

La terapia guidata dal BNP consente l'ottimizzazione del *timing* di dimissione e la stratificazione del rischio a medio termine nel paziente ricoverato per scompenso cardiaco

BNP-guided therapy optimizes the timing of discharge and the medium term risk stratification in patients admitted for congestive heart failure

Roberto Valle, Nadia Aspromonte¹, Emanuele Carbonieri², Giorgio De Michele, Giuseppe Di Tano³, Prospero Giovinazzo, Roberta Cioè, Tiziana Di Giacomo, Loredano Milani, Federica Noventa, Mario Chiatto⁴

ABSTRACT: *BNP-guided therapy optimizes the timing of discharge and the medium term risk stratification in patients admitted for congestive heart failure. R. Valle, N. Aspromonte, E. Carbonieri, G. De Michele, G. Di Tano, P. Giovinazzo, R. Cioè, T. Di Giacomo, L. Milani, F. Noventa, M. Chiatto.*

Background: Congestive heart failure (HF) is one of the most important cause of hospitalizations and is associated with high cost. Despite a consistent body of data demonstrating the benefits of drug therapy in HF, persistently high rates of readmission, especially within six months of discharge, continue to be documented. Neurohormonal activation characterizes the disease; plasma brain natriuretic peptide (BNP), is correlated with the severity of left ventricular dysfunction and relates to outcome.

Objective: The aim of the study was to evaluate if plasma levels of BNP would provide an index to guide drug treatment and to predict medium-term prognosis in HF patients (pts) after hospital discharge.

Methods and Results: We evaluated 200 consecutive pts (age 77±10 (35–96) years, 49% male versus 51% female) hospitalized for HF (DRG 127). Standard echocardiography was performed and left ventricular systolic/diastolic function was assessed; plasma BNP levels were measured with a rapid point-of-care assay (Triage BNP Test, Biosite Inc, San Diego, CA) on days 1 and after initial treatment. Using a cut-off of 240 pg/ml and/or changes in plasma BNP (days 2-3 after admission), 2 groups were identified: the low BNP group-responders (n= 68, BNP <240 pg/ml and/or ≥ 30% reduction) and the high BNP group-non responders (n = 132, BNP ≥ 240

pg/ml and/or < 30% reduction). The high BNP group showed a different pattern of clinical variables according to the severity of the disease New York Heart Association (NYHA) functional class, left ventricular ejection fraction, ischemic etiology and age. A sustained elevation of plasma BNP (> 240 pg/mL) indicated the presence of a clinical unstable condition requiring further intervention whereas pts with low BNP values were discharged after 24 hours. During a mean follow-up period of 3 months, there were 62 cardiac events, including 15 cardiac deaths, 22 readmissions for worsening heart failure and 25 clinical decompensation requiring diuretic treatment. The incidence of clinical events was significantly greater in pts with higher levels of BNP (admission and discharge) than in those with lower levels (42% vs. 10%) and plasma values > 500 pg/ml identified a subgroup at high risk of death.

Conclusions: The influence of BNP in the clinical course and prognosis of patients hospitalized for HF has not been studied. After initial treatment pts need to be risk stratified by means of the BNP test, to guide further management and to identify subjects with poor prognosis. An aggressive therapeutic and follow-up strategy may be justified for pts with high BNP levels and/or no changes after hospital admission for worsening HF.

The changes in plasma BNP level at discharge were significantly related to cardiac events.

Keywords: *brain natriuretic peptide, heart failure, prognosis.*

Monaldi Arch Chest Dis 2007; 68: 154-164.

Centro per lo scompenso cardiaco. Unità operativa complessa di Cardiologia, Ospedale civile, San Donà di Piave.

¹ Unità per lo scompenso cardiaco. Unità operativa complessa di Cardiologia, Ospedale Santo Spirito, Roma.

² Centro per lo scompenso cardiaco. Unità operativa autonoma di Cardiologia, Ospedale civile, San Bonifacio.

³ Unità operativa complessa, Azienda Ospedaliera Papardo, Messina.

⁴ Unità operativa complessa di Cardiologia, Azienda Ospedaliera di Cosenza.

Corresponding author: Dr. Roberto Valle; Calle della Madonna, 571; Rialto I-30125 S. Polo Venezia Italy; E-mail address: robertovalle@libero.it

Premesse

Sebbene i trials sullo scompenso cardiaco mostrino un graduale calo della mortalità post-dimissione [1], i dati provenienti dalle casistiche non selezionate rivelano che il 30-50% dei pazienti viene riammesso

in ospedale per scompenso entro sei mesi dalla dimissione ed un ulteriore 20% decede nello stesso intervallo di tempo [2, 3, 4, 7]. Nonostante la disponibilità e la "intensa" applicazione delle linee guida [5, 6] lo scompenso cardiaco è ancora una condizione morbosa cronica caratterizzata dall'alternarsi di pe-

riodi di stabilità e di instabilizzazione e da elevati costi di assistenza ospedaliera [2]. Tutte le strategie di intervento sanitario sono ormai principalmente finalizzate all'individuazione precoce di indicatori prognostici clinici e *strumentali* che consentano di diversificare l'intensità dei protocolli di *follow-up* dopo la dimissione e di massimizzare l'intervento sui pazienti ad alto rischio di eventi a breve-medio termine.

Recentemente i peptidi natriuretici (BNP e NT-proBNP) si sono resi disponibili come nuovo strumento di stratificazione prognostica per i pazienti con scompenso cardiaco in differenti ambiti clinici [8]. Le concentrazioni plasmatiche di BNP (e di NT-proBNP) aumentano in fase di instabilizzazione e si riducono dopo trattamento con i farmaci di provata efficacia nello scompenso cardiaco [9, 10, 11, 12] in relazione al miglioramento delle pressioni di riempimento [13, 14]. In realtà, in ambito strettamente clinico, le conoscenze sul valore predittivo delle modificazioni dei livelli plasmatici dei peptidi natriuretici nei pazienti scompensati dopo la dimissione, sia pur promettenti, sono limitate a due studi pilota [15, 16] e la possibilità di adottare una terapia intra-ospedaliera guidata dal valore del BNP non è ancora validata nonostante un singolo significativo contributo riportato in Letteratura [17], peraltro su base ambulatoriale.

Scopo del presente lavoro è dimostrare che le variazioni del BNP, dopo trattamento guidato dal valore del BNP stesso, durante il ricovero per scompenso cardiaco, consentono di ottimizzare il *timing* della dimissione e predicono il verificarsi degli eventi cardiovascolari nel trimestre successivo.

Materiali e metodi

Pazienti.

Sono stati valutati 200 soggetti consecutivi ricoverati, con diagnosi di scompenso acuto (DRG 127).

Per il reclutamento era necessario il simultaneo soddisfacimento dei seguenti criteri d'inclusione:

1. sintomi di scompenso (dispnea da sforzo, ortopnea, dispnea parossistica notturna, edemi declivi) compatibili con le classi NYHA III e IV [5].
2. evidenza di disfunzione sistolica e/o diastolica all'ecocardiogramma [18].
3. BNP "patologico" (> 80 pg/ml) [19].

Protocollo di studio

La gestione ed il *follow-up* dei pazienti prevedevano 2 fasi distinte:

1. In fase di ricovero:

- i pazienti sono stati trattati secondo i principi delle Linee Guida internazionali in materia [5, 6], con inserimento dei farmaci di provata efficacia [20-23], secondo protocolli già descritti cui si rimanda per i dettagli [24];
- la terapia diuretica è stata utilizzata con modalità "aggressiva" [25] ed ottimizzata mediante il monitoraggio dello stato di idratazione valutato con bioimpedenzometria [26].

2. In fase post-dimissione:

- tutti i pazienti venivano dimessi secondo le modalità usuali: quanti afferissero al Distretto Socio-Sanitario dell'Ospedale dello studio erano assegnati ad un protocollo ambu-

litoriale di *follow-up* cardiologico-infermieristico, secondo modalità consolidate [27].

- dopo 3 mesi dalla dimissione è stato annotato in tutti i pazienti il verificarsi dei seguenti eventi: decesso, riospedalizzazione per DRG 127, instabilizzazione di gravità tale da richiedere il trattamento con diuretico e.v. per evitare l'ospedalizzazione. Il verificarsi di questi eventi è stato accertato mediante controlli presso il Medico di medicina generale di riferimento, il Controllo di gestione, il Distretto di appartenenza ed i pazienti stessi mediante contatto telefonico.

BNP

Tutti i soggetti sono stati sottoposti a prelievo ematico per il dosaggio del BNP al momento dell'ingresso in reparto e secondo un diagramma di flusso rappresentato nella Figura 1.

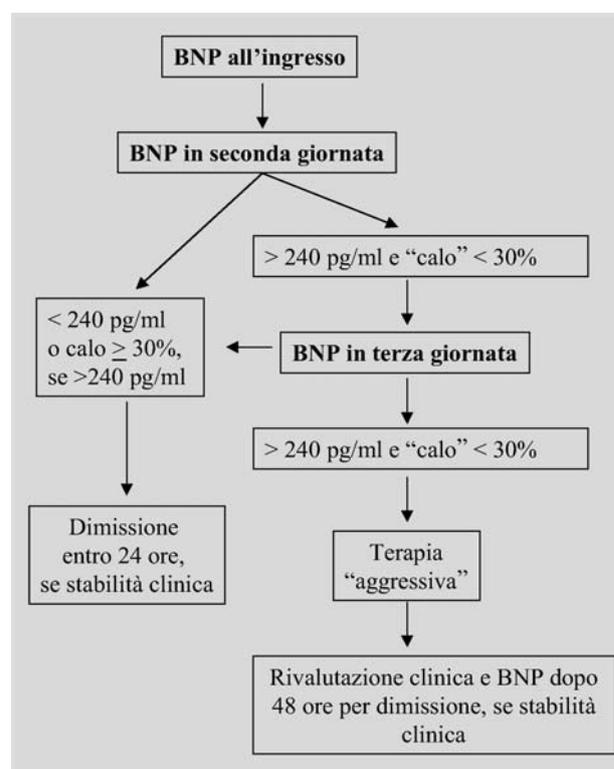


Figura 1. - Protocollo di studio.

Un valore soglia di BNP pari a 240 pg/ml [10] o un calo rispetto all'ingresso $\geq 30\%$ ottenuto in seconda o terza giornata di ricovero sono stati considerati per valutare la risposta al trattamento instaurato secondo le seguenti modalità:

1. un valore di BNP ≤ 240 pg/ml o un calo rispetto all'ingresso $\geq 30\%$ individuavano il paziente "responder" alla terapia che poteva essere dimesso entro 24 ore (quindi entro la quarta giornata), purché al calo del neuro-ormone corrispondesse un giudizio clinico-strumentale di stabilità. Questo veniva dato sul contemporaneo soddisfacimento di 6 criteri: 1) miglioramento soggettivo, sulla base della classe NYHA, con assenza di ortopnea; 2) $90 < \text{PAS} < 120$ mmHg; 3) frequenza cardiaca < 100 bpm; 4) saturimetria in aria ambiente $> 90\%$; 5) diuresi > 1000 ml /

- die; 6) normoidratazione o lieve disidratazione alla bioimpedenzometria.
2. un valore di BNP > 240 pg/ml in terza giornata, in assenza di un calo rispetto all'ingresso $\geq 30\%$, individuava invece il paziente "non responder" che veniva avviato ad un trattamento "massimale" ovvero:
 - aumento della terapia diuretica (fino a 500 mg/die di furosemide),
 - stretto controllo della pressione arteriosa (valori di sistolica *target* > 100 mmHg e di frequenza cardiaca < 90 bpm),
 - eventuale inserimento nello schema terapeutico di vasodilatatori e/o amine e.v.
 3. i "non-responders" venivano rivalutati dopo 48 ore e dimessi, in caso di miglioramento clinico, previa misurazione del BNP. In caso di condizioni cliniche ancora non soddisfacenti, il ciclo veniva ripetuto.

I campioni sono stati immediatamente analizzati con il metodo Triage BNP (Biosite Diagnostics, La Jolla, CA, USA). Si tratta di un metodo ad immuno-fluorescenza, che può essere effettuato su sangue intero, richiede un volume di plasma di 250 μ L, con limite inferiore di detezione di 10 pg/ml. Il dosaggio è completo in 15 minuti ed il costo indicativo è di 28 Euro per singola determinazione [28].

Ecocardiografia

I test ecocardiografici sono stati effettuati all'ingresso in reparto, con un apparecchio Vingmed System Five. Tutti gli ecocardiogrammi sono stati eseguiti all'oscuro del valore di BNP. La disfunzione sistolica ventricolare sinistra è stata definita come una frazione d'eiezione (FE) < 45%; mentre per la diagnosi di disfunzione diastolica era necessaria la presenza di uno dei seguenti *patterns*: 1) alterato rilasciamento con *pattern* normale. ($E/A < 1$ e tempo di decelerazione (DT) > 140 msec nei soggetti < 55 anni oppure $E/A < 0.8$ e tempo di decelerazione > 140 msec nei soggetti > 55 anni); 2) pseudonormale ($1 < E/A < 2$ e DT > 140 msec; onda diastolica al doppler delle vene polmonari superiore alla sistolica per la differenziazione dal *pattern* normale); 3) restrittivo ($E/A > 2$ e DT ≤ 140 msec) [29, 30]. La presenza di uno di questi *patterns* in presenza di una FE normale (>45%) è stata definita come disfunzione diastolica isolata. Nei pazienti affetti da fibrillazione atriale al momento dell'ecocardiogramma la funzione diastolica era classificata come: 1) *pattern* restrittivo (DT ≤ 140 msec) o 2) indeterminata (DT > 140 msec). I pazienti sono anche stati classificati per: 1) dilatazione atriale sx (diametro antero-posteriore > 40 mm) e dilatazione ventricolare sinistra (diametro telediastolico ≥ 57 mm) [31].

Bioimpedenzometria

L'analisi della distribuzione dei fluidi corporei è stata effettuata con analizzatore di impedenza, modello BIA 101 (Akern, Pontassieve, Firenze) e *software* Bodygram 1.2. Il referto del *software* medesimo è stato categorizzato mediante nomogramma dedicato BiaVector [26], in 7 classi: normoidratato, oppure iperidratato o disidratato, queste due ultime con gradazione in 3 punti (lievemente, moderatamente e gravemente).

Analisi dei costi

L'analisi ha considerato i costi sanitari ospedalieri ed extra-ospedalieri [32]. L'assorbimento di risorse ospedaliere è stato valutato sulla base delle giornate di degenza, che i modelli disegnati per la determinazione dei costi [33, 34] hanno dimostrato esserne uno dei più stretti indicatori. Il valore di queste nella tipologia "internistica" è stato calcolato utilizzando una recente stima della Letteratura [35]. I costi extra-ospedalieri analizzati sono stati limitati a: a) visite specialistiche cardiologiche e b) terapia farmacologia, in considerazione del fatto che le visite dei medici di Medicina Generale, gli esami laboratoristici e di diagnostica strumentale, sono stati dimostrati trascurabili nel computo totale, da precedenti lavori [24]. Al fine di ottenere una comparazione omogenea, quali indicatori di spesa per le visite cardiologiche e le bioimpedenzometrie, sono state utilizzate le tariffe del Ministero della Sanità [36]. Lo studio è stato disegnato in accordo con le linee guida per la conduzione degli studi di economia sanitaria [37], in un'ottica di minimizzazione dei costi, piuttosto che di costo / efficacia [32].

Analisi statistica

I dati sono espressi come media \pm deviazione standard. Un valore di $p < 0.05$ è stato considerato significativo. Per il confronto tra campioni distribuiti in maniera non normale abbiamo usato l'U-test di Mann-Whitney mentre l'associazione tra variabili è stata verificata con il test esatto di Fisher. In considerazione della modesta numerosità della popolazione reclutata e del basso tasso di eventi attesi nella *follow-up* abbiamo scelto un *endpoint* combinato, costituito da morte + riospedalizzazione per DRG 127 + instabilizzazione come precedentemente definita. Per valutare le correlazioni tra i valori di BNP e l'*endpoint* combinato siamo ricorsi alla regressione logistica unariata. Una curva ROC (receiver-operated curve) è stata calcolata per testare se i valori di BNP alla dimissione possano essere utilizzati per individuare i pazienti che andranno incontro ad un evento nel trimestre post-dimissione.

Risultati

Caratteristiche basali della popolazione

La Tabella 1 riassume le caratteristiche basali della popolazione studiata. Si tratta di pazienti di età avanzata (77 ± 10 anni), equamente distribuiti per genere ed affetti da numerose comorbilità cardiovascolari, in particolare sono presenti in un'elevata percentuale di soggetti fibrillazione atriale ed insufficienza renale. Tale distribuzione risulta sovrapponibile ai dati epidemiologici riferiti alla popolazione generale italiana ospedalizzata per scompenso cardiaco [4], come pure l'etiologia [4], con maggior prevalenza di pazienti affetti da cardiopatia ischemica (40%), rispetto alla causa ipertensiva (21%) o valvolare (19%). Anche la percentuale di scompenso diastolico sul totale dei casi (FE $\geq 45\%$) rispecchiava quanto atteso [38] per una popolazione anziana ovvero i soggetti con funzione sistolica conservata rappresentavano il 53% del totale, mentre il 25% dell'intero campione presentava un *pattern* trans-mitralico restrittivo. La prescrizione di farma-

Tabella 1. - Caratteristiche clinico-demografiche dei 200 pazienti studiati, nel loro complesso ed in relazione alla modalità di dimissione

Parametro	Tutti n = 200	Responders n = 68	P	Non responders n = 132
Età (anni)	77±10 (35-96)	75±9	<0,05*	78±9
Sesso (M/F) (%)	49/51	46/54	n.s.#	50/50
Classe funzionale all'ingresso (NYHA)	3,6±0,5 (3-4)	3,5±0,5	<0,05*	3,7±0,5
Classe funzionale alla dimissione (NYHA)	2,3±0,8 (1-4)	2,0±0,8	<0,001*	2,5±0,7
Parametri ecocardiografici				
– dilatazione ventricolare sx (DTD ≥ 57 mm) (%)	44	41	n.s.#	45
– dilatazione atriale sx (diametro AP > 40 mm) (%)	88	87	n.s.#	88
– frazione d'eiezione (%)	48±16 (15-70)	50±16	n.s.*	46±16
– frazione d'eiezione > 45% (%)	53	59	n.s.#	50
– pattern diastolico restrittivo	25	13	<0,01#	32
BNP all'ingresso (pg/ml)	730±578 (130-3970)	531±444	<0,001*	833±613
BNP alla dimissione (pg/ml)	433±616 (18-5000)	190±185	<0,001*	559±716
Etiologia dello scompenso (%)				
– cardiopatia ischemica	40	29	<0,05#	45
– cardiopatia ipertensiva	21	21	n.s.#	21
– idiopatica o ignota	18	29	<0,01#	12
– valvolare	19	18	n.s.#	19
– altro	3	2	n.s.#	3
Parametri bioumorali				
– creatininemia alla dimissione (mg/dl)	1,5±0,9 (0,6-7,2)	1,4±0,8	n.s.*	1,5±1,0
– urea alla dimissione (mg/dl)	70±44 (14-296)	64±46	<0,05*	73±43
– sodiemia alla dimissione (mEq/l)	140±4 (125-151)	140±4	n.s.*	140±3
Progressa diagnosi di scompenso (%)	37	29	n.s.#	41
Comorbidità (%)				
– fibrillazione atriale	40	43	n.s.#	38
– insufficienza renale (creatinina > 2 mg/dl)	16	13	n.s.#	17
– blocco di branca sx all'ECG	16	17	n.s.#	16
Terapia in atto all'ingresso / dimissione (%)				
– ACE-inibitori	66/81	52/77	<0,01/n.s.#	73/83
– sartani	11/11	18/21	<0,01/<0,01#	7/6
– beta-bloccanti	60/79	56/81	n.s./n.s.#	62/77
– spironolattone	42/64	37/58	n.s./n.s.#	42/67
– digitale	45/58	47/62	n.s./n.s.#	43/55
Eventi nel follow up (%)				
– decessi	7,5	2,9	n.s.#	9,8
– riammissioni per DRG 127	11,0	2,9	<0,01#	15,2
– instabilizzazioni (vedi testo)	12,5	4,4	<0,05#	16,7
– totali	31,0	10,2	<0,001#	41,7
Degenza media (giorni)	6,2±4,5 (2-36)	3,2±0,7	<0,001*	7,7±4,9
Assegnazione a follow-up cardiologico (%)	47	52	n.s.#	45

I valori sono espressi come media ± deviazione standard (min.-max.), ove non altrimenti specificato. I confronti si riferiscono a "Responders" vs "Non responders". * U-test di Mann-Whitney; # test esatto di Fisher.

ci di provata efficacia era alta in relazione al fatto che si trattava di una popolazione che in larga parte aveva già avuto contatto con l'ospedale: il 37% era stato precedentemente riconosciuto affetto da scompenso cardiaco durante una visita cardiologica e/o un ricovero per DRG 127 (Tabella I). Sessantotto pazienti presentavano un BNP ≤ 240 o un calo di questo ≥ 30% pg/ml al controllo della seconda o terza giornata e sono stati quindi dimessi, secondo protocollo, entro 24 ore (quindi entro la quarta giornata di degenza), mentre altri quattordici sono stati deospedalizzati entro lo stesso termine, benché considerati "non responder", per motivi vari (autodimissione, affidamento all'Assistenza domiciliare infermieristica, ecc). Ai fini delle successive analisi questi ultimi pazienti sono stati considerati "non responder". I rimanenti 118 pazienti dimessi su giudizio clinico, dopo revisione diagnostico-terapeutica, han-

no invece presentato una degenza media di 7,7±4,9 giorni [5-36]. I "responders" differivano dai "non responders" per età minore, classe funzionale meno compromessa, minore frequenza di pattern trans-mitralico restrittivo, etiologia ischemica, prescrizione di ACE-inibitori all'ingresso ed incidenza di eventi cardiovascolari, nonché maggiore frequenza di etiologia ignota e prescrizione di sartani, oltre che minori valori di urea e BNP sia all'ingresso, che alla dimissione e degenza più breve (Tabella 1).

Caratteristiche alla dimissione

La massima parte dei pazienti è stata dimessa migliorata soggettivamente, in base alla classe funzionale (NYHA I-II nel 63% dei casi), con una riduzione di 1,3±0,7 rispetto l'ingresso (da 3,6±0,5 a 2,3±0,7; test di Wilcoxon, Z = -12, p<0,001). Analogamente il BNP si è ridotto marcatamente in tutta

la popolazione esaminata (-297 ± 454 pg/ml) passando da 730 ± 578 a 433 ± 616 (test di Wilcoxon, $Z = -10$, $p < 0,001$). La creatinina alla dimissione era superiore a 2 mg/dl nel 16% dei pazienti. La degenza media è stata di $6,2 \pm 4,5$ giorni (range 2-36). La metà dei pazienti è stata allocata ad un *follow-up* attivo alla dimissione, con visite cardiologiche e/o infermieristiche, ambulatoriali e/o domiciliari. La prescrizione dei farmaci di provata efficacia alla dimissione è risultata molto elevata, superiore a quanto riportato in Letteratura per i pazienti dimessi dalle Cardiologie [4], in particolare per i beta-bloccanti, assegnati al 79% dei pazienti, ma già presenti in larga parte in terapia, in relazione al fatto che si trattava di una popolazione con marcata prevalenza di malattie cardiovascolari (40% di cardiopatia ischemica) e con un precedente contatto con il locale Centro per lo scompenso cardiaco nel 37% dei casi (Tabella 1).

Eventi clinici totali

Durante il trimestre di *follow-up* sono stati osservati 15 decessi (7.5%), 22 riammissioni in ospedale per scompenso cardiaco (11%) e 25 instabilizzazioni (12,5%). Ad una analisi comparativa i pazienti con eventi differivano dai rimanenti per età più avanzata, più alto valore di BNP all'ingresso ed alla dimissione e minore variazione assoluta e percentuale tra i valori all'ingresso e alla dimissione, nonché urea più elevata alla dimissione, classe

NYHA peggiore e (pur ai limiti della significatività) anche per durata della degenza più prolungata (Tabella 2). Tra le variabili considerate tuttavia la superiorità del BNP come indice prognostico è testimoniata dall'analisi di regressione logistica che individua nei valori del neuro-ormone alla dimissione il più forte predittore di eventi (Tabella 3).

BNP ed eventi clinici

I valori ematici del BNP misurati all'ingresso, alla dimissione e la variazione intra-ricovero espressa dalla differenza dei due valori risultavano correlati con gli eventi clinici (Tabelle 2, 3 e 4). Nei pazienti senza eventi i valori di BNP sia basali che alla dimissione risultavano significativamente più bassi rispetto ai pazienti che avevano sperimentato almeno un evento (Tabella 2 e Figura 2). Le modificazioni del BNP e quelle della classe NYHA risultavano, come previsto, strettamente correlate ($\text{Rho di Spearman} = 0,4$; $p < 0,001$) e di conseguenza una associazione negativa esisteva anche tra le modificazioni della classe NYHA e gli eventi clinici (Tabella 2). Tuttavia una riduzione significativa della classe NYHA si verificava anche nei pazienti che sarebbero stati successivamente colpiti da un evento (da $3,8 \pm 0,5$ a $2,8 \pm 0,7$ (Wilcoxon test, $Z = -6,7$, $p < 0,001$, $n = 62$) rendendoli indistinguibili da quanti ne sarebbero stati esenti. Un comportamento analogo veniva osservato anche per il BNP che diminuiva significativamente in valore assoluto anche nei

Tabella 2. - Caratteristiche dei pazienti in relazione al verificarsi di un evento nel follow-up

Variabile	Non eventi (n = 138)	Eventi (n = 62)	Z/ χ^2	p
Età (anni)	76 \pm 10	80 \pm 9	-2,8	< 0,01*
Sesso F/M	49/51	57/43	0,9	n.s.#
Dilatazione ventricolare sx (%)	42	48	0,7	n.s.#
Frazione di eiezione (%)	49 \pm 15	45 \pm 16	-1,6	n.s.*
Funzione sistolica conservata (%)	57	43	3,2	n.s.#
Pattern restrittivo (%)	17	45	18,3	<0,001#
BNP all'ingresso (pg/ml)	557 \pm 380	1116 \pm 740	-6,1	< 0,001*
BNP alla dimissione (pg/ml)	214 \pm 208	921 \pm 889	-9,7	< 0,001*
Variazione di BNP (pg/ml)	-343 \pm 348	-195 \pm 621	-2,9	< 0,01*
Variazione di BNP (%)	-57 \pm 33	-15 \pm 40	-7,4	< 0,001*
BNP alla dimissione <250 pg/ml (%)	70	5	73,3	0,001#
Urea (mg/dl)	61 \pm 36	89 \pm 53	-4,6	<0,001*
Creatinina (mg/dl)	1,4 \pm 0,8	1,7 \pm 1,1	-3,2	n.s.*
Natriemia (mEq/l)	140 \pm 4	140 \pm 3	-0,1	n.s.*
NYHA all'ingresso	3,6 \pm 0,5	3,8 \pm 0,5	-2,6	<0,05*
NYHA alla dimissione	2,1 \pm 0,7	2,8 \pm 0,7	-6,6	< 0,001*
Variazione di classe NYHA	-1,5 \pm 0,6	-1,0 \pm 0,6	-5,7	< 0,001*
Durata della degenza (giorni)	5,5 \pm 3,5	7,5 \pm 6,1	-2,2	<0,05*
Fibrillazione atriale (%)	43	32	1,6	n.s.#
Insufficienza renale (%)	12	23	3,4	n.s.#
Blocco di branca sx all'ECG (%)	18	11	1,2	n.s.#
Etiologia ischemica (%)	42	36	0,8	n.s.#
Etiologia ipertensiva (%)	21	21	1,0	n.s.#
Etiologia valvolare (%)	15	26	3,2	n.s.#
Etiologia sconosciuta (%)	19	16	0,2	n.s.#
ACE-inibitori all'ingresso/dimissione (%)	61/80	76/81	4,2/1,0	=0,05#/n.s.#
AT2 antagonisti all'ingresso/dimissione (%)	11/12	10/8	0,1/0,8	n.s.#/n.s.#
Beta-bloccanti all'ingresso/dimissione (%)	62/81	55/73	1,0/1,9	n.s.#/n.s.#
Digossina all'ingresso/dimissione (%)	45/47	44/58	0,3/0,1	n.s.#/n.s.#
Spironolattone all'ingresso/dimissione (%)	38/62	45/69	3,4/0,9	n.s.#/n.s.#
Pregressa diagnosi di scompenso (%)	31	50	6,5	<0,05#

*Mann-Whitney U-test; # Fisher's exact test.

Tabella 3. - Predittori di eventi alla regressione logistica univariata

Variabile	Beta	t	Sign.
BNP alla dimissione	0,390	4,963	0,000
Classe NYHA alla dimissione	0,287	4,138	0,000
Pattern restrittivo all'ecografia	0,164	2,767	0,006
Urea	0,159	2,732	0,007
Presenza di ACE inibitore pre-ricovero	0,067	1,182	0,239
Classe NYHA all'ingresso	-0,078	-1,166	0,245
Pregressa diagnosi di scompenso	0,048	0,837	0,403
Durata della degenza	0,045	0,800	0,425
Età	0,042	0,740	0,460
BNP all'ingresso	-0,025	-0,299	0,766

il 3% ha sperimentato un evento (Tabella 4 e Figura 3), mentre il riferimento adottato per la dimissione precoce (BNP ≤ 240 o riduzione del valore ematico del BNP intra-ricovero $\geq 30\%$) era associato ad una percentuale moderatamente superiore (10%) di eventi sfavorevoli, ma comunque di gran lunga minore di quanto osservato nei "non responders" (Tabella 1). Al contrario, nel gruppo di pazienti con eventi, la probabilità di incorrere nell'endpoint combinato nel follow-up era strettamente correlata al valore assoluto del BNP alla dimissione: l'87% dei soggetti con una concentrazione plasmatica superiore a 500 pg/ml (pari al 22% del campione totale) sarebbero stati colpiti da un evento, mentre un valore di taglio di 250 pg/ml (presente nel 50% del campione) si associava ad un tasso di eventi del 59% (Tabella 4). Per la prognosi *quoad vitam* in particolare il dosaggio del BNP risultava un ottimo indicatore in quanto i pazienti con valore di BNP alla dimissione superiore a 500 pg/ml avrebbero successivamente presentato una mortalità del 24,4% a 3 mesi contro il 7,5% del campione complessivo.

Tabella 4. - Associazione tra valore del BNP alla dimissione ed eventi clinici

BNP alla dimissione	Eventi		χ^2	p
	No (n = 138)	Sì (n = 62)		
≤ 250 pg/ml (n. (%))	97 (70)	3 (5)	73,3	<0,001
> 250 pg/ml (n. (%))	41 (30)	59 (95)		
≤ 500 pg/ml (n. (%))	132 (96)	23 (37)	84,1	<0,001
> 500 pg/ml (n. (%))	6 (4)	39 (63)		
≤ 750 pg/ml (n. (%))	134 (97)	37 (60)	48,3	<0,001
> 750 pg/ml (n. (%))	4 (3)	25 (40)		
≤ 250 pg/ml o calo $\geq 30\%$ (n. (%))	128 (93)	28 (45)	56,5	<0,001
> 250 pg/ml e calo < 30% (n. (%))	10 (7)	34 (55)		

Test esatto di Fisher.

Analisi ROC

La capacità del valore del BNP alla dimissione di discriminare i pazienti con eventi da quelli esenti sono illustrate dalla curva ROC in Figura 4. Il valore di 0,93 dell'area sotto la curva indica un soddisfacente potere discriminante (limiti di confidenza 0,90-0,97). Sono proposti alcuni valori di taglio già discussi nel testo precedente. Un valore di BNP alla dimissione di 250 pg/ml sembra il migliore compromesso per una stratificazione del rischio alla dimissione, indipendentemente dalla durata della degenza, esprimendo verosimilmente l'ottenimento del compenso emodinamico.

Anche nell'analisi per sottogruppi il BNP alla dimissione mostra un discreto potere discriminante nell'identificare i pazienti che assommano in sé una disfunzione sistolica ed un pattern diastolico restrittivo, noti per essere gravati da una prognosi povera a breve termine [39]. Nella nostra popolazione 14 pazienti su 23 (61%) con disfunzione sistolica e pattern trans-mitralico restrittivo hanno presentato un evento nel trimestre di follow-up.

I valori medi di BNP alla dimissione in questi pazienti erano pari a 803 ± 603 pg/ml rispetto ai 385 ± 603 pg/ml della restante popolazione in esame (Mann-Whitney U-test, $Z = -4,4$, $p < 0,001$). Un valore di BNP alla dimissione ≥ 300 pg/ml ha una sensibilità del 80% ed una specificità del 60% nell'individuare questi soggetti ad alto rischio e la curva ROC (non illustrata) ha mostrato un'area sottesa di 0,78 (limiti di confidenza 0,70-0,86).

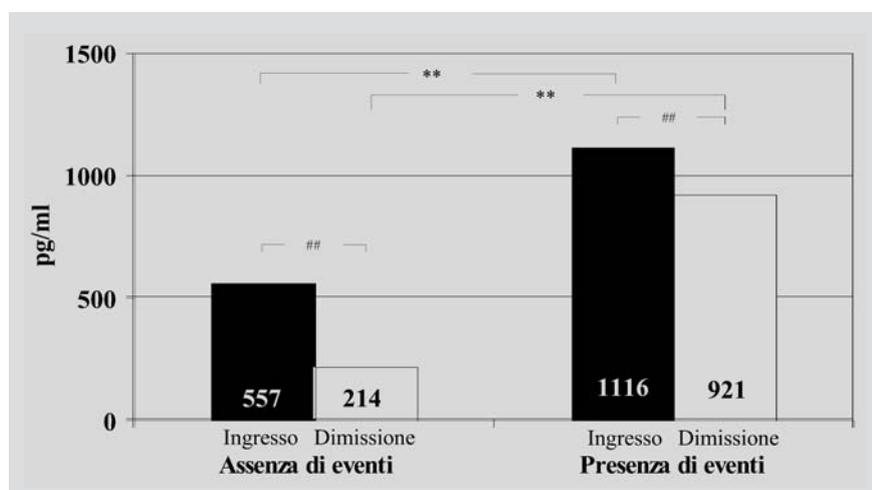


Figura 2. - Modificazioni intra-ricovero del BNP nel campione in studio, in relazione agli eventi clinici verificatisi nel follow-up. ** $p < 0,01$ al Test U di Mann-Whitney; ## $p < 0,01$ al Test di Wilcoxon.

soggetti con successivo evento nel follow-up (da 1116 ± 740 a 921 ± 889 ; Wilcoxon test, $Z = -3,4$, $p < 0,01$, $n = 62$), come effetto dell'intervento terapeutico. A differenza della classificazione funzionale l'utilizzazione di differenti valori di taglio del neuro-ormone alla dimissione ha consentito di stratificare i pazienti a basso rischio: tra i soggetti con un valore di BNP ≤ 250 pg/ml alla dimissione (50% del campione totale) solo

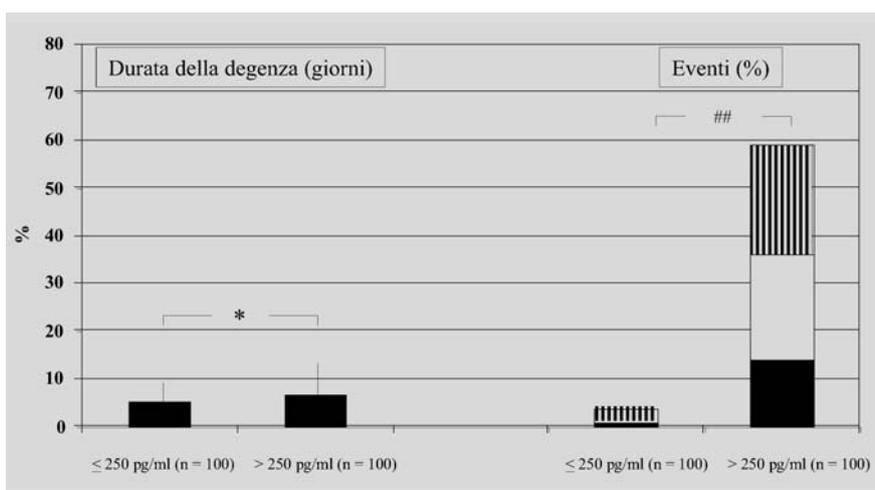


Figura 3. - Durata della degenza ed eventi clinici nel trimestre di follow-up in relazione all'ottenimento di un valore di BNP < 250 pg/ml alla dimissione (■ decessi; □ ricoveri per DRG 127; ▨ instabilizzazioni). * p<0,05 al Test U di Mann-Whitney; ## p<0,01 al Test esatto di Fisher.

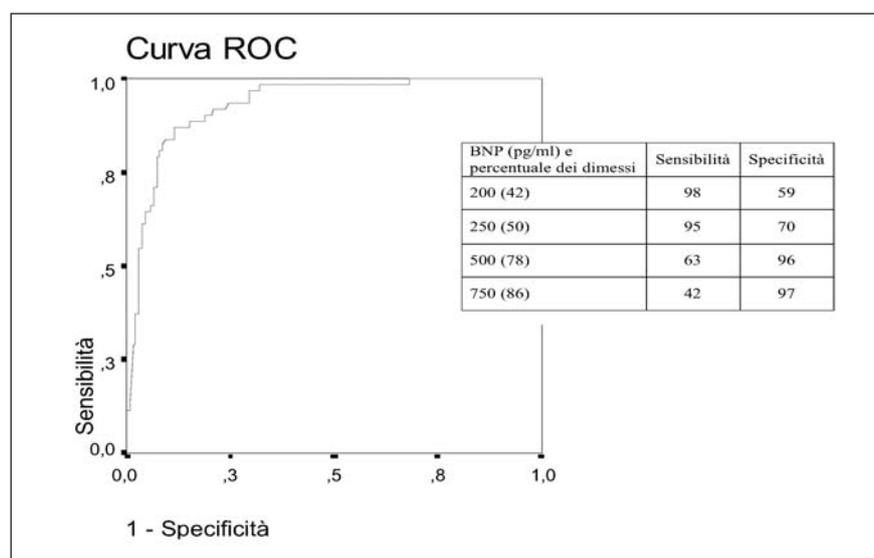


Figura 4. - Curva ROC (receiver operating curve) nei pazienti dello studio sul confronto della sensibilità / specificità dei valori di BNP alla dimissione coll'endpoint combinato. L'AUC (area under the curve) è 0,93, i limiti di confidenza 0,90-0,97. Sensibilità e specificità per diversi valori di taglio proposti sono indicati nella tabella inclusa.

Efficienza gestionale

La spesa sanitaria relativa al periodo di studio (ricovero basale e trimestre di *follow-up*) è stata drasticamente diversa in relazione alla precocità della dimissione, risultando un rapporto 2:1 tra “*non responders*” e “*responders*”: rispettivamente 2.244 vs 1.015 Euro per paziente, con una differenza di 1.229 Euro. Quest'ultima va ricondotta alla minore entità sia della spesa relativa all'ospedalizzazione basale, che di quella post-dimissione, conseguente alla maggiore riammissione in ospedale per DRG 127 nei “*non responders*” (Tabella 5).

Discussione

Problematiche legate alla stratificazione del rischio post-dimissione del paziente scompensato

Lo scompenso cardiaco è una condizione morbosa cronica caratterizzata dall'alternarsi di periodi di stabilità e di instabilizzazione [2], classificata come prima causa di ospedalizzazione soprattutto nella popolazione anziana [2, 40, 41]. Nonostante le significative conquiste in campo terapeutico i risultati a breve termine per i pazienti ricoverati in ospedale per scompenso acuto sono rimasti pressoché invariati nelle ultime decadi: la mortalità ospedaliera è ancora elevata e la maggioranza degli eventi maggiori, in particolare la riospedalizzazione, si

Tabella 5. - Ospedalizzazioni, riammissioni e spesa sanitaria (Euro) nel campione in studio, nel suo complesso ed in relazione alle modalità di dimissione.

	Costo un.	Responders (n=62)		Non responders (n=138)			Tutti (n=200)			
		Num	Costo tot.	Costo paz.	Num	Costo tot.	Costo paz.	Num.	Costo tot.	Costo paz.
Costi ospedalieri										
Degenza basale			52.978	854	292.625	2.120		345.602	1.728	
Giornate di degenza	225	198	44.550	719	1063	239.175	1.733	1261	283.725	1.419
BNP	28	144	4.032	65	427	11.956	87	571	15.988	80
Bioimpedenziometria	9	144	1.246	20	427	3.694	27	571	4.939	25
Riammissioni										
Giornate di degenza	225	2	3.150	51	21	37.800	274	23	40.950	205
Costi extra-ospedalieri										
Terapia farmacologica			9.926	160	16.991	123		26.917	135	
Visite cardiologiche	30	70	2.100	34	127	3.810	28	197	5.910	30
Spesa sanitaria totale			62.904	1.015	309.616	2.244		372.519	1.863	

concentra nella fase vulnerabile post-dimissione ovvero nei 6 mesi successivi al primo ricovero [2, 4, 42, 43].

A fronte di questo scenario preoccupante non sono disponibili indici pratici e facilmente utilizzabili in grado di identificare i pazienti che andranno incontro ad un evento dopo un evento legato all'instabilizzazione. In generale infatti la dimissione è ancora basata su un giudizio prevalentemente clinico, sia pur surrogato dagli indici strumentali, mentre gli schemi decisionali organici recentemente proposti, pur promettenti [44], mancano ancora di qualsiasi validazione.

L'impossibilità di identificare alla dimissione i pazienti che andranno incontro ad un evento, rappresenta un problema anche dal punto di vista della programmazione sanitaria, rendendo impossibile un'efficiente allocazione delle risorse, differenziando l'intensità (e la relativa spesa sanitaria) dei programmi di *follow-up* post-dimissione in relazione alla morbilità attesa.

Il BNP come guida alla terapia ed indice prognostico a medio termine

Numerosi parametri bioumorali (norepinefrina, renina, endotelina-1) sono stati proposti come indici prognostici per lo scompenso cardiaco [45-48], tuttavia la loro validità è stata marcatamente influenzata da difficoltà di carattere tecnico come la conservazione dei campioni di sangue o la sovrapposizione tra valori normali e patologici. Queste problematiche risultano entrambe superate dal dosaggio ematico del BNP [49, 40], che assomma anche il vantaggio di test *bed-side* rapido, prontamente disponibile e quindi particolarmente utile negli snodi decisionali.

Ai fini strettamente clinici, la possibilità di monitorare l'entità e la rapidità delle modificazioni del BNP durante la degenza (media 6 giorni nel nostro studio), accrescono la già segnalata [17] utilità del BNP come "guida" alla terapia confermando le osservazioni di Cheng *e coll.* [15] e di altri Autori [51, 42] sulla "rapidità di intervento" del BNP come ormone di emergenza in caso di sovraccarico della volemia e/o delle pressioni di riempimento e sulla normalizzazione dei suoi valori plasmatici in risposta al trattamento farmacologico [9, 11, 12, 15, 17, 43]. Anche per i dati relativi al *follow-up* c'è una sostanziale concordanza con i lavori di O' Brien (sul NT-proBNP) *e coll.* [16] e soprattutto di Cheng *e coll.* [15] sul ruolo del BNP come indice prognostico post-dimissione. Ne scaturisce l'indicazione che i pazienti con BNP "basso" (< 250 pg/ml) alla dimissione potrebbero essere considerati a bassissimo rischio di eventi (< 5% a 3 mesi) e quindi avviati ad un *follow-up* "leggero" condotto con i protocolli "telefonici" o affidato al medico di medicina generale referente. Al contrario i pazienti con BNP alla dimissione > 500 pg/ml e/o aumentato rispetto all'ingresso dovrebbero essere considerati ad alto rischio (> 80% di eventi a 3 mesi) e quindi indirizzati ad un *follow-up* "aggressivo", dedicato. Tra questi due valori di taglio si individua una "zona grigia" che rappresenta il 22,5% dei dimessi con tasso di eventi moderato (29%) probabilmente adatto ad una gestione tradizionale basata su protocolli

ambulatoriali efficaci nella riduzione delle riammissioni per DRG 127 [27, 44, 45]. Questa schematizzazione candida il BNP (sempre subordinato e mai sostituito al giudizio clinico [56]) a strumento di monitoraggio dell'efficacia della terapia e consente di differenziare l'approccio al paziente dimesso dopo un ricovero per scompenso cardiaco, riservando i protocolli a più alto assorbimento di risorse ai pazienti ad alto rischio.

Efficienza gestionale e note di programmazione sanitaria

La coartazione progressiva delle risorse allocate al *budget* sanitario nazionale rende stringente la necessità di strategie concepite e disegnate in una logica di minimizzazione dei costi [32], tenendo cioè costante l'efficacia clinica e riducendo la spesa, piuttosto che mirare semplicemente al miglioramento del rapporto spesa / efficacia, come avviene negli studi di costo-efficacia appunto. L'analisi della spesa sanitaria mostra come sia, non solo sicuro, ma anche conveniente deospedalizzare in terza-quarta giornata i pazienti ricoverati per scompenso cardiaco, che mostrino la stabilizzazione clinica e il calo dei valori di BNP al di sotto dei 250 pg/ml. L'allocazione dei pazienti a dimissioni differenziate, in relazione alle modificazioni del BNP, consente una riduzione della degenza media e quindi un risparmio rilevante, che compensa ampiamente il *surplus* di spesa (105 Euro per paziente) indotto dalle voci introdotte *ex-novo* dal protocollo di studio, quali il dosaggio del BNP e la bioimpedenzometria (Tabella 5). Il disegno retrospettivo dello studio impedisce di stabilire un nesso causale tra la gestione BNP-guidata ed il basso tasso di riammissioni, la cui conferma è rinviata ad uno studio *ad hoc*, peraltro già in corso.

Il nostro studio dimostra la necessità di "calare" nella realtà clinica gli approcci dedicati alla gestione post-dimissione del paziente scompensato della Letteratura anglosassone [54, 45], che pur avendo dimostrato efficacia clinica ed efficienza gestionale rimangono nel nostro Paese confinati a studi pilota o ad esperienze aneddotiche. Dopo gli studi osservazionali [4], 47 è necessario un progetto di implementazione operativa di modelli dedicati che verifichino ed implementino un modello organizzativo generale, da adattare alle singole realtà locali, quale l'Unità funzionale per lo scompenso cardiaco con l'Ambulatorio satellite dedicato, che risultati preliminari candidano come la soluzione più facilmente praticabile [58-60].

Conclusioni

Il nostro lavoro è il primo studio che dimostra la validità del BNP nella guida alla terapia, nella scelta del *timing* di dimissione e nella stratificazione prognostica a medio termine del paziente ricoverato per scompenso cardiaco.

Il maggior limite dello studio consiste nel suo approccio osservazionale.

Il maggior pregio invece sta nell'aver individuato valori di taglio pratici per una decisione immediata al momento della dimissione, che forniscono uno strumento oggettivo e validato, che consente di

predire con buona approssimazione la prognosi del singolo paziente nei tre mesi seguenti. Un ulteriore dato positivo sta nella tipologia del campione, che rappresenta la metà della normale popolazione afferente ad un ospedale di medie dimensioni [60].

In conclusione il nostro lavoro dimostra l'affidabilità del BNP sia come strumento per la "tailored therapy" [61], nei pazienti ricoverati per scompenso cardiaco, che come indice prognostico post-dimissione e ne suggerisce l'inserimento in algoritmi decisionali per la dimissione "razionale" del paziente.

Riassunto

Premesse. Nonostante la disponibilità e l'intensa applicazione delle linee guida il 30-50% dei pazienti dimessi dopo un ricovero per scompenso cardiaco viene riammesso per lo stesso motivo entro sei mesi dalla dimissione. Tutte le strategie di intervento sanitario sono ormai principalmente finalizzate all'individuazione precoce di indicatori prognostici clinici e strumentali che consentano di diversificare l'intensità dei protocolli di follow-up dopo la dimissione e di massimizzare l'intervento sui pazienti ad alto rischio di eventi a breve-medio termine. Recentemente i peptidi natriuretici (BNP e NT-proBNP) si sono resi disponibili come nuovo strumento di stratificazione prognostica per i pazienti con scompenso cardiaco in differenti ambiti clinici

Scopo. L'ipotesi di lavoro del presente studio è stata dimostrare che le variazioni del BNP, dopo trattamento guidato dal valore del BNP stesso, durante il ricovero per scompenso cardiaco, consentono di guidare la terapia e di ottimizzare il timing della dimissione e predicono il verificarsi degli eventi cardiovascolari nel trimestre successivo.

Pazienti e metodi. Sono stati valutati 200 soggetti consecutivi, ricoverati nell'Unità per lo Scompenso Cardiaco, con diagnosi di scompenso acuto (DRG 127) ed avviati ad un protocollo che prevedeva l'inserimento massimale in terapia dei farmaci di provata efficacia, secondo i principi delle Linee Guida internazionali. La terapia è stata inoltre guidata dai valori di BNP dosato con metodo "bedside", con frequenza legata alle modificazioni del neuroormone rispetto all'ingresso. Un valore soglia di BNP pari a 240 pg/ml o un calo rispetto all'ingresso $\geq 30\%$ è stato utilizzato per valutare la risposta del paziente alla terapia. Quanti raggiunsero questo valore entro la terza giornata venivano dimessi entro la quarta e definiti "responders" e i rimanenti erano definiti "non responders". Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad ecocardiografia standard, per la definizione della funzione sistolica e diastolica ventricolare sx. Nel trimestre post-dimissione è stato annotato in tutti i pazienti il verificarsi dei seguenti eventi: decesso, riospedalizzazione per DRG 127, instabilizzazione trattata con diuretico e.v. per evitare l'ospedalizzazione.

Risultati. Sessantotto pazienti presentavano un $BNP < 240$ o un calo di questo $\geq 30\%$ pg/ml al controllo della seconda o terza giornata e sono stati dimessi entro 24 ore. I "responders" differivano dai "non responders" per età minore, classe funzionale meno compromessa, minore frequenza di pattern

trans-mitralico restrittivo, etiologia ischemica, prescrizione di ACE-inibitori all'ingresso ed incidenza di eventi cardiovascolari, nonché maggiore frequenza di etiologia ignota e prescrizione di sartani, oltre che minori valori di urea e BNP sia all'ingresso, che alla dimissione e degenza più breve. Durante il trimestre di follow-up sono stati osservati 15 decessi (7.5%), 22 riammissioni in ospedale per scompenso cardiaco (11%) e 25 instabilizzazioni (12,5%). Ad una analisi comparativa i pazienti con eventi differivano dai rimanenti per età più avanzata, più alto valore di BNP all'ingresso ed alla dimissione e minore variazione assoluta e percentuale tra i valori all'ingresso e alla dimissione, nonché urea più elevata alla dimissione, classe NYHA peggiore. I valori ematici del BNP misurati all'ingresso, alla dimissione e la variazione intra-ricovero espressa dalla differenza dei due valori risultavano correlati con gli eventi clinici. Tra i soggetti con un valore di $BNP \leq 250$ pg/ml alla dimissione solo il 3% ha sperimentato un evento, mentre il riferimento adottato per la dimissione precoce ($BNP \leq 240$ o riduzione del valore ematico del BNP intra-ricovero $\geq 30\%$) era associato ad una percentuale (10%) di eventi sfavorevoli di gran lunga minore di quanto osservato nei "non responders" (42%). Al contrario, nel gruppo di pazienti con eventi, la probabilità di incorrere nell'endpoint combinato nel follow-up era strettamente correlata al valore assoluto del BNP alla dimissione: l'87% dei soggetti con una concentrazione plasmatica superiore a 500 pg/ml sono andati incontro ad un evento ed il 24,4% ad un decesso.

Conclusioni. La terapia guidata dal BNP consente l'ottimizzazione del timing di dimissione e la stratificazione a medio termine del paziente ricoverato per scompenso cardiaco. Le modificazioni del neuroormone durante terapia BNP-guidata si prestano idealmente come strumento per la "tailored therapy". È auspicabile che il BNP pre-dimissione dopo terapia BNP-guidata sia inserito negli algoritmi decisionali clinico-strumentali per la dimissione "razionale" del paziente.

Bibliografia

1. Konstam MA. Progress in heart failure management? Lessons from the real world. *Circulation* 2000; 102: 1076-1078.
2. McMurray JJ, Stewart S. Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart* 2000; 83: 596-602
3. Haldeman GA, Croft JB, Giles WH, et al. Hospitalization of patients with heart failure: national hospital discharge survey 1985-1995. *Am Heart J* 1999; 137: 352-360.
4. Di Lenarda A, Scherillo M, Maggioni AP, et al. Current presentation and management of heart failure in cardiology and internal medicine hospital units: a tale of two worlds. The TEMISTOCLE study. *Am Heart J* 2003; 146: E12.
5. Task Force for the the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001; 22: 1527-1560.
6. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2001; 104: 2996.

7. Valle R, Perina F, Canali C, *et al.* L'ospedalizzazione per scompenso cardiaco nel Veneto. *Ital Heart J* 2002; 3: 151.
8. Maisel A. B-Type Natriuretic Peptide Levels: Diagnostic and Prognostic in Congestive Heart Failure What's Next? *Circulation* 2002; 105: 2328-2331.
9. Stanek B, Frey B, Hulsmann M, *et al.* Prognostic evaluation of neurohumoral plasma levels before and during beta-blocker therapy in advanced left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 436-.
10. Maeda K, Tsutsamoto T, Wadsa A, *et al.* High levels of plasma brain natriuretic peptide and interleukin-6 after optimized treatment for heart failure are independent risk factors for morbidity and mortality in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1587-1593.
11. Yoshimura M, Mizuno Y, Nakayama M, *et al.* B-type natriuretic peptide as a marker of the effects of enalapril in patients with heart failure. *Am J Med* 2002; 112: 716-720.
12. Latini R, Masson S, Anand I, *et al.* Effects of valsartan on circulating brain natriuretic peptide and norepinephrine in symptomatic chronic heart failure: the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation* 2002; 106: 2454-2458.
13. Richards AM, Crozier IG, Yandle TG, *et al.* Brain natriuretic factor: regional plasma concentrations and correlation with haemodynamic state in cardiac disease. *Br Heart J* 1993; 69: 414-417.
14. Kazanegra R, Chen V, Garcia A, *et al.* A rapid test for B-type natriuretic peptide (BNP) correlates with falling wedge pressures in patients treated for decompensated heart failure: a pilot study. *J Card Failure* 2001; 7: 21-29.
15. Cheng V, Kazanegra R, Garcia A, *et al.* A rapid bedside test for B-type peptide predicts treatment outcomes in patients admitted for decompensated heart failure: a pilot study. *JACC* 2001; 37: 386-391.
16. O'Brien RJ, Squire IB, Demme B, Davies JE, Ng LL. Pre-discharge, but not admission, levels of NT-proBNP predict adverse prognosis following acute LVF. *Eur J Heart Fail* 2003; 5: 499-506.
17. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, *et al.* Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000; 355: 1126-1130.
18. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, *et al.* Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community. *JAMA* 2003; 289: 194-202.
19. Aspromonte N, Feola M, Scardovi AB, Coletta C, *et al.* Early diagnosis of congestive heart failure: clinical utility of B-type natriuretic peptide testing associated with Doppler echocardiography. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2006; 7(6): 406-13.
20. CONSENSUS Trial Study Group. Effect of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987; 316: 1429-1435.
21. Packer M, Bristow MR, Cohn IN, *et al.*, for the US Carvedilol Heart Failure Study Group. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349-1355.
22. The Digitalis Investigating Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997; 336: 525-533.
23. Pitt B, Zannad F, Remmie WJ, *et al.* The effects of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-717.
24. Valle R, Canali C, Giovinazzo P, *et al.* È possibile dimettere precocemente il paziente il paziente con scompenso cardiaco non complicato? Un'analisi costo-efficacia. *Ital Heart J Suppl.* In stampa.
25. Howard PA, Dunn MI. Aggressive diuresis for severe heart failure in the elderly. *Chest* 2001; 119: 807-810
26. Piccoli A. Analisi di bioimpedenza per la clinica. Pinelli Editore. Milano. 2003.
27. Valle R, Carbonieri E, Tenderini PL, *et al.* Lo studio collaborativo VENETIA-HF. Una proposta di modello organizzativo per la gestione post-dimissione dei pazienti affetti da scompenso cardiaco. Atti XXXIII Congresso ANMCO. *Ital Heart J Suppl.* 2002, 3: 12.
28. Gruppo italiano sul BNP nell'insufficienza cardiaca. Documento di consenso: il peptide natriuretico di tipo B nella realtà clinica italiana: esperienze a confronto. *Ital Heart J Suppl* 2003; 4: 850-861.
29. Krishnaswamy PK, Lubien E, Clopton P, *et al.* Utility of B-natriuretic peptide levels in identifying patients with left ventricular systolic or diastolic dysfunction. *Am J Med* 2001; 111: 274-279.
30. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, *et al.* Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with doppler velocity recordings. *Circulation* 2002; 105: 595-601
31. Chen HH, Burnett JC. Natriuretic peptides in the pathophysiology of congestive heart failure. *Curr Cardiol Rep* 2000; 2: 198-205.
32. Drummond MF, O'Brien BJ, Stoddart GL, Torrance GW 2000. Metodi per la valutazione dei programmi sanitari. Il Pensiero Scientifico Editore.
33. Weintraub WS, Craver JM, Jones EC, *et al.* Improving cost and outcome of coronary surgery. *Circulation* 1998; 98: 22-28.
34. Lave JR, Leinhardt S. The cost and length of a hospital stay. *Inquiry* 1976; 13: 327-343.
35. Giunta regionale del Veneto. Relazione socio-sanitaria della Regione Veneto: anni 1998-99. Venezia 2001.
36. Ministero della Sanità. Revisione del Nomenclatore tariffario delle prestazioni specialistiche ambulatoriali. Decreto Ministeriale 7 Novembre 1991.
37. Bootman J, Townsend RJ, Mc Ghan WF. Principles of pharmaco-economic. Cincinnati: Whitney Books, 1991.
38. Aronow W S, Ahn C, Kronzon I. Normal Left Ventricular Ejection Fraction in Older Persons With Congestive Heart Failure. *Chest* 1998; 113:867-69
39. Pinamonti B, Di Lenarda A, Sinagra G, Camerini F, and The Heart Muscle Disease StudyGroup. Restrictive left ventricular filling pattern in dilated cardiomyopathy assessed by doppler echocardiography:clinical, echocardiographic and emodynamic correlations and prognostic implications. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 808-815.
40. Gronda E, Mangiavacchi M, Andreuzzi B, *et al.* A population-based study on overt heart failure in Lombardy (survey of hospitalization in 1996 and 1997). *Ital Heart J* 2002; 3: 96-103.
41. Di Lenarda A, Goliani P, Grella M, *et al.* Le statistiche ospedaliere come strumento epidemiologico: lo scompenso cardiaco a Trieste. *Ital Heart J Suppl* 2002; 3: 58-70.
42. Haldeman GA, Croft JB, Giles WH, *et al.* Hospitalization of patients with heart failure: national hospital discharge survey 1985-1995. *Am Heart J* 1999; 137: 352-360.
43. Vinson JM, Rich MW, Sperry JC, Shah AS, McNamara T. Early readmission of elderly patients with congestive heart failure. *J Am Geriatric Soc* 1990; 38: 38: 1290-1295.
44. Fonarow GC. The role of in-hospital initiation of cardio-protective therapies to improve treatment rates and clinical outcomes. *Rev Cardiovasc Med* 2003; 3 (Suppl. 3): 2-10.
45. Francis GS, Benedict C, Johnstone DE, *et al.* Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure: a substudy of the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). *Circulation* 1990; 82: 1724-1729.
46. Remes J, Tikkanen I, Fyhrquist F, Ryoarala K. Neuroendocrine activity in untreated heart failure. *Br Heart J* 1991; 65: 249-255.

47. Swedberg K, Eneroth P, Kjeksus J, Wilhelmsen L, for the Consensus Trial Study Group. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. *Circulation* 1990; 82: 1730-1736.
48. Tsutsamoto T, Hisanaga T, Fukai D, *et al.* Prognostic value of plasma intercellular adhesion molecule-1 and endothelin-1 concentration in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1995; 76: 803-808.
49. Murdoch DR, Byrne J, Morten JJ. Brain natriuretic peptide is stable in whole blood and can be measured using a simple rapid assay: implication for clinical practice. *Heart* 1997; 78: 594-597.
50. Klinge R, Hystad N, Kjeshus J, *et al.* An experimental study of cardiac natriuretic peptides as markers of development of CHF. *Scand J Clin Lab Invest* 1998; 58: 683-689.
51. Tsutsamoto T, Wada A, Maeda K, *et al.* Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure: prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1997; 96: 509-516.
52. Hama N, Itoh H, Shirakami G, *et al.* Rapid ventricular activation of brain natriuretic peptide gene expression in experimental acute myocardial infarction. *Circulation* 1995; 92: 1558-1564.
53. Richards AM, Doughty R, Nicholls MG, *et al.*, for the Australian-New Zealand Heart Failure Group. Neurohumoral prediction of benefit from carvedilol in ischemic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999; 99: 786-792.
54. Philbin EF. Comprehensive multidisciplinary programs for the management of patients with congestive heart failure. *J Gen Intern Med* 1999; 14: 130-135.
55. McAlister FA, Lawson FME, Teo KK, Armstrong PW. A systematic review of randomized trials of disease management programs in heart failure. *Am J Med* 2001; 110: 378-384.
56. Packer M. Should B-type natriuretic peptide be a measured routinely to guide the diagnosis and the management of chronic heart failure? *Circulation* 2003; 108: 2950-2953.
57. Bellotti P, Badano LP, Acquarone N, Griffo R, Lo Pinto G, Maggioni A, Mattiuda C, Menardo G, Mombelloni P. Specialty-related differences in the epidemiology, clinical profile, management and outcome of patients hospitalized for heart failure. The OSCUR study. *Eur Heart J* 2001; 22: 596-604.
58. Opasich C, Tavazzi L. Riflessioni sul problema organizzativo dello scompenso cardiaco. *G Ital Cardiol* 1998; 28: 913-919.
59. Mangia R, Senni M, Cacciatore G, *et al.* È tempo di organizzare una "nuova" lotta allo scompenso cardiaco? *Ital Heart J Suppl* 2003; 4: 232-236.
60. Milani L, Valle R. È tempo di organizzare una "nuova" lotta allo scompenso cardiaco? *Ital Heart J Suppl* 2003; 4 (Lettera): 774-775.
61. Nohria A, Lewis E, Stevenson LW. Medical management of advanced heart failure. *JAMA* 2002; 287: 628-640.