SC acuto, è stata evidenziata un'associazione fra i livelli di BNP all'ingresso e la mortalità intraospedaliera. Tale relazione era indipendente da altri parametri clinici e biomorali (quali età sesso, pressione arteriosa sistolica, frequenza cardiaca, dispnea a riposo, azotemia, sodiemia, creatininemia), e rimaneva valida sia in pazienti con HFrEF che con HFpEF<sup>20</sup>. Una revisione sistematica di 19 studi ha dimostrato che ogni incremento di 100 ng/l di BNP all'ingresso in pazienti con SC acuto è associato ad un aumento del 35% del rischio relativo di morte per ogni causa<sup>21</sup>. Analogamente, altri studi hanno evidenziato come NT-proBNP sia in grado di predire la prognosi a breve e lungo termine nei pazienti con SC acuto<sup>15,22</sup>.

La concentrazione di PN alla dimissione sembra inoltre essere più efficace dei valori all'ingresso nella stratificazione del rischio, come dimostrato in un'analisi su 7039 pazienti con SC acuto arruolati nell'Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF), nel quale il valore di BNP alla dimissione era maggiormente predittivo di morte a 1 anno (hazard ratio [HR] 1.34, intervallo di confidenza [IC] 95% 1.28-1.40) e morte o ospedalizzazione a 1 anno (HR 1.15, IC 95% 1.12-1.18) rispetto al livello di BNP all'ingresso<sup>23</sup>. Le linee guida ACC/AHA sullo SC consigliano il dosaggio di BNP o NT-proBNP all'ingresso (classe I, LOE A) e prima della dimissione (classe IIa, LOE B) per la stratificazione prognostica<sup>18</sup> (Tabella 2).

In aggiunta ai valori puntuali di PN all'ingresso o alla dimissione, la variazione della concentrazione dei PN durante l'ospedalizzazione per SC acuto è particolarmente utile ai fini della stratificazione del rischio. In uno studio su 241 pazienti, una riduzione della concentrazione di NT-proBNP <50% durante il ricovero prediceva un maggiore rischio di morte o ospedalizzazione a 1 anno rispetto ad una riduzione di NT-proBNP ≥50% (HR 1.57, IC 95% 1.08-2.28), indipendentemente dai valori di NT-proBNP all'ingresso, dalla durata del ricovero e dalla FEVS<sup>24</sup>. In uno studio analogo, un aumento ≥30% di NT-proBNP è risultato un forte predittore di morte o ospedalizzazione a 6 mesi<sup>25</sup>. Variazioni anche molto rapide nelle concentrazioni di PN hanno valore prognostico; ad esempio, una riduzione ≥30% di BNP entro 5 giorni dall'inizio di un supporto inotropo farmacologico è risultato predittivo di morte per tutte le cause a 1 e 3 mesi<sup>26</sup>.

Nello SC cronico, sia BNP che NT-proBNP sono importanti predittori di prognosi. In particolare, in una sottoanalisi dello studio Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT), la concentrazione basale di NT-proBNP risultava un predittore di mortalità e morbilità (p=0.033) o di ospedalizzazione per SC (p=0.014) più forte rispetto a BNP<sup>27</sup>. Uno studio su 2364 pazienti con SC cronico ha inoltre evidenziato che i valori basali di NT-proBNP rimangono predittori di mortalità a 1 e 5 anni anche negli anziani (>77 anni; quarto quartile di età nello studio) e nei grandi anziani (>85 anni; valore scelto arbitrariamente), seppur con cut-off più elevati rispetto alla popolazione generale<sup>28</sup>. Anche nello SC cronico la variazione della concentrazione dei PN risulta un predittore prognostico più efficace rispetto ai singoli valori, come evidenziato da un'altra sottoanalisi dello studio Val-HeFT, in cui la variazione di NT-proBNP a 4 mesi di distanza era maggiormente predittiva di morte per tutte

le cause rispetto al valore basale<sup>29</sup>. Vari studi hanno inoltre evidenziato che la variazione temporale nella concentrazione dei PN è associata al rimodellamento cardiaco<sup>30</sup>. Ad esempio, in una sottoanalisi dello studio Guiding Evidence Based Therapy Using Biomarker Intensified Treatment (GUIDE-IT) è stato riscontrato un miglioramento della FEVS ed una riduzione dei volumi del ventricolo sinistro proporzionale alla diminuzione dei valori di NT-proBNP ottenuta mediante ottimizzazione della terapia per lo SC<sup>31</sup>.

### Screening e prevenzione dello scompenso cardiaco in soggetti a rischio

BNP e NT-proBNP sono i biomarcatori per i quali vi sono le evidenze più forti nella predizione dello sviluppo di SC sia nella popolazione generale che in sottogruppi a rischio. In un'analisi su 3346 soggetti senza evidenza clinica di SC arruolati nel Framingham Offspring Study, seguiti per una media di 5 anni, una concentrazione basale di BNP o NT-proBNP superiore all'80° percentile era associata ad un aumento significativo dello sviluppo di patologie cardiovascolari incluso lo SC (BNP: HR 3.07, IC 95% 1.51-6.26, p=0.002; NT-proBNP: HR 5.02, IC 95% 2.32-10.85, p<0.001)<sup>32</sup>. Analogamente, in una sottoanalisi dello studio Prevention of Events With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition (PEACE) su 3761 soggetti con malattia coronarica stabile e FEVS conservata, BNP e NT-proBNP risultavano forti predittori di sviluppo di SC durante un follow-up mediano di 5 anni<sup>33</sup>. Anche la variazione dinamica dei livelli di PN risulta efficace nel predire il rischio di sviluppare lo SC. Nel Cardiovascular Health Study (CHS), i valori di NT-proBNP sono stati dosati a distanza di 2-3 anni in 2975 soggetti anziani senza evidenza di SC; dopo un follow-up mediano di 12 anni, nel gruppo di soggetti con concentrazioni basali di NT-proBNP <190 ng/l, coloro che mostravano un incremento del biomarcatore >25% tra le due misurazioni avevano un rischio più elevato di sviluppare SC (HR 2.13, IC 95% 1.68-2.71) o di morire per cause cardiovascolari (HR 1.91, IC 95% 1.43-2.53) rispetto a coloro in cui i valori di NT-proBNP rimanevano stabilmente bassi<sup>34</sup>. Analogamente, nel gruppo di soggetti con elevate concentrazioni basali di NT-proBNP (≥190 ng/l), coloro in cui i livelli di NT-proBNP aumentavano >25% andavano incontro ad un rischio maggiore di SC (HR 2.06, IC 95% 1.56-2.72) o morte cardiovascolare (HR 1.88, IC 95% 1.37-2.57) rispetto a coloro in cui le concentrazioni del biomarcatore rimanevano stabili nel tempo<sup>34</sup>.

Due studi randomizzati controllati hanno indagato la possibilità di prevenire lo sviluppo di SC in soggetti a rischio mediante una strategia di follow-up e scelte terapeutiche basate sui livelli di PN. Nello studio St. Vincent's Screening to Prevent Heart Failure (STOP-HF), 1374 soggetti con più di 40 anni ed almeno un fattore di rischio (ipertensione, dislipidemia, obesità, malattia vascolare, diabete mellito) o una comorbilità cardiovascolare (patologia valvolare di grado moderato-severo, aritmia con necessità di intervento terapeutico) sono stati randomizzati ad un follow-up gestito esclusivamente dal medico di medicina generale oppure ad una valutazione cardiologica con ecocardiografia ogni qual volta si fossero riscontrati valori di BNP >50 ng/l. Dopo un follow-up medio di 4 anni, i soggetti appartenenti al secondo gruppo avevano raggiunto in maniera significativamente minore l'endpoint primario costituito dallo sviluppo di disfunzione ventricolare sinistra con o senza clinica di SC (odds ratio 0.55, IC 95% 0.37-0.82,

$p=0.003$ ). Tale risultato in parte è spiegabile da un aumento nella prescrizione degli inibitori del SRAA (56.5% vs 49.6%,  $p=0.001$ ) nei soggetti con follow-up guidato dal BNP e, possibilmente, da una maggiore aderenza alla terapia ed attenzione allo stile di vita<sup>35</sup>. Analogamente, nello studio NT-proBNP Guided Primary Prevention of CV Events in Diabetic Patients (PONTIAC), che ha arruolato 300 pazienti con diabete mellito di tipo 2 e valori di NT-proBNP  $>125$  ng/l in assenza di una cardiopatia strutturale manifesta, una strategia basata sulla rapida titolazione degli inibitori del SRAA e dei betabloccanti confrontata con un follow-up standard presso gli ambulatori di diabetologia, riduceva significativamente l'endpoint primario di ospedalizzazione o morte per cause cardiovascolari a 2 anni (HR 0.35, IC 95% 0.13-0.98,  $p=0.04$ )<sup>36</sup>. Sulla base di tali evidenze le linee guida ACC/AHA sullo SC suggeriscono di adottare uno screening basato sui livelli di PN in soggetti a rischio di sviluppare SC al fine di ottimizzare la terapia medica e prevenire l'insorgenza di disfunzione ventricolare sinistra (classe IIa, LOE B); nonostante ciò, viene anche sottolineato come lo sviluppo di una strategia standardizzata di screening ed intervento guidata dai biomarcatori sia difficile in particolare a causa dell'eterogenea definizione di "individui a rischio" nei vari studi<sup>18</sup> (Tabella 2).

### Guida per la gestione della terapia

Le terapie attualmente raccomandate per trattare lo SC tendono a ridurre i livelli di PN. La variazione nella concentrazione plasmatica dei PN è spesso utilizzata come endpoint surrogato per validare l'efficacia di nuove strategie terapeutiche per lo SC<sup>37</sup>. Nonostante queste premesse, l'utilizzo dei PN come guida per la gestione della terapia è tuttora oggetto di dibattito. Murdoch et al.<sup>38</sup> sono stati i primi proporre una strategia di ottimizzazione della terapia dello SC guidata dai PN: in uno studio su 22 pazienti con SC cronico randomizzati a ricevere una titolazione degli ACE-inibitori guidata dal monitoraggio seriato dei valori di BNP oppure una titolazione empirica della terapia, dopo 8 settimane, il primo approccio risultava in una maggiore riduzione della frequenza cardiaca, dei valori di BNP e in un aumento dell'attività reninica plasmatica, riflesso di una maggiore inibizione del SRAA. In seguito, numerosi piccoli studi randomizzati e controllati hanno testato se una strategia di titolazione della terapia guidata dalle concentrazioni di BNP o NT-proBNP fosse superiore allo standard di cura, con risultati positivi in alcuni studi e neutri in altri<sup>37</sup>. Le metanalisi condotte a partire dai dati di questi studi hanno evidenziato una riduzione della mortalità per tutte le cause e dell'ospedalizzazione per SC associato al trattamento guidato dai PN<sup>39-41</sup>. Per cercare di dirimere la questione è stato disegnato lo studio GUIDE-IT, con l'obiettivo di randomizzare 1100 pazienti con FEVS  $<40\%$ , una riacutizzazione di SC negli ultimi 12 mesi ed elevati livelli di PN nei 3 mesi precedenti (BNP  $> 400$  ng/l o NT-proBNP  $>2000$  ng/l) ad una strategia di titolazione della terapia guidata dai valori di NT-proBNP (obiettivo: NT-proBNP  $<1000$  ng/l) o allo standard di cura. Lo studio è stato interrotto prematuramente (894 pazienti arruolati; follow-up mediano 15 mesi) per futilità data l'assenza di differenza nell'endpoint primario (ospedalizzazione per SC o morte per cause cardiovascolari) fra i due gruppi (HR 0.98, IC 95% 0.79-1.22,  $p=0.88$ ). Inoltre, nessuno degli endpoint secondari (singole componenti dell'endpoint primario, morte per tutte le cause, ospedalizzazioni totali per SC, numero di giorni trascorsi da non ospedalizzati per cause cardiovascolari,

eventi avversi [ipotensione sintomatica, bradicardia sintomatica, iperpotassiemia o peggioramento della funzione renale]) è risultato significativamente differente nei due gruppi<sup>42</sup>. Successive sottoanalisi hanno evidenziato un'assenza di vantaggi economici o di qualità della vita con una gestione terapeutica guidata da NT-proBNP<sup>43</sup>. Tuttavia, va sottolineato che in questo studio la percentuale di soggetti che aveva raggiunto il target di NT-proBNP  $<1000$  ng/l e la percentuale di soggetti in terapia medica ottimale non era significativamente differente nei due gruppi, diversamente da altri studi in quest'ambito, a testimonianza di un verosimile maggiore sforzo terapeutico adottato nel gruppo di controllo<sup>42</sup>. Tali risultati supportano quanto espresso dal Milton Packer in un editoriale del 2003, ovvero che bisognerebbe diffidare dall'utilizzo dei PN come "stampella intellettuale per ricordare ai medici di praticare una medicina ottimale"<sup>44</sup>.

### MR-proANP

La concentrazione plasmatica di ANP aumenta nello SC in risposta allo stiramento dei cardiomiociti atriali. Il dosaggio di ANP è reso complesso dalla sua breve emivita (2-5 min) legata ad un rapido clivaggio da parte della neprilina. Il suo precursore proANP, prodotto in maniera equimolare ad ANP, ha un'emivita più lunga ed esiste un metodo affidabile per il dosaggio della sua porzione medio-regionale (MR-proANP)<sup>12</sup>. Nello studio Biomarkers in Acute Heart Failure (BACH), MR-proANP è risultato non inferiore a BNP nella diagnosi di SC acuto in soggetti con dispnea di nuova insorgenza (cut-off  $\geq 120$  pmol/l, sensibilità 97%, specificità 60%, accuratezza 74%)<sup>45</sup>. Analogamente, nello studio PRIDE, MR-proANP ha mostrato una performance diagnostica solo lievemente inferiore a NT-proBNP (AUC 0.90 vs 0.94,  $p=0.001$  per la differenza) nella diagnosi di SC acuto<sup>46</sup>. In entrambi gli studi, MR-proANP ha dimostrato un valore additivo a BNP o NT-proBNP nella valutazione diagnostica<sup>45,46</sup>. Le linee guida ESC raccomandano l'utilizzo di MR-proANP (in alternativa a BNP o NT-proBNP) per la discriminazione dello SC acuto da cause non cardiogene di dispnea (classe I, LOE A)<sup>3</sup>.

Numerosi studi hanno inoltre dimostrato un ruolo prognostico di MR-proANP nella predizione del rischio di morte nello SC acuto<sup>46</sup> e cronico<sup>47,48</sup>, indipendentemente da NT-proBNP. I vari studi hanno peraltro riportato un alto grado di correlazione lineare fra i livelli circolanti di MR-proANP e NT-proBNP ( $r=0.80$  nello studio di von Haehling et al.<sup>47</sup>).

### Fattori confondenti nell'interpretazione dei valori di peptidi natriuretici

I valori di PN, oltre che dal sesso e dall'età, possono essere influenzati da numerose patologie cardiache e non cardiache, che ne possono rendere più difficile l'interpretazione e l'applicazione nella gestione clinica dello SC. Di seguito sono descritti i fattori confondenti clinicamente più rilevanti (Tabella 4).

I soggetti con velocità di filtrazione glomerulare (VFG)  $<60$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> tendono ad avere livelli più elevati di PN, sia per una riduzione della loro clearance, sia per il danno cardiaco secondario alla malattia renale cronica. In considerazione di ciò, nella diagnosi di SC acuto nei pazienti con VFG  $<60$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> è stato proposto l'utilizzo di un cut-off più elevato per BNP (200 ng/l), mentre per NT-proBNP è sufficiente l'adozione di cut-off stratificati per età vista la correlazione fra quest'ultima e la disfunzione renale<sup>19</sup>.

**Tabella 4.** Principali fattori confondenti nell'interpretazione clinica dei peptidi natriuretici.

Fattori che aumentano le concentrazioni di peptidi natriuretici	Fattori che diminuiscono le concentrazioni di peptidi natriuretici
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Età avanzata</li> <li>• Terapia con inibitori della neprilisinasi*</li> <li>• Insufficienza renale</li> <li>• Farmaci cardiotossici</li> <li>• Sindrome coronarica acuta</li> <li>• Disfunzione ventricolare destra</li> <li>• Ipertensione polmonare</li> <li>• Embolia polmonare</li> <li>• Aritmie (fibrillazione atriale)</li> <li>• Anemia/condizioni di circolo iperdinamico (sepsi, ipertiroidismo)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Obesità</li> <li>• Edema polmonare acuto (<i>flash</i>)</li> <li>• Pericardite costrittiva</li> <li>• Tamponamento cardiaco</li> </ul>

\*Solo per il peptide natriuretico di tipo B.

Le aritmie, in particolare la fibrillazione atriale, possono determinare un aumento parossistico o sostenuto dei livelli plasmatici di PN a causa di un rilascio di peptidi prodotti dai cardiomiociti atriali<sup>19</sup>.

Un aumento dello stress di parete è il meccanismo fisiopatologico alla base dell'aumento dei PN in relazione ad anemia o altre condizioni di circolo iperdinamico (come sepsi ed ipertiroidismo), così come nelle sindromi coronariche acute e nelle patologie polmonari determinanti ipertensione polmonare e disfunzione ventricolare destra<sup>19</sup>.

La neprilisinasi è un enzima implicato nella degradazione del BNP. Gli inibitori della neprilisinasi come il sacubitril (utilizzato in associazione al valsartan in soggetti con HFrEF) tendono ad aumentare transitoriamente i livelli di BNP subito dopo l'introduzione della terapia; viceversa, NT-proBNP non è influenzato da tale meccanismo e tende piuttosto a diminuire in risposta alla terapia con sacubitril/valsartan, pertanto NT-proBNP è il biomarcatore di scelta nei soggetti in terapia con questa classe di farmaci<sup>19,49</sup>.

In soggetti obesi i livelli di PN risultano più bassi rispetto ai non obesi a prescindere dalla presenza o meno di SC. Sebbene i meccanismi alla base di tale fenomeno non siano stati ancora ben chiariti, si pensa che esso dipenda da vari fattori fra cui un ridotto rilascio dei PN, differenze nella cinetica dei PN circolanti e nella loro degradazione. Dal punto di vista diagnostico, è stato proposto l'utilizzo di cut-off di BNP e NT-proBNP ridotti del 50% per la diagnosi di SC<sup>19</sup>. Tali biomarcatori mantengono un ruolo prognostico nello SC in soggetti obesi, nonostante ciò il loro potere predittivo sembra essere inferiore rispetto ad altri biomarcatori come troponina T ad elevata sensibilità e *soluble suppression of tumorigenesis-2*<sup>19,50</sup>.

## BIBLIOGRAFIA

1. Emdin M, Vittorini S, Passino C, Clerico A. Old and new biomarkers of heart failure. *Eur J Heart Fail* 2009;11:331-5.
2. Emdin M, Clerico A, Clemenza F, et al.; 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.

3. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diag-

nosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016;18:891-975.

I pazienti con tamponamento cardiaco, pericardite costrittiva o edema polmonare acuto talora presentano livelli di PN sproporzionatamente bassi rispetto ai sintomi presentati. Ciò è legato all'assenza di un incremento marcato dello stress di parete ventricolare in queste condizioni acute e/o all'instaurarsi di una sintomatologia severa prima che possa avvenire un aumento significativo nella produzione e secrezione dei PN da parte dei cardiomiociti<sup>19</sup>.

## CONCLUSIONI

I livelli plasmatici di PN aumentano significativamente nello SC e controbilanciano l'attivazione neuroormonale maladattativa, in particolare del SNS e del SRAA. BNP e NT-proBNP rappresentano il *gold standard* nella diagnosi e stratificazione prognostica dello SC e il loro utilizzo è raccomandato sia dalle linee guida ESC che ACC/AHA. La misurazione dei PN sembra essere efficace nello screening della popolazione a rischio di sviluppare SC e nell'adozione di misure preventive finalizzate a ridurre la progressione verso la disfunzione ventricolare sinistra. Il ruolo dei PN come guida al trattamento dello SC rimane ancora da chiarire. Ogni PN possiede cut-off diagnostici specifici ma le concentrazioni di PN vanno comunque interpretate alla luce dell'intero quadro clinico dato che numerosi fattori come l'età, la funzione renale, la presenza di aritmie e l'obesità fra gli altri possono alterare notevolmente i livelli plasmatici. Sebbene estremamente utili nella gestione dello SC, i PN riflettono tuttavia uno solo dei numerosi *pathway* fisiopatologici implicati nello SC. A questo riguardo, sono stati individuati e studiati nuovi biomarcatori che possono integrare il dosaggio di BNP e NT-proBNP nella pratica clinica.

## RIASSUNTO

Lo scompenso cardiaco (SC) è la via finale comune di molte patologie cardiovascolari ed è associato ad un'aumentata morbilità e mortalità. La storia naturale dello SC può essere migliorata mediante una diagnosi precoce ed un trattamento tempestivo. I biomarcatori circolanti, espressione di *pathway* fisiopatologici implicati nello sviluppo e nella progressione dello SC, costituiscono un supporto per la diagnosi e la gestione dello SC. I peptidi natriuretici sono ormoni cardioprotettivi rilasciati dai cardiomiociti in risposta al sovraccarico di pressione/volume. I peptidi natriuretici di tipo B, in particolare il peptide natriuretico di tipo B e il frammento N-terminale del pro-peptide natriuretico di tipo B, sono stati ampiamente validati come strumenti per la diagnosi di SC e la stratificazione del rischio. Il loro impiego sembra promettente anche per lo screening di popolazioni a rischio e come guida per l'adozione di misure preventive in grado di arrestare la progressione verso lo SC. Al contrario, ci sono evidenze contrastanti per quanto riguarda il loro ruolo come guida per la terapia dello SC.

**Parole chiave.** Biomarcatori; BNP; NT-proBNP; Peptidi natriuretici; Scompenso cardiaco.

**4. Vasan RS. Biomarkers of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations. *Circulation* 2006;113:2335-62.**

**Definizione e disamina delle caratteristiche del biomarcatore ideale per le patologie cardiovascolari.**

**5. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69:89-95.**

**6. International Programme on Chemical Safety. Biomarkers in risk assessment: validity and validation. Geneva: World Health Organization; 2001.**

**7. Morrow DA, de Lemos JA. Benchmarks for the assessment of novel cardiovascular biomarkers. *Circulation* 2007;115:949-52.**

**8. Ibrahim NE, Januzzi JL. Beyond natriuretic peptides for diagnosis and management of heart failure. *Clin Chem* 2017;63:211-22.**

**9. Elster SK, Braunwald E, Wood HF. A study of C-reactive protein in the serum of patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 1956;51:533-41.**

**10. de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci* 1981;28:89-94.**

**11. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988;332:78-81.**

**12. Goetze JP, Bruneau BG, Ramos HR, Ogawa T, de Bold MK, de Bold AJ. Cardiac natriuretic peptides. *Nat Rev Cardiol* 2020;17:698-717.**

**Revisione aggiornata sulle caratteristiche molecolari e applicazioni cliniche dei peptidi natriuretici.**

**13. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al.; Breathing Not Properly Multinational Study Investigators. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:161-7.**

**Una delle prime dimostrazioni dell'efficacia dei peptidi natriuretici nella diagnosi di scompenso cardiaco acuto.**

**14. Januzzi JL, Camargo CA, Anwaruddin S, et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol* 2005;95:948-54.**

**15. Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J* 2005;27:330-7.**

**16. Zaphiriou A, Robb S, Murray-Thomas T, et al. The diagnostic accuracy of plasma BNP and NTproBNP in patients referred**

from primary care with suspected heart failure: results of the UK natriuretic peptide study. *Eur J Heart Fail* 2005;7:537-41.

**17. Hildebrandt P, Collinson PO, Dougherty RN, et al. Age-dependent values of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide are superior to a single cut-point for ruling out suspected systolic dysfunction in primary care. *Eur Heart J* 2010;31:1881-9.**

**18. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation* 2017;136:e137-61.**

**19. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail* 2019;21:715-31.**

**Guida all'interpretazione dei valori di peptidi natriuretici nella pratica clinica.**

**20. Fonarow GC, Peacock WF, Phillips CO, Givertz MM, Lopatin M; ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Admission B-type natriuretic peptide levels and in-hospital mortality in acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1943-50.**

**21. Doust JA, Pietrzak E, Dobson A, Glasziou PP. How well does B-type natriuretic peptide predict death and cardiac events in patients with heart failure: Systematic review. *Br Med J* 2005;330:625-7.**

**22. Januzzi JL, Sakhuja R, O'Donoghue M, et al. Utility of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide testing for prediction of 1-year mortality in patients with dyspnea treated in the emergency department. *Arch Intern Med* 2006;166:315-20.**

**23. Kociol RD, Horton JR, Fonarow GC, et al. Admission, discharge, or change in B-type natriuretic peptide and long-term outcomes: data from Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF) linked to Medicare claims. *Circ Heart Fail* 2011;4:628-36.**

**24. Michtalik HJ, Yeh HC, Campbell CY, et al. Acute changes in N-terminal pro-B-type natriuretic peptide during hospitalization and risk of readmission and mortality in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2011;107:1191-5.**

**25. Bettencourt P, Azevedo A, Pimenta J, Friões F, Ferreira S, Ferreira A. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients. *Circulation* 2004;110:2168-74.**

**26. Cohen-Solal A, Logeart D, Huang B, Cai D, Nieminen MS, Mebazaa A. Lowered B-type natriuretic peptide in response to**

levosimendan or dobutamine treatment is associated with improved survival in patients with severe acutely decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:2343-8.

**27. Masson S, Latini R, Anand IS, et al.; Val-HeFT Investigators. Direct comparison of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in a large population of patients with chronic and symptomatic heart failure: the Valsartan Heart Failure (Val-HeFT) data. *Clin Chem* 2006;52:1528-38.**

**28. Vergaro G, Januzzi JL, Cohen Solal A, et al. NT-proBNP prognostic value is maintained in elderly and very elderly patients with chronic systolic heart failure. *Int J Cardiol* 2018;271:324-30.**

**29. Masson S, Latini R, Anand IS, et al.; 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.**

**30. Aimo A, Gaggin HK, Barison A, Emdin M, Januzzi JL. Imaging, biomarker, and clinical predictors of cardiac remodeling in heart failure with reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2019;7:782-94.**

**31. Daubert MA, Adams K, Yow E, et al. NT-proBNP goal achievement is associated with significant reverse remodeling and improved clinical outcomes in HFREF. *JACC Heart Fail* 2019;7:158-68.**

**32. 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;350:655-63.**

**33. Omland T, Sabatine MS, Jablonski KA, et al.; PEACE Investigators. Prognostic value of B-type natriuretic peptides in patients with stable coronary artery disease: the PEACE trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:205-14.**

**34. deFilippi CR, Christenson RH, Gottdiener JS, Kop WJ, Seliger SL. Dynamic cardiovascular risk assessment in the elderly: the role of repeated amino terminal pro-B-type natriuretic peptide testing. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:441-50.**

**35. Ledwidge M, Gallagher J, Conlon C, et al. Natriuretic peptide-based screening and collaborative care for heart failure: the STOP-HF randomized trial. *JAMA* 2013;310:66-74.**

**36. Huelsmann M, Neuhold S, Resl M, et al. PONTIAC (NT-proBNP selected prevention of cardiac events in a population of diabetic patients without a history of cardiac disease): a prospective randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1365-72.**

**37. Ibrahim NE, Januzzi JL. The future of biomarker-guided therapy for heart failure after the Guiding Evidence-Based Therapy Using Biomarker Intensified Treatment in Heart Failure (GUIDE-IT) Study. *Curr Heart Fail Rep* 2018;15:37-43.**



- 38.** Murdoch DR, McDonagh TA, Byrne J, et al. Titration of vasodilator therapy in chronic heart failure according to plasma brain natriuretic peptide concentration: randomized comparison of the hemodynamic and neuroendocrine effects of tailored versus empirical therapy. *Am Heart J* 1999;138:1126-32.
- 39.** Troughton RW, Frampton CM, Brunner-La Rocca HP, et al. Effect of B-type natriuretic peptide-guided treatment of chronic heart failure on total mortality and hospitalization: an individual patient meta-analysis. *Eur Heart J* 2014;35:1559-67.
- 40.** Felker GM, Hasselblad V, Hernandez AF, O'Connor CM. Biomarker-guided therapy in chronic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J* 2009;158:422-30.
- 41.** Savarese G, Trimarco B, Dellegrottaglie S, et al. Natriuretic peptide-guided therapy in chronic heart failure: a meta-analysis of 2,686 patients in 12 randomized trials. *PLoS One* 2013;8:e58287.
- 42. Felker GM, Anstrom KJ, Adams KF, et al. Effect of natriuretic peptide-guided therapy on hospitalization or cardiovascular mortality in high-risk patients with heart failure and reduced ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017;318:713-20.**  
**Il più ampio studio clinico randomizzato controllato sull'utilizzo dei peptidi natriuretici come guida per la terapia dello scompenso cardiaco.**
- 43.** Mark DB, Cowper PA, Anstrom KJ, et al. Economic and quality-of-life outcomes of natriuretic peptide-guided therapy for heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2551-62.
- 44.** Packer M. Should B-type natriuretic peptide be measured routinely to guide the diagnosis and management of chronic heart failure? *Circulation* 2003;108:2950-3.
- 45.** Maisel A, Mueller C, Nowak R, et al. Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea. Results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2062-76.
- 46.** Shah R V, Truong QA, Gaggin HK, Pfannkuche J, Hartmann O, Januzzi JL. Mid-regional pro-atrial natriuretic peptide and pro-adrenomedullin testing for the diagnostic and prognostic evaluation of patients with acute dyspnoea. *Eur Heart J* 2012;33:2197-205.
- 47.** von Haehling S, Jankowska EA, Morgenthaler NG, et al. Comparison of mid-regional pro-atrial natriuretic peptide with N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in predicting survival in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1973-80.
- 48.** Masson S, Latini R, Carbonieri E, et al.; GISSI-HF Investigators. The predictive value of stable precursor fragments of vasoactive peptides in patients with chronic heart failure: data from the GISSI-Heart Failure (GISSI-HF) trial. *Eur J Heart Fail* 2010;12:338-47.
- 49.** Ibrahim NE, McCarthy CP, Shrestha S, et al. Effect of neprilysin inhibition on various natriuretic peptide assays. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:1273-84.
- 50.** Aimo A, Januzzi JL, Vergaro G, et al. Revisiting the obesity paradox in heart failure: per cent body fat as predictor of biomarkers and outcome. *Eur J Prev Cardiol* 2019;26:1751-9.