

Lo screening della disfunzione sistolica ventricolare sinistra asintomatica nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare. Esperienza pilota di un programma basato sull'utilizzo dell'ECG e dei peptidi natriuretici

Luigi Tarantini¹, Giovanni Cioffi², Andrea Di Lenarda³, Roberto Valle⁴,
Giovanni Pulignano⁵, Donatella Del Sindaco⁶, Gianfranco Frigo¹, Giorgio Soravia¹,
Renato Tessier¹, Giuseppe Catania¹

¹Dipartimento di Cardiologia, Ospedale San Martino, Belluno, ²Dipartimento di Cardiologia, Ospedale Villa Bianca, Trento, ³Dipartimento di Cardiologia, Ospedali Riuniti, Trieste, ⁴Dipartimento di Cardiologia, Ospedale Civile, San Donà di Piave (VE), ⁵Dipartimento di Cardiologia, Ospedale San Camillo, Roma, ⁶Dipartimento di Cardiologia, IRCCS-INRCA, Roma

Key words:

Heart failure;
Natriuretic peptides;
Screening programs;
Systolic dysfunction.

Background. Patients with asymptomatic left ventricular systolic dysfunction (ALVSD) have an increased risk of heart failure (HF) and a worse life expectancy. Since valuable therapies may prevent such dismal evolution, screening programs for ALVSD have recently been advocated to detect as early as possible such ominous condition. Echocardiography represents the gold standard for the assessment of ALVSD but its indiscriminate use in screening programs is impractical. Clinical multivariate risk assessment associated with ECG and serum brain natriuretic peptide (BNP) may be a feasible strategy to screen ALVSD. We prospectively sought to investigate the feasibility and effectiveness of a screening program for ALVSD based on ECG and BNP used in a hierarchical sequence in patients at high risk for HF.

Methods. Patients ≥ 55 years old with ≥ 2 risk factors for HF or ≥ 70 years old with ≥ 1 risk factor for HF entered the study performing sequentially ECG, BNP and echocardiographic evaluation. ALVSD was defined as a left ventricular ejection fraction $\leq 50\%$.

Results. Thirty-three of 122 enrolled patients (27%) had ALVSD. They were older, presented more frequently a history of chemotherapy exposure, had often bundle branch block and higher BNP levels. No patient without any major abnormalities (atrial fibrillation, left ventricular hypertrophy, ST-T alterations of ischemic/strain origin, pathologic Q wave, bundle branch block) on ECG ($n = 31$, 24.4%) had ALVSD. Among the 91 patients with abnormal ECG, ALVSD was observed in 33 (36%). The area under the receiver operating characteristic curve to detect ALVSD by BNP was 0.86 (confidence interval 0.79-0.94, $p < 0.0001$) and BNP values of ≥ 43 pg/ml showed a sensitivity and a specificity of 94% and 57%, respectively. The proposed screening program was able to identify 95% (31/33) of patients with ALVSD saving 53% of echocardiographic examinations with a substantial reduction of the costs to diagnose ALVSD.

Conclusions. Our prospective investigation confirms that ECG and BNP may be useful in detecting ALVSD in high-risk patients. A cost-effective screening program based on such simple and low-cost diagnostic tests might be employed for the prevention of HF in primary and secondary prevention programs in high-risk patients.

(G Ital Cardiol 2008; 9 (12): 835-843)

© 2008 AIM Publishing Srl

Ricevuto il 22 maggio 2008; nuova stesura il 14 luglio 2008; accettato il 25 agosto 2008.

Per la corrispondenza:

Dr. Luigi Tarantini

Dipartimento
di Cardiologia
Ospedale San Martino
Viale Europa
32100 Belluno
E-mail:
gitarant@yahoo.com

Introduzione

Lo scompenso cardiaco (SC) rappresenta una delle sfide più attuali e stringenti della pratica clinica cardiologica contemporanea: è una malattia frequente, letale, economicamente onerosa per i sistemi sanitari¹⁻³, e con un grado di mortalità simile a quello di molte forme di cancro⁴. Lo SC è una condizione morbosa progressiva che insorge in soggetti con fattori di rischio predisponenti ben definiti⁵⁻¹¹ ed è usualmente

preceduta, spesso per un lungo periodo, da una fase di disfunzione ventricolare asintomatica^{5,12,13}. Tale condizione è a sua volta associata ad una ridotta sopravvivenza indipendentemente dall'evoluzione verso lo SC clinicamente manifesto^{12,13}. È ormai noto che l'evoluzione sfavorevole della disfunzione ventricolare, soprattutto sistolica, può essere validamente contrastata da terapie di comprovata efficacia¹⁴⁻¹⁷. Una pronta e precoce identificazione della disfunzione sistolica ventricolare sinistra

asintomatica (DVSA) è pertanto cruciale per evitare l'evoluzione verso stadi più severi di SC e migliorare la sopravvivenza. Per tale ragione negli ultimi anni è stato proposto di sottoporre i soggetti a rischio di SC a programmi di screening finalizzati alla diagnosi precoce di DVSA¹⁸⁻²⁰. Il presente studio costituisce uno dei progetti di sperimentazione delineati nel documento di consenso sui percorsi assistenziali dei pazienti con SC promosso dall'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri²¹ ed ha lo scopo di valutare prospettivamente la fattibilità ed utilità dello screening della DVSA, nei pazienti asintomatici e ad alto rischio per SC, mediante l'uso dell'ECG e del peptide natriuretico cerebrale (BNP).

Materiali e metodi

Selezione dei pazienti

Tutti i pazienti consecutivi inviati per valutazione cardiologica presso gli ambulatori della Divisione di Cardiologia dell'Ospedale San Martino di Belluno durante il periodo 1 febbraio-31 luglio 2006 sono stati invitati a partecipare al presente studio osservazionale. I criteri di inclusione al programma di screening erano: età ≥ 55 anni e la presenza di ≥ 2 fattori rischio, oppure età ≥ 70 anni e la presenza di ≥ 1 fattore di rischio. I fattori di rischio per SC considerati erano i seguenti²²: 1) nota cardiopatia ischemica cronica; 2) ipertensione arteriosa; 3) malattia valvolare di entità almeno moderata; 4) diabete mellito; 5) fibrillazione atriale permanente; 6) storia di esposizione ad agenti cardiotossici per chemioterapia o irradiazione del torace; 7) arteriopatia periferica; 8) disfunzione renale di entità almeno moderata (filtrato glomerulare stimato mediante formula di Cockcroft-Gault < 60 ml/min); 9) malattie infiammatorie croniche del collagene; 10) abuso alcolico cronico (≥ 40 unità di alcool settimanali da almeno 2 anni).

Sono stati esclusi dallo studio i pazienti con: 1) valutazione ecocardiografica della funzione sistolica ventricolare nei precedenti 12 mesi; 2) anamnesi, sintomi o segni suggestivi per SC in accordo con i criteri di Framingham modificati²³; 3) recente ricovero ospedaliero (< 6 mesi) per sindrome coronarica acuta, aritmie iper- o ipocinetiche diverse dalla fibrillazione atriale, procedure di rivascolarizzazione coronarica, impianto di pacemaker o defibrillatore interno automatico, riparazione o sostituzione chirurgica delle valvole cardiache; 4) visita cardiologica urgente per dolore toracico di sospetta origine coronarica, per aritmia di recente insorgenza, per dispnea di sospetta natura cardiaca; 5) recenti modifiche (< 1 mese) della terapia cardiovascolare nei pazienti in trattamento con farmaci capaci di interferire con il livello di BNP (diuretici, digossina, betabloccanti, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina/antagonisti AT₁).

Tutti i pazienti candidati allo screening sono stati sottoposti a valutazione clinica completa, ECG, BNP

ed ecocardiogramma dopo aver fornito un consenso informato alla partecipazione allo studio. Il protocollo dello studio è stato approvato dal comitato etico locale.

ECG

Un ECG standard a 12 derivazioni è stato eseguito nello stesso giorno della valutazione clinica. Ai fini dello studio l'ECG veniva considerato anormale²⁴ in presenza di: fibrillazione atriale permanente, ipertrofia ventricolare sinistra secondo i criteri di Cornell²⁵, onde Q patologiche suggestive di pregresso infarto del miocardio, alterazioni della ripolarizzazione (depressione del tratto ST-T e/o inversione dell'onda T) indicative per ischemia o sovraccarico del miocardio, blocco di branca completo.

Ecocardiogramma

La valutazione ecocardiografica con esame standard è stata eseguita mediante un ecocardiografo Acuson Sequoia (Acuson, Mountain View, CA, USA) nello stesso giorno della visita medica da un ecocardiografista esperto ignaro dei risultati del dosaggio del BNP. Il volume del ventricolo sinistro e la frazione di eiezione (FE) sono stati calcolati dalle proiezioni 2 camere e 4 camere apicale mediante il metodo area-lunghezza bipiano²⁶; un valore di FE $\leq 50\%$ è stato considerato indicativo di DVSA. I flussi da rigurgito valvolare sono stati diagnosticati mediante color Doppler e quantificati nella loro severità mediante un sistema a punteggio da 1 (lieve) a 4 (severo).

Peptide natriuretico cerebrale

Il campione ematico per la determinazione del BNP è stato raccolto nello stesso giorno della valutazione clinica tra le ore 8.00 e le ore 13.00 dopo l'esecuzione dell'esame ecocardiografico. Il sangue venoso per la determinazione del BNP è stato prelevato da una vena antecubitale del paziente dopo un riposo in clinostatismo di almeno 20 min. Il sangue è stato conservato in una provetta di 10 ml contenente acido etilendiamino tetracetico. La provetta è stata successivamente centrifugata a 4° per 15 min a 2000 g e conservata a -70° nel caso la determinazione non fosse stata eseguita entro 24 h dal prelievo. La determinazione delle concentrazioni plasmatiche del BNP è stata misurata con metodo radioimmunometrico con anticorpi monoclonali "2-site" (Shionoria BNP kit, Shionogi & Co, Osaka, Giappone).

Analisi statistica

I dati sono riportati come media ± 1 DS ed i valori di BNP come mediana e range interquartile (25°-75° percentile). Per l'analisi statistica descrittiva sono stati impiegati il test *t* di Student per dati non appaiati e il test del χ^2 . Le comparazioni tra gruppi per le variabili distribuite normalmente sono state effettuate mediante l'analisi della varianza (ANOVA). Il test U di Mann-Whitney è stato utilizzato per la comparazione dei livelli mediani di BNP tra i gruppi di pazienti con o sen-

za DVSA. L'analisi di regressione logistica multipla con modalità "stepwise" (Systat, versione 8.0) è stata impiegata per l'identificazione delle variabili indipendenti correlate con la DVSA inserendo nel modello le variabili significativamente correlate con la DVSA nell'analisi univariata. La sensibilità e la specificità dell'ECG, del BNP e del modello di screening proposto sono stati computati mediante il metodo standard delle tavole 2×2 . La curva "receiver operating characteristic" (ROC) è stata disegnata per valutare il grado di accuratezza del BNP rispetto all'eco per predire la presenza di DVSA (FE $\leq 50\%$) e per identificare il valore di BNP con un grado di sensibilità $>90\%$ e la più elevata specificità. Sono state ritenute significative le differenze tra variabili con valore di p a due code ≤ 0.05 .

L'analisi della dimensione campionaria è stata fatta *a priori* utilizzando i test Z e χ^2 su una proporzione singola. I parametri inseriti nel modello sono stati i seguenti: proporzione reale di eventi attesi nella popolazione dalla quale sono stati estratti i campioni di riferimento = 20% ^{7,10,27}, proporzione ipotizzata nulla nel modello statistico = 12% (equivalente al 40% inferiore a quella attesa). Tasso d'errore di tipo I (α) usato nel test di significatività complessiva = 0.05 , potenza minima accettabile per confermare l'ipotesi testata = 0.85 . La dimensione campionaria minima calcolata è stata di 120 pazienti.

Analisi dei costi

La stima dei costi analizzata nel presente studio fa riferimento ai costi diretti dell'ECG, del BNP e dell'ecocardiogramma. In accordo con il tariffario vigente dell'Agenzia Sanitaria della Regione Veneto abbiamo considerato il costo del singolo ECG pari a 12€ e il costo di un singolo ecocardiogramma (ecocardiogramma + Doppler) pari a 107€ . Relativamente al BNP abbiamo eseguito l'analisi di sensibilità per il range dei costi dell'esame più conforme agli attuali prezzi di mercato (15 , 25 e 30€).

Risultati

Durante il periodo considerato, su 927 pazienti afferenti al nostro Centro per effettuare la propria valutazione cardiologica programmata, 122 (13%) soddisfacevano i criteri di arruolamento nello studio. La Tabella 1 mostra le caratteristiche cliniche della coorte dei pazienti ammessi allo screening per DVSA. Il gruppo di pazienti era caratterizzato da un'età avanzata (23 pazienti pari al 18% aveva un'età ≥ 80 anni) e dalla presenza, in ogni singolo paziente, di un considerevole numero di fattori di rischio per SC. All'ecocardiogramma 33 dei 122 pazienti manifestavano una FE $\leq 50\%$ (prevalenza di DVSA 50% : 27%) e 15 di essi avevano una FE $\leq 40\%$ (prevalenza di DVSA 40% : 12%). I pazienti con DVSA, rispetto ai soggetti con FE normale, erano significativa-

Tabella 1. Caratteristiche cliniche dei 122 pazienti arruolati nello studio, suddivisi in base al grado di funzione sistolica ventricolare sinistra.

	FE $>50\%$ (n=89)	FE $\leq 50\%$ (n=33)	Totale (n=122)	p
Maschi	58 (65%)	17 (52%)	75 (61%)	NS
Età (anni)	71 ± 8	76 ± 6	72 ± 8	0.0003
Ipertensione arteriosa	79 (89%)	29 (88%)	108 (89%)	NS
Cardiopatía ischemica	41 (46%)	16 (48%)	57 (47%)	NS
Pregresso infarto miocardico	25 (29%)	13 (39%)	38 (31%)	NS
Diabete	28 (32%)	10 (30%)	38 (31%)	NS
Storia di rivascularizzazione miocardica	21 (24%)	8 (24%)	29 (24%)	NS
Arteriopatía periferica	21 (24%)	8 (24%)	29 (24%)	NS
Fibrillazione atriale permanente	11 (12%)	9 (27%)	20 (16%)	NS
Valvulopatía moderata/severa	13 (15%)	6 (18%)	19 (15%)	NS
Disfunzione renale moderata-severa*	12 (13%)	5 (15%)	17 (14%)	NS
Malattie croniche del collagene	3 (4%)	1 (3%)	4 (3%)	NS
Abuso alcolico	3 (4%)	1 (3%)	4 (3%)	NS
Storia di chemioterapia	5 (6%)	3 (9%)	8 (7%)	0.04
N. fattori di rischio per SC/paziente	2.7 ± 1.1	3.3 ± 1.3	2.9 ± 1.2	NS
Broncopneumopatía cronica ostruttiva	7 (8%)	5 (16%)	12 (10%)	NS
Obesità	34 (39%)	10 (30%)	44 (36%)	NS
Terapia				
Diuretici	21 (24%)	15 (45%)	36 (30%)	0.02
ACE-inibitori/sartanici	69 (78%)	31 (94%)	100 (82%)	0.03
Betabloccanti	53 (60%)	21 (64%)	74 (61%)	NS
Calcioantagonisti	33 (37%)	6 (18%)	39 (32%)	NS
Digitale	12 (13%)	5 (15%)	17 (14%)	NS
Nitriti	18 (22%)	12 (36%)	30 (25%)	NS

ACE = enzima di conversione dell'angiotensina; FE = frazione di eiezione; SC = scompenso cardiaco. *filtrato glomerulare (stimato con la formula di Cockcroft-Gault) <60 ml/min.

mente più anziani e presentavano più frequentemente una storia di chemioterapia con farmaci cardi tossici. I pazienti con DVSA, inoltre, erano più frequentemente in terapia con diuretici e con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina/antagonisti AT₁.

Peptide natriuretico cerebrale

I livelli plasmatici di BNP nei 122 pazienti presentavano un'ampia dispersione dei valori con una concentrazione mediana di 54 pg/ml (range interquartile 23-125 pg/ml). I soggetti con DVSA comunque manifestavano livelli di BNP significativamente più elevati (mediana 190 pg/ml, range interquartile 99-280 pg/ml) rispetto a quelli con normale funzione sistolica (mediana 34 pg/ml, range interquartile 19-81 pg/ml) (Figura 1). L'area sotto la curva ROC per la diagnosi di DVSA da parte del BNP è risultata pari a 0.86 (intervallo di confidenza 95% 0.79-0.94, p <0.0001) (Figura 1) ed un valore di BNP ≥43 pg/ml presentava una sensibilità del 94% e una specificità del 57%. I conseguenti valori predittivi negativi e positivi e la relativa accuratezza diagnostica per un valore di BNP ≥43 pg/ml per identificare la DVSA sono mostrati nella Figura 2.

ECG

L'ECG standard a 12 derivazioni presentava una o più anomalie maggiori in 91 pazienti (74.6%) mentre era privo di tali anomalie in 31 soggetti (24.4%). All'analisi univariata la presenza di un blocco di branca è risultata l'unica alterazione significativamente correlata alla DVSA (Tabella 2). Tra i 91 pazienti con ECG patologico, 33 (36%) presentavano DVSA e 58 (64%) avevano una FE normale. L'ECG nella nostra coorte ha mostrato più alti valori di sensibilità e potere predittivo negativo rispetto al BNP, viceversa la specificità e il potere predittivo positivo sono risultati decisamente inferiori con una conseguente accuratezza diagnostica non ammissibile pari al 52% (Figura 2).

Protocollo per lo screening della disfunzione sistolica ventricolare sinistra asintomatica

L'algoritmo diagnostico per lo screening della DVSA basato sull'impiego combinato, sequenziale ed ordina-

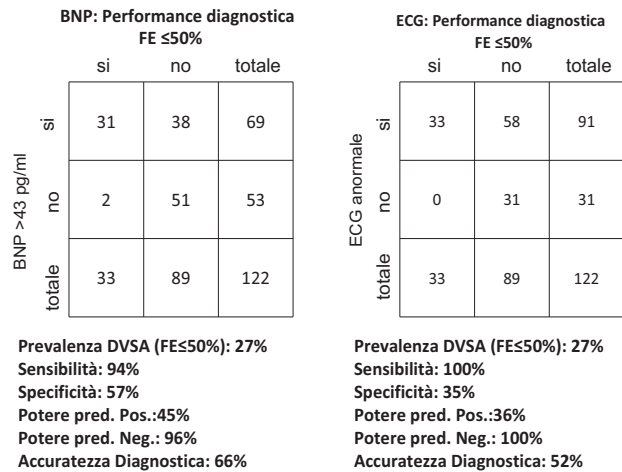
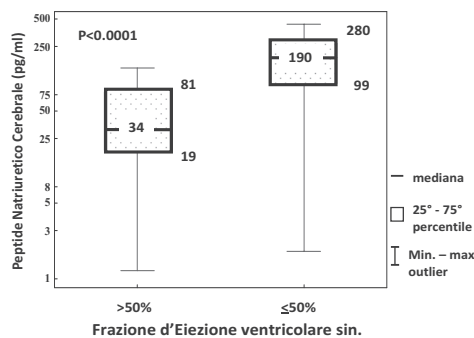


Figura 2. Metodo standard con tavole 2 × 2 per la determinazione di sensibilità, specificità, potere predittivo positivo e negativo ed accuratezza diagnostica per la diagnosi di disfunzione sistolica ventricolare sinistra asintomatica (DVSA). A sinistra: performance diagnostica del peptide natriuretico cerebrale (BNP) ≥43 pg/ml. A destra: performance diagnostica dell'ECG (presenza di uno o più delle seguenti anomalie maggiori: blocco di branca completo, ipertrofia ventricolare sinistra, fibrillazione atriale, onda Q patologica, alterazioni ischemiche o da sovraccarico del tratto ST-T). FE = frazione di eiezione.

to gerarchicamente, dell'ECG e del BNP ha fornito un'accuratezza diagnostica migliore rispetto all'ECG e al BNP impiegati da soli (Figura 3), fallendo nella diagnosi solo in 2 casi di DVSA con BNP <43 pg/ml e relativi a 2 pazienti in terapia ottimale: una donna di 83 anni con storia di pregresso infarto miocardico (FE 45%) ed una paziente obesa di 66 anni (FE 35%) con ipertensione arteriosa ed anamnesi di esposizione ad antracicline per chemioterapia adiuvante per neoplasia della mammella.

Analisi dei costi dello screening

I costi per caso di DVSA diagnosticato nella nostra coorte sono presentati nella Tabella 3. L'utilizzo dell'ECG e del BNP per selezionare i pazienti da avviare all'esame ecocardiografico consentiva di ridurre i costi dello screening. Dal punto di vista economico, comunque, la strategia più proficua è risultata quella basata sull'uso combinato e sequenziale dei due esami. Essa

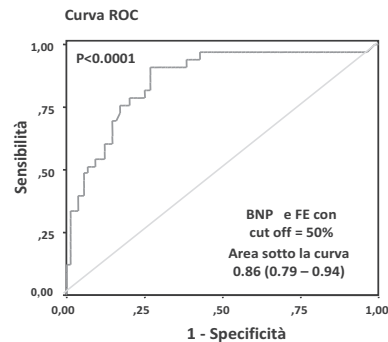


Figura 1. A sinistra: rappresentazione mediante "Whisker box" della distribuzione dei livelli plasmatici di peptide natriuretico cerebrale (BNP) nei pazienti con (frazione di eiezione [FE] ≤50%) e senza (FE >50%) disfunzione sistolica ventricolare sinistra asintomatica. A destra: area sotto la curva ROC per la diagnosi di disfunzione sistolica ventricolare sinistra asintomatica da parte del BNP.

Tabella 2. Caratteristiche elettrocardiografiche dei 122 pazienti dello studio suddivisi in base al grado di funzione sistolica ventricolare sinistra.

	FE >50% (n=89)	FE ≤50% (n=33)	Totale (n=122)	p
Blocco di branca completo	16 (18%)	18 (55%)	34 (28%)	0.0001
Onda Q patologica	25 (20%)	8 (24%)	25 (20%)	NS
Ipertrofia ventricolare sinistra*	16 (18%)	10 (30%)	26 (21%)	NS
Alterazioni del tratto ST-T	12 (13%)	12 (36%)	24 (20%)	NS
Fibrillazione atriale	11 (12%)	9 (27%)	20 (16%)	NS

FE = frazione di eiezione. *in accordo con i criteri di Cornell e/o Sokolow-Lyon.

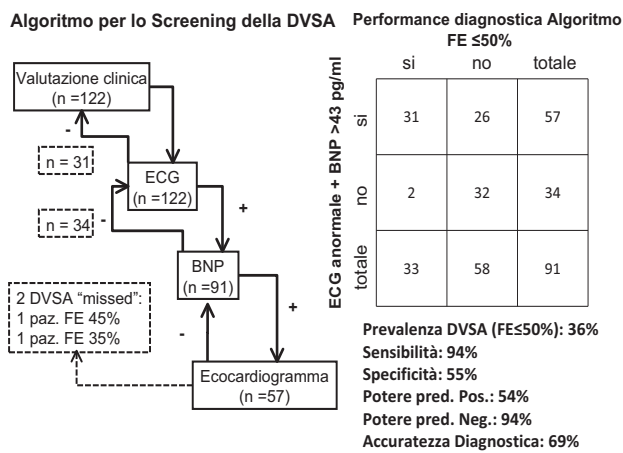


Figura 3. A sinistra: modello di algoritmo diagnostico per lo screening della disfunzione sistolica ventricolare sinistra asintomatica (DVSA) basato sull'uso combinato e sequenziale dell'ECG e del peptide natriuretico cerebrale (BNP) propedeutici alla conferma ecocardiografica. A destra: tavola standard 2 × 2 per la determinazione di sensibilità, specificità, potere predittivo positivo e negativo ed accuratezza diagnostica del modello proposto per lo screening della DVSA. FE = frazione di eiezione.

consentiva, infatti, di ridurre del 53% il numero degli ecocardiogrammi (da 122 a 57) risultando in un "cost-saving" per i tutti i costi del BNP presi in considerazione.

Tabella 3. Stima dei costi diretti delle differenti strategie dello screening per la disfunzione sistolica ventricolare sinistra asintomatica (DVSA).

Strategia	DVSA diagnosticate	DVSA non diagnosticate	Costi dello screening (€)	Costo per diagnosticare una DVSA (€)	Riduzione dei costi per diagnosticare una DVSA (€)
Strategia 1 (n=122)	33 (100%)	0	12,810	388	-
Strategia 2 (n=91)	33 (100%)	0	11,019	334	-54 (-14%)
Strategia 3 (n=69)					
BNP 15€	31 (94%)	2 (6%)	9075	292	-96 (-25%)
BNP 25€	31 (94%)	2 (6%)	10,295	332	-56 (-14%)
BNP 30€	31 (94%)	2 (6%)	10,905	352	-36 (-9%)
Strategia 4 (n=57)					
BNP 15€	31 (94%)	2 (6%)	8814	284	-104 (-27%)
BNP 25€	31 (94%)	2 (6%)	9724	314	-74 (-19%)
BNP 30€	31 (94%)	2 (6%)	10,179	328	-60 (-15%)

BNP = peptide natriuretico cerebrale; Strategia 1 = ecocardiografia per tutti i pazienti; Strategia 2 = ecocardiografia solo per i pazienti con ECG anormale; Strategia 3 = ecocardiografia solo per i pazienti con BNP ≥43 pg/ml; Strategia 4 = ecocardiografia solo per i pazienti con ECG anormale e BNP ≥43 pg/ml.

Discussione

Lo SC è un disordine progressivo generalmente preceduto per lungo tempo da una fase asintomatica. Un precoce riconoscimento della DVSA è particolarmente importante per almeno due ragioni: 1) studi di comunità suggeriscono che anche modesti gradi di disfunzione ventricolare conferiscono una prognosi infausta^{12,13}; 2) le terapie farmacologiche con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e betabloccanti, efficaci nella riduzione della mortalità dei pazienti affetti da SC, manifestano il loro massimo effetto nei soggetti con DVSA^{14-17,19,20,28}.

Un presupposto fondamentale per l'efficace realizzazione di qualsiasi programma di screening è rappresentato dall'opportuna selezione dei soggetti a rischio da sottoporre al processo di rivalutazione periodica. Nel caso della DVSA e dello SC la sostenibilità dello screening è pertanto fondamentalmente connessa ad un'appropriata selezione dei pazienti ad alto rischio per SC²⁹⁻³¹. La probabilità di sviluppare SC, infatti, aumenta con il progredire dell'età e dal numero di fattori di rischio coesistenti nello stesso individuo^{7,11,30,32}. Nel nostro studio, come suggerito da altri autori²², abbiamo considerato ad alto rischio i pazienti con almeno due fattori di rischio.

Un secondo aspetto rilevante dei programmi di screening è la definizione del grado di compromissione ventricolare sistolica che si vuole ricercare. Studi di comunità hanno evidenziato che anche gradi modesti di compromissione della funzione sistolica sono associati ad una prognosi infausta^{12,13}. Di conseguenza nel presente studio, per la definizione di DVSA da ricercare con lo screening, abbiamo scelto un livello di FE $\leq 50\%$. L'inclusione dei pazienti con disfunzione sistolica "borderline", tuttavia, se da un lato aumenta la potenza e l'utilità clinica del programma di screening, dall'altro rende difficile la comparazione dei nostri risultati con quelli degli altri studi analoghi in cui generalmente il grado di disfunzione ventricolare considerato era più severo ed espresso con un valore di FE $\leq 40\%$. Nella nostra indagine una FE $\leq 40\%$, comunque, è stata riscontrata nel 12% dei soggetti della coorte, un dato comparabile a quello riscontrato nei soggetti ad alto rischio negli studi di comunità¹³. I nostri risultati, viceversa, differiscono da quelli degli altri studi condotti su differenti popolazioni di pazienti o in differenti ambiti clinici, come ad esempio lo studio di Galasko et al.³³ eseguito in una coorte di pazienti ad alto rischio più giovane (solo il 34% dei pazienti ad alto rischio aveva un'età >70 anni) in cui la prevalenza della DVSA (definita come FE $<45\%$) è risultata dell'8.5%, oppure lo studio Hedberg et al.²⁴ eseguito in una coorte di uomini anziani >75 anni di comunità con una minore prevalenza di fattori di rischio per SC ed in cui la prevalenza della DVSA (FE $<40\%$) è risultata pari al 6.9%.

Il "gold standard" per la diagnosi della DVSA è l'ecocardiogramma, indagine diagnostica spesso non facilmente disponibile in ambiti non cardiologici come la medicina generale nel territorio, i reparti internistici o geriatrici, in cui spesso vengono seguiti nel follow-up i pazienti ad alto rischio. La relativa non disponibilità dell'ecocardiogramma, oltre che il suo costo, sono le ragioni principali per la perplessità che hanno tradizionalmente suscitato tutte le proposte per lo screening della DVSA. Da questo punto di vista l'ECG ed i peptidi natriuretici possono rappresentare dei validi strumenti per superare tali difficoltà, sono infatti accessibili, di semplice esecuzione e meno costosi dell'ecocardiogramma. Nella nostra esperienza il valore predittivo negativo dell'ECG e del BNP sono risultati rispettivamente del 100% e 96%, pertanto tali esami possono essere considerati strumenti sensibili e accurati per selezionare i pazienti da avviare alla conferma ecocardiografica di DVSA.

Nella nostra serie di pazienti un tracciato elettrocardiografico privo di anomalie maggiori, facilmente riconoscibili anche dai non specialisti in cardiologia, come la presenza di una fibrillazione atriale, un disturbo completo della conduzione intraventricolare, un'onda Q patologica compatibile con pregressa necrosi miocardica, l'ipertrofia ventricolare sinistra e alterazioni ischemiche o da sovraccarico della ripolarizzazione,

escludevano virtualmente la DVSA. I nostri dati confermano l'elevato potere predittivo negativo, generalmente superiore al 90%, dell'ECG per l'esclusione di DVSA riportato da altri autori³⁴⁻³⁶ e confermano in tal modo che l'ECG, in considerazione della diffusa disponibilità e del suo basso costo, può costituire un efficace test di primo livello per escludere o posporre i pazienti da ulteriori indagini. L'ECG, comunque, presenta una bassa specificità ed un potere predittivo positivo non ottimale³³⁻³⁵ a causa di un'elevata frequenza di reperti falsi positivi presenti soprattutto nei pazienti con malattia cardiovascolare, soggetti in cui l'ECG è spesso alterato. Nella nostra serie la specificità e il potere predittivo positivo dell'ECG erano rispettivamente del 35% e 36%, di conseguenza una strategia di screening basata esclusivamente sull'ECG esibiva la minore accuratezza diagnostica (52%), valore decisamente inadeguato per l'utilizzo clinico. Un altro limite dell'uso dell'ECG come esclusivo strumento di screening per la DVSA è rappresentato dal fatto che alcune anomalie elettrocardiografiche, come ad esempio la presenza di una fibrillazione atriale permanente, un'onda Q patologica o un disturbo di conduzione ventricolare, usualmente non cambiano nel tempo e pertanto sono di scarso aiuto nella valutazione del follow-up della sottostante cardiopatia.

La concentrazione plasmatica di BNP, pur dimostrando un'ampia variabilità dei valori, era significativamente più elevata nei pazienti con DVSA (area sotto la curva 0.86 con il miglior rapporto sensibilità/1-specificità per predire la DVSA pari a 43 pg/ml) e tale risultato è in linea con quello riportato in altri studi eseguiti in gruppi di pazienti simili al nostro per età²⁴ o rischio per SC³⁷. Oltre alle differenze nella FE, la dispersione dei valori del BNP può essere dovuta a numerose altre condizioni presenti nei pazienti ad alto rischio per SC come l'età avanzata, l'ipertrofia ventricolare, il grado di disfunzione renale, la presenza di ischemia miocardica, il grado di obesità e la fibrillazione atriale. Rispetto all'ECG, il BNP ha manifestato una maggiore specificità, un più elevato potere predittivo positivo ed una migliore accuratezza diagnostica al prezzo di un'accettabile riduzione della sensibilità che ha determinato la mancata diagnosi di DVSA in 2 pazienti pari al 6% dell'intero gruppo con disfunzione ventricolare. È nostra opinione che tale risultato non riduca la potenziale utilità del BNP quale strumento di screening per la DVSA. Vi è infatti una crescente ed incontrovertibile evidenza che nei pazienti asintomatici i peptidi natriuretici sono dei potenti marcatori prognostici di futuri eventi cardiovascolari³⁸⁻⁴¹ soprattutto quando associati all'ECG⁴⁰. Pertanto, è ragionevole ipotizzare che un basso valore di BNP identifichi soggetti con DVSA a minor rischio di eventi³⁴⁻³⁶. Nella nostra esperienza una strategia di screening basata solo sul BNP è risultata in un risparmio nel range dei costi per esame attualmente sul mercato per effetto soprattutto della sostanziale riduzione del numero degli eco-

cardiogrammi finalizzati alla verifica della funzione sistolica ventricolare sinistra (da 122 a 69 esami: -44%).

Il modello di screening con miglior rapporto di costo-efficacia, tuttavia, è risultato quello basato sulla combinazione sequenziale dell'ECG, BNP ed ecocardiogramma usati in ordine gerarchico. Nella nostra coorte, infatti, tale modello di screening ha permesso di dimezzare il numero degli ecocardiogrammi (da 122 a 57: -53%) richiesti per diagnosticare oltre il 90% dei pazienti con DVSA. Il razionale del modello è basato sul fatto che l'ECG è il più semplice, economico e diffuso esame per cominciare lo screening in ambito della medicina generale ed il BNP, un semplice prelievo ematico facilmente interpretabile, è un valido secondo test per rinforzare il sospetto di DVSA. Usati in sequenza ciascun test potenzia l'altro e migliora il giudizio su come seguire il paziente nel follow-up.

Limiti dello studio e conclusioni

Il nostro studio pilota presenta alcune importanti limitazioni. In primo luogo la nostra è un'esperienza preliminare, prospettica eseguita su di un piccolo campione di pazienti con rischio per SC realmente elevato. Conseguentemente i nostri risultati non devono essere considerati conclusivi e dovrebbero essere confermati, soprattutto per le considerazioni di analisi dei costi diretti dell'algoritmo diagnostico, su coorti di pazienti più ampie. Inoltre, sebbene i pazienti siano stati arruolati consecutivamente, non possiamo escludere una "pre-selezione". La nostra coorte, infatti, è costituita da pazienti afferenti ad un ambulatorio specialistico e, pertanto, in senso stretto non sono da considerare "di comunità". La conferma dei risultati deve quindi essere effettuata su campioni di pazienti del territorio. Terzo, nella nostra serie di pazienti nessuno presentava una valvulopatia come eziologia predominante della DVSA. Anche se i peptidi natriuretici hanno un ruolo rilevante nei pazienti con malattia delle valvole cardiache⁴², è noto che in tale gruppo di pazienti una ridotta FE non è l'unico criterio per stratificare la severità di malattie valvolari come l'insufficienza mitralica e la stenosi aortica.

Nondimeno la nostra indagine offre utili informazioni sul ruolo che semplici test a costo contenuto come l'ECG e la misurazione del BNP possono svolgere nella diagnosi di una delle più rischiose e sotto-diagnosticate condizioni nei pazienti affetti da malattia cardiovascolare. Essa suggerisce una semplice ed economica strategia di monitoraggio dei pazienti ad alto rischio per SC che consente di ottimizzare l'allocatione delle risorse e coinvolgere attivamente nel processo di diagnosi e cura dei pazienti con DVSA figure mediche non confidenti con le tecniche ecocardiografiche. Comunque i nostri risultati, sebbene promettenti, devono essere considerati preliminari e richiedono una risposta definitiva, soprattutto in termini di costo-efficacia, mediante studi su campioni di pazienti più ampi ed afferenti negli ambulatori di medicina generale.

Riassunto

Razionale. I pazienti affetti da disfunzione sistolica ventricolare sinistra asintomatica (DVSA) hanno una minore speranza di vita ed un maggior rischio di sviluppare scompenso cardiaco (SC). Poiché terapie efficaci possono prevenire tale funesta evoluzione, è stata di recente sostenuta l'ipotesi di eseguire programmi di screening finalizzati alla diagnosi e trattamento precoce della DVSA. Sebbene l'ecocardiogramma rappresenti lo standard di riferimento per la diagnosi della DVSA, il suo utilizzo in programmi di screening per la valutazione seriata della funzione ventricolare è non realistico. La valutazione clinica del rischio di DVSA associato all'ECG e al dosaggio dei peptidi natriuretici può rappresentare una possibile strategia per selezionare i pazienti da avviare allo screening ecocardiografico. Nel presente lavoro prospettico abbiamo investigato la fattibilità ed efficacia di un programma di screening per la DVSA basato sull'uso sequenziale e gerarchico dell'ECG e del peptide natriuretico cerebrale ematico (BNP) nei pazienti ad alto rischio per SC.

Materiali e metodi. Pazienti con età ≥ 55 anni ed almeno due fattori di rischio per SC o con età ≥ 70 anni ed almeno un fattore di rischio per SC sono stati arruolati nello studio eseguendo in sequenza ECG, BNP ed ecocardiogramma. La DVSA è stata definita come una frazione di eiezione ventricolare sinistra $\leq 50\%$.

Risultati. Trentatre su 122 pazienti arruolati (27%) presentavano DVSA. Essi erano significativamente più anziani, presentavano più frequentemente una storia di esposizione a farmaci cardiotossici, avevano sovente blocco di branca all'ECG e valori di BNP più elevati. Nessun paziente ($n = 31$, 24%) con ECG privo di anomalie maggiori (fibrillazione atriale, ipertrofia ventricolare sinistra, alterazioni della ripolarizzazione da sovraccarico/ischemia, onda Q compatibile per pregressa necrosi, blocco di branca) aveva DVSA. Tra i 91 pazienti con ECG anormale, la DVSA era presente in 33 (36%). L'area sotto la curva ROC per diagnosticare la DVSA da parte del BNP è risultata pari a 0.86 (intervallo di confidenza 95% 0.79-0.94, $p < 0.0001$) ed un valore di BNP ≥ 43 pg/ml presentava una sensibilità del 94% e una specificità del 57%. Il programma di screening basato sull'uso in sequenza dell'ECG e del BNP identificava il 94% (31/33) dei pazienti con DVSA determinando una riduzione del 53% degli esami ecocardiografici e una sostanziale riduzione dei costi per caso di DVSA diagnosticato.

Conclusioni. La nostra esperienza conferma prospetticamente che l'ECG e il BNP possono essere validi strumenti per individuare la DVSA nei soggetti ad alto rischio. Un programma di screening, basato su tali test diagnostici semplici ed economici, è costo-efficace e può essere applicato per la prevenzione dello SC nei programmi di prevenzione primaria e secondaria nei pazienti ad alto rischio.

Parole chiave: Disfunzione sistolica; Peptidi natriuretici; Scompenso cardiaco; Screening.

Bibliografia

1. Kosiborod M, Lichtman JH, Heidenreich PA, et al. National trends in outcomes among elderly patients with heart failure. *Am J Med* 2006; 119: 616.e1-e7.
2. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure. The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2004; 25: 1614-9.
3. Berry C, Murdoch DR, McMurray JJ. Economics of chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001; 3: 283-91.
4. Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, Capewell S, McMurray JJ. More "malignant" than cancer? Five-year survival fol-

- lowing a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001; 3: 315-22.
- Hunt SA. 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 (Writing Committee to update the 2001 guidelines for the evaluation and management of heart failure). *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: e1-e82.
 - Heart Failure Society of America. Executive summary: HFSA 2006 comprehensive heart failure practice guideline. *J Card Fail* 2006; 12: 10-38.
 - Kannel WB, D'Agostino RB, Silbershatz H, Belanger AJ, Wilson PW, Levy D. Profile for estimating risk of heart failure. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1197-204.
 - He J, Ogden LG, Bazzano LA, Vupputuri S, Loria C, Whelton PK. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med* 2001; 161: 996-1002.
 - Chen YT, Vaccarino V, Williams CS, Butler J, Berkman LF, Krumholz HM. Risk factors for heart failure in the elderly: a prospective community-based study. *Am J Med* 1999; 106: 605-12.
 - Gottdiener JS, Arnold AM, Aurigemma GP, et al. Predictors of congestive heart failure in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1628-37.
 - Lewis EF, Moye LA, Rouleau JL, et al. Predictors of late development of heart failure in stable survivors of myocardial infarction: the CARE study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1446-53.
 - Wang TJ, Evans JC, Benjamin EJ, Levy D, LeRoy EC, Vasan RS. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. *Circulation* 2003; 108: 977-82.
 - Hobbs FD, Roalfe AK, Davis RC, Davies MK, Hare R; Midlands Research Practices Consortium (MidReC). Prognosis of all-cause heart failure and borderline left ventricular systolic dysfunction: 5-year mortality follow-up of the Echocardiographic Heart of England Screening Study (ECHOES). *Eur Heart J* 2007; 28: 1128-34.
 - Aronow WS, Ahn C, Kronzon I. Effect of beta blockers alone, of angiotensin-converting enzyme inhibitors alone, and of beta blockers plus angiotensin-converting enzyme inhibitors on new coronary events and on congestive heart failure in older persons with healed myocardial infarcts and asymptomatic left ventricular systolic dysfunction. *Am J Cardiol* 2001; 88: 1298-300.
 - 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.
 - Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992; 327: 669-77.
 - Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1670-6.
 - McMurray JV, McDonagh TA, Davie AP, Cleland JG, Francis CM, Morrison C. Should we screen for asymptomatic left ventricular dysfunction to prevent heart failure? *Eur Heart J* 1998; 19: 842-6.
 - Goldberg LR, Jessup M. Stage B heart failure: management of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction. *Circulation* 2006; 113: 2851-60.
 - Arnold JM, Howlett JG, Dorian P, et al. Canadian Cardiovascular Society Consensus Conference recommendations on heart failure update 2007: prevention, management during intercurrent illness or acute decompensation, and use of biomarkers. *Can J Cardiol* 2007; 23: 21-45.
 - Consensus Conference. Il percorso assistenziale del paziente con scompenso cardiaco. *G Ital Cardiol* 2006; 7: 383-432.
 - Vasan RS, Benjamin EJ, Larson MG, et al. Plasma natriuretic peptides for community screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction: the Framingham heart study. *JAMA* 2002; 288: 1252-9.
 - Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, et al. Congestive heart failure in the community: a study of all incident cases in Olmsted County, Minnesota, in 1991. *Circulation* 1998; 98: 2282-9.
 - Hedberg P, Lonnberg I, Jonason T, Nilsson G, Pehrsson K, Ringqvist I. Electrocardiogram and B-type natriuretic peptide as screening tools for left ventricular systolic dysfunction in a population-based sample of 75-year-old men and women. *Am Heart J* 2004; 148: 524-9.
 - Okin PM, Devereux RB, Nieminen MS, et al, for the LIFE Study Investigators. Electrocardiographic strain pattern and prediction of new-onset congestive heart failure in hypertensive patients: the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) study. *Circulation* 2006; 113: 67-73.
 - Schiller NB, Shah PM, Crawford M, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989; 2: 358-67.
 - Davis RC, Hobbs FDR, Kenkre JR, et al. Prevalence of left ventricular systolic dysfunction and heart failure in high risk patients: community based epidemiological study. *BMJ* 2002; 325: 1156-60.
 - Colucci WS, Koliaas TJ, Adams KF, et al. Metoprolol reverses left ventricular remodeling in patients with asymptomatic systolic dysfunction: the REversal of VEntricular Remodeling with Toprol-XL (REVERT) trial. *Circulation* 2007; 116: 49-56.
 - Fischer M, Baessler A, Holmer SR, et al. Epidemiology of left ventricular systolic dysfunction in the general population of Germany: results of an echocardiographic study of a large population-based sample. *Z Kardiol* 2003; 92: 294-302.
 - 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.
 - Heidenreich PA, Gubens MA, Fonarow GC, et al. Cost-effectiveness of screening with B-type natriuretic peptide to identify patients with reduced left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1019-26.
 - Schocken DD, Benjamin EJ, Fonarow GC, et al. Prevention of heart failure: a scientific statement from the American Heart Association Councils on Epidemiology and Prevention, Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, and High Blood Pressure Research; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2008; 117: 2544-65.
 - Galasko GI, Barnes SC, Collinson P, Lahiri A, Senior R. What is the most cost-effective strategy to screen for left ventricular systolic dysfunction: natriuretic peptides, the electrocardiogram, hand-held echocardiography, traditional echocardiography, or their combination? *Eur Heart J* 2006; 27: 193-200.
 - Davie AP, Francis CM, Love MP, et al. Value of the electro-

- cardiogram in identifying heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. *BMJ* 1996; 312: 222.
35. Christian TF, Miller TD, Chareonthitawee P, Hodge DO, O'Connor MK, Gibbons RJ. Prevalence of normal resting left ventricular function with normal rest electrocardiograms. *Am J Cardiol* 1997; 79: 1295-8.
 36. Mosterd A, de Bruijne 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.
 37. McDonagh TA, Robb SD, Murdoch DR, et al. Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction. *Lancet* 1998; 351: 9-13.
 38. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, et al. Plasma brain natriuretic peptide level as a biochemical marker of morbidity and mortality in patients with asymptomatic or minimally symptomatic left ventricular dysfunction. Comparison with plasma angiotensin II and endothelin-1. *Eur Heart J* 1999; 20: 1799-807.
 39. McDonagh TA, Cunningham AD, Morrison CE, et al. Left ventricular dysfunction, natriuretic peptides, and mortality in an urban population. *Heart* 2001; 86: 21-6.
 40. 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.
 41. Zethelius B, Berglund L, Sundström J, et al. Use of multiple biomarkers to improve the prediction of death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2107-16.
 42. Choure A, Tang WH, Mills RM. Natriuretic peptides in valvular heart diseases. *Heart Fail Clin* 2006; 2: 345-52.