NT-proBNP migliora predittività eventi in CAD stabile

Data 22 aprile 2008
Categoria cardiovascolare

Nella malattia coronarica stabile e funzione ventricolare sinistra conservata la misura dei peptidi natriuretici atriali, specialmente NT-proBNP, migliora la capacità di predire gli eventi cardiovascolari in pazienti definiti a basso rischio.

Al fine di valutare se nei pazienti definiti "a basso rischio" con malattia coronarica stabile (CAD) e funzione ventricolare sinistra conservata la determinazione dei livelli plasmatici di B peptide natriuretico atriale (BNP) ed N terminale precursone del BNB (NT-proBNP) forniscano una capacità predittiva per gli eventi cardiovascolari aggiuntiva a quella fornita dai classici fattori di rischio sono stati analizzati 3761 pazienti partecipanti al trial PEACE (Prevention of Events With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition).
Lo studio PEACE è un RCT finalizzato a verificare se un trattamento con ace inibitore (trandolapril) riducesse gli eventi cardiovascoalri in pazienti con CAD e funzione ventricolare sinistra conservata e dichiarati "a basso rischio".

I risultati del presente studio dimostrano che sia i livelli di BNP che di NT-proBNP correlano con la mortalità cardiovascolare , con lo scompenso , ed ictus , ma non con l'infarto miocadico .

Nell'analisi multivariata, il BNP è risultato associato con l'incremento del rischio di scompenso cardiaco , mentre l' NT-proBNP è rimasto associato, anche nella multivariata, con mortalità cardiovascolare , scompenso , ed ictus .
Il BNP e l' NT-proBNP aumentano l'accuratezza del modello statistico predittivo di scompenso, e di mortalità cardiovascoalre.
L'effetto della terapia con trandolapril non è risultato significativamente diverso sugli eventi cardiovascolari stratificando i pazienti per i livelli sierici basali di BNP o di NT-proBNP.

Gli autori concludono che nei cosiddetti pazienti con CAD stabile e funzione ventricolare sinistra conservata, definiti "a basso rischio", la misura delle concentrazioni dei peptidi natriuretici atriali, specialmente del NT-proBNP, migliora la capacità di predire gli eventi cardiovascolari

Fonte: J Am Coll Cardiol. 2007;50:205-214.

Commento di Luca Puccetti

Negli anni 90 è stato evidenziato da RCT che nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra (sia con segni di scompenso che senza) la terapia con ACE inibitori migliora la prognosi. Sulla base di queste osservazioni sono stati realizzati 3 distinti trials HOPE (2), EUROPA (3) e PEACE (4) per verificare se nei pazienti con CAD e funzione ventricolare sinistra gli ACE inibitori riducessero gli eventi cardiovascolari (morte cadiovascolare, infarto miocardico ed ictus).

Recentemente una metanalisi dei 3 studi, alla quale rimandiamo per i dettagli (1, 5, 6), ha dimostrato che gli ACE inibitori riducono il rischio di eventi cardiovascolari dal 12,8% al 10,7% (OR 0,82; ICs 0,76-0,88; P < 0,0001).

Paragonando questi risultati con quelli dei 5 maggiori RCT in cui gli ACE inibitori sono stati usati nei pazienti con scompenso cardiaco o con riduzione della funzione ventricolare sinistra si osserva che il beneficio è comparabile, eccezio fatta per lo stroke e gli interventi di rivascolarizzazione.

Lo studio PEACE (Prevention of Events With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition) è un RCT , sponsorizzato dal National Heart, Lung and Blood Institute, è finalizzato a verificare se un trattamento con ace inibitore (trandolapril) riducesse gli eventi cardiovascolari in pazienti con CAD dichiarati "a basso rischio".

Hanno preso parte allo studio PEACE 8290 pazienti senza segni di insufficienza cardiaca e con funzione ventricolare sinistra conservata (frazione d'eiezione maggiore del 40%) che sono stati arruolati presso 180 Centri negli Stati Uniti, Canada, Porto Rico ed Italia.
L'età media dei partecipanti al momento dell'inizio dello studio era di 64 anni. Il 70% era in terapia con farmaci ipolipemizzanti, ed il 72% era stato già sottoposto a rivascolarizzazione coronarica. I pazienti sono stati assegnati in modo random al Trandolapril 4 mg/die o placebo.
Nel corso dei 4,8 anni di follow-up è stata osservata un'incidenza di mortalità per cause cardiovascolari, infarto miocardico o necessità di rivascolarizzazione, simile per entrambi i gruppi.
I risultati non si sono modificati dopo aggiustamento per età, sesso o storia di infarto miocardico, TIA, diabete o per alti valori plasmatici di colesterolo.
Nonostante che nel braccio Trandolapril fosse stato osservato un abbassamento della pressione arteriosa in media di 4,4 mmHg, non è stato osservato alcun effetto sull'outcome predefinito.

I risultati dello studio PEACE suggeriscono che molti pazienti con malattia coronarica e buona funzionalità cardiaca non necessitano degli Ace inibitori.
Tuttavia lo studio presenta un grave limite in quanto invece dei 14100 pazienti preventivati, ne furono randomizzati 8,290. Per mantenere una ragionevole potenza l'end point composito è stato allargato anche alle procedure di rivascolarizzazione nonostante che molti studi avessero già evidenziato che gli ACE inibitori non incidono significativamente sulle rivascolarizzazioni. Inoltre proprio le rivascolarizzazioni rappresentarono la maggior parte degli eventi nello studio, nonostante il fatto che la selezione avrebbe dovuto includere pazienti "a basso rischio" che non si comprende come possano essere classificati come tali se nel 72% avevano ricevuto una rivascolarizzazione prima dell'arruolamento e se il 19% la subì nel follow-up.

Nello presente studio è stato considerato un sottogruppo dello studio PEACE al fine di verificare se nei pazienti definiti "a basso rischio" con malattia coronarica stabile (CAD) la determinazione dei livelli plasmatici di BNP e NT-proBNP garantisca una capacità predittiva per gli eventi cardiovascolari aggiuntiva a quella fornita dai classici fattori di rischio.
Il problema è che i pazienti inclusi nel PEACE e quindi anche quelli considerati nel presente studio non possono essere definiti a basso rischio proprio perché, come spiegato, moltissimi di costoro hanno subito interventi di rivascolarizzazione.

Pertanto è da porre in dubbio che la misura dei peptidi natriretici atriali fornisca informazioni aggiuntive al fine di predire il rischio di insorgenza di eventi cardiovascolari nei pazienti a basso rischio con CAD e funzione ventricolare sinistra conservata proprio perché i soggetti inclusi non erano a basso rischio.

Inoltre la misura dei livelli plasmatici dei peptidi natriuretici non si è rivelata capace di individuare quali pazienti possano trarre beneficio, in termini di riduzione del rischio di eventi cardiovascolari, dalla terapia con ACE inibitori.

Precisato ciò è interessante che soprattutto il NT-proBNP sia risultato un predittore aggiuntivo indipendente di rischio coronarico.

Studi più ampi sono necessari al fine di verificare se misura dei livelli plasmatici di questo peptide sia in grado di individuare i pazienti che possono trarre beneficio da terapie diverse come quelle con betabloccanti a dosi incrementali o con i nuovi farmaci antianginosi, come la ranolazina, o da procedure di rivascolarizzazione, anche se, come emerge dai risulti dello studio COURAGE, non sembrano esserci elementi a supporto dell'effettuazione della rivascolarizzazione invece della terapia medica nei pazienti con CAD stabile.

Bibliografia

1) http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=2665
2. N Engl J Med 2000 Jan 20; 342:145-153
3. Lancet 2003; Sept 6, 362: 782-88.
4. N Engl J Med 2004; 351:2058-2068
5) Lancet 2006 Aug 12; 368:581-588
6. Arch Intern Med. 2006 Apr 10;166:787-796
7) http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=3424
8) http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=3245