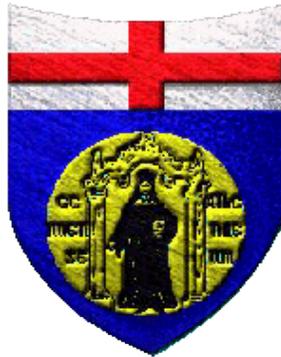


**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI GENOVA
FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA**



CORSO DI LAUREA SPECIALISTICA IN MEDICINA E CHIRURGIA

TESI DI LAUREA

**Il ruolo del frammento N-terminale del peptide natriuretico
di tipo B come fattore prognostico nella sindrome coronarica
acuta non-ST. Studio di metanalisi**

Relatore

Ch.mo Francesco Torre

Candidato

Mihaela Crigan

ANNO ACCADEMICO 2019-2020

INDICE

1	INTRODUZIONE	2
2	PARTE GENERALE	4
2.1	Sindrome coronarica acuta (NSTE)	4
2.1.1	Definizione	4
2.1.2	Patogenesi.....	4
2.1.3	Presentazione clinica.....	4
2.1.4	Diagnosi.....	5
2.1.5	Trattamento	6
2.2	NT pro-BNP	7
3	Materiali e metodi	10
3.1	Tipi di ricerche e selezione degli studi	10
3.2	L'estrazione dei dati	12
3.3	Analisi statistica.....	13
4	RISULTATI	14
4.1	Presentazione degli studi selezionati.....	14
	16
4.2	Analisi dell'outcome : morte per qualsiasi causa.....	16
4.2.1	Valutazione dell'associazione esistente tra NT-proBNP e il rischio di morte per qualsiasi causa secondo i valori di HR degli studi inclusi nella metanalisi.....	16
4.2.2	Valutazione dell'associazione esistente tra NT-proBNP e il rischio di morte per qualsiasi causa secondo i valori di OR degli studi inclusi nella metanalisi	21
4.3	Analisi dell'outcome : Infarto miocardico de novo.....	25
4.3.1	Valutazione dell'associazione esistente tra NT-proBNP e il rischio di IM secondo i valori di HR degli studi inclusi nella metanalisi.....	25
4.3.2	Valutazione dell'associazione esistente tra NT-proBNP e il rischio di IM secondo i valori di OR degli studi inclusi nella metanalisi.....	29
5	DISCUSSIONI.....	34
6	CONCLUSIONI.....	37
7	BIBLIOGRAFIA.....	38

1 INTRODUZIONE

Le malattie cardiovascolari sono la principale causa di morbosità, invalidità e mortalità a livello globale, sia nei paesi in via di sviluppo che in Occidente. Sebbene la mortalità stia diminuendo nei paesi occidentali, gli eventi coronarici acuti continuano a rappresentare circa un terzo delle cause di morte nelle persone di età superiore ai 35 anni. L'aggiornamento del database dell'associazione di cardiologia Americana (AHA) del 2016 ha sottolineato che 15,5 milioni di persone di età superiore ai 20 anni negli Stati Uniti presenterebbero una malattia ischemica e la prevalenza aumenta con l'età. Le analisi stimano che ogni 42 secondi un cittadino americano subisce un infarto miocardico. La situazione non è meno preoccupante in Italia, dove tali patologie costituiscono ancora oggi uno dei più importanti problemi di salute pubblica.

La sindrome coronarica acuta (SCA) è il termine con cui si indica un intero corteo sintomatologico compatibile con l'ischemia miocardica acuta e copre uno spettro di condizioni patologiche che vanno dall'angina instabile (AI) all'infarto del miocardio senza elevazione del segmento ST (NSTEMI) o all'infarto miocardico con elevazione del segmento ST segmento ST (STEMI). Sono le cardiopatie più frequenti.

L'angina pectoris instabile e l'infarto NSTEMI, insieme costituiscono la sindrome coronarica acuta senza elevazione del tratto ST (SCA-NSTE). Sono fortemente correlati dal punto di vista fisiopatologico, ma differiscono per quanto riguarda la prognosi e la gravità. La diagnosi iniziale si basa sulla valutazione elettrocardiografica (ECG) e sul dosaggio di uno o più markers biologici di necrosi miocardica. Queste molecole vengono liberate nella circolazione ematica quando l'ischemia è abbastanza grave da causare danno tissutale. Oltre ai classici, sempre più studi hanno iniziato ad analizzare nuovi marcatori come la proteina C reattiva e il NT-proBNP.

La scelta dell'attuale argomento si basa sulla presenza di numerosi studi individuali hanno pubblicato dati incoraggianti per quanto riguarda il potenziale prognostico del NT-proBNP nei pazienti con SCA-NSTE.

Nonostante tali risultati positivi, al momento odierno, il dosaggio del pro-peptide non costituisce una pratica routinaria nella management ospedaliera di questi soggetti. Purtroppo per come sono stati impostati e/o eseguiti, questi studi considerati singolarmente sono scarsamente affidabili. Da cui nasce il bisogno di unificare i dati, ridurre l'imprecisione dei singoli lavori, aumentare il valore statistico e ottenere un risultato significativo in termini prognostici ai fini di ottenere il miglior outcome possibile per questi soggetti.

Questo studio viene chiamato metanalisi e rappresenta una tecnica clinico-statistica di unione in maniera formale dei risultati numerici provenienti da diversi studi secondo un protocollo basato su criteri di inclusione ed esclusione.

La presente metanalisi si è posta come obiettivo: determinare con maggiore precisione il ruolo del NT-proBNP come fattore prognostico nella SCA-NSTE, analizzando l'impatto sulla morte per qualsiasi causa e l'impatto sull'infarto miocardico di nuova insorgenza. Nella speranza diventi una comune pratica clinica nel futuro prossimo, specialmente, considerando che il dosaggio del peptide avviene su un campione ematico, quindi si tratta di un test rapido, facile da eseguire e relativamente economico.

In questo studio sono stati utilizzati 17 articoli selezionati attraverso ricerche online dalle principali basi di dati internazionali, sono i lavori che hanno rispettato i criteri stabiliti.

2 PARTE GENERALE

2.1 Sindrome coronarica acuta (NSTE)

2.1.1 Definizione

La sindrome coronarica acuta (SCA) è un insieme di alterazioni cliniche, laboratoristiche ed elettrocardiografiche insorte in corso di ischemia miocardica causata dall'ostruzione parziale o completa di un vaso coronarico. In base alle alterazioni elettrocardiografiche le sindromi sono due categorie con elevazione del tratto ST e senza elevazione: infarto miocardico acuto senza elevazione del tratto ST (NSTEMI) e angina instabile (AI)¹.

2.1.2 Patogenesi

La SCA si verifica per discrepanza tra la domanda e il consumo di ossigeno del miocardio. L'infarto NSTEMI è caratterizzato da necrosi intramurale ed è dovuto a diverse potenziali cause che comportano flusso limitato, come una placca stabile, vasospasmo come nell'angina di Prinzmetal, embolia coronarica o arterite coronarica. Anche lesioni non coronariche come la contusione cardiaca, la miocardite o la presenza di sostanze cardiotossiche possono determinare l'evento². I fattori principali che favoriscono il processo sono gli stati protrombinici indotti dall'infezione, l'infiammazione e recenti interventi chirurgici. In fine, condizioni relativamente non correlate alle arterie coronarie o al miocardio stesso, come l'ipotensione, l'ipertensione, la tachicardia, la stenosi aortica, l'embolia polmonare, la febbre, anemia e l'ipossiemia. Anche l'angina instabile è causata da un temporaneo scarso afflusso ematico e quindi deficit di ossigenazione tissutale, ma nell'angina pectoris l'ischemia è reversibile e non arriva al punto di provocare danno cardiaco permanente³.

2.1.3 Presentazione clinica

La principale manifestazione clinica della SCA è rappresentata dal dolore toracico. L'80% circa dei pazienti presenta dolore anginoso prolungato, mentre il 20% presenta angina de novo o in crescendo. Il tipico dolore toracico è retrosternale transitorio (generalmente della durata di alcuni minuti) o persistente, percepito come una sensazione di compressione o pesantezza ("angina") che si irradia al braccio sinistro (meno frequentemente ad entrambe le braccia o al braccio destro), al collo o alla

mandibola. Possono verificarsi anche altri sintomi come sudorazione intensa, nausea, dolore addominale, dispnea e sincope. Le presentazioni atipiche, contraddistinte da dolore epigastrico, sintomi da indigestione e dispnea isolata, sono di frequente riscontro nei pazienti anziani, nelle donne e nei pazienti affetti da diabete, insufficienza renale cronica o demenza⁴. L'aggravamento dei sintomi sotto sforzo e la loro scomparsa a riposo sono fortemente suggestivi di ischemia miocardica, mentre l'attenuazione della sintomatologia dopo somministrazione di nitrati non è specifica per dolore anginoso, potendosi osservare anche quando il dolore toracico è dovuto ad altre cause.³

2.1.4 Diagnosi

La diagnosi operativa di NSTEMI e la gestione iniziale devono basarsi sui seguenti parametri: caratteristiche del dolore toracico, la durata e la persistenza, nonché la misurazione della pressione arteriosa sistolica e della frequenza, l'auscultazione cardiopolmonare e la stratificazione del rischio secondo la classificazione Killip³. È necessario valutare la probabilità di cardiomiopatia ischemica (CAD) in base alle caratteristiche del dolore toracico, età, sesso, fattori di rischio cardiovascolari, CAD noto e manifestazioni non cardiache di aterosclerosi. All'esame obiettivo possono essere riscontrati particolari segni di scompenso cardiaco, di instabilità emodinamica o elettrica, ma anche di cause non cardiache del dolore toracico oppure patologie extracardiache³. Tutti i pazienti con sospetto di SCA devono essere ricoverati in un pronto soccorso e valutati da un medico qualificato. Il ritardo tra il primo contatto medico e l'elettrocardiogramma (ECG) deve essere di 10 minuti, o meglio ancora, al momento del primo contatto con il servizio d'emergenza. L'ECG a 12 derivazioni rappresenta lo strumento diagnostico d'elezione per la valutazione dei pazienti con sospetta SCA e dovrà essere eseguita a riposo per rilevare deviazioni del tratto ST o altre anomalie suggestive. IL tracciato può essere normale in oltre un terzo dei soggetti con NSTEMI, quindi un normale tracciato in un paziente con dolore toracico non esclude la SCA. Le alterazioni, quando presenti, consistono in una depressione del tratto ST, una elevazione transitoria del tratto ST e modificazioni dell'onda T. Queste modifiche si possono presentare anche nell'angina instabile. È necessario tenere presente che esistono cause non cardiache di elevazione del segmento ST e variazioni dell'onda T. Le più frequenti sono: l'aneurisma ventricolare sinistro, la pericardite, la ripolarizzazione precoce e la

sindrome di Wolff – Parkinson – White. Ma anche l'emorragia subaracnoidea e il sovradosaggio di farmaci (antidepressivi triciclici o fenotiazine) possono causare l'inversione profonda dell'onda T.

Oltre alle manifestazioni cliniche ed elettrocardiografiche, sono necessari per la diagnosi il dosaggio di marcatori biochimici di danno miocardico. Le troponine cardiache si dimostrano markers più specifici e sensibili rispetto alla creatininchinasi (CK), al suo isoenzima MB (CK-MB) o alla mioglobina e vengono dosate mediante test sensibili o ad alta sensibilità. Le troponine sono tre subunità del complesso troponina (TnT, TnI e TnC). Sono stati sviluppati dei saggi immunologici con anticorpi monoclonali per rilevare TnT cardiaca e TnI. Questi markers non hanno solo un ruolo diagnostico ma anche prognostico in quanto esiste una diretta relazione tra il livello di TnI o TnT e il rischio di morte nei pazienti che presentano una SCA. Con i dosaggi attuali, TnI e TnT presentano uguale sensibilità e specificità, ma la TnT mostra il vantaggio di avere un unico test in tutto il mondo ed inoltre sembrerebbe meno influenzata dall'insufficienza renale. L'elevazione delle troponine cardiache non si verifica esclusivamente nel danno ischemico, ma anche in altre condizioni associate al miocardio: traumi, sepsi, emorragia subaracnoidea, embolia polmonare insufficienza cardiaca e aritmie cardiache⁵.

In alcuni casi è necessario fare una valutazione ecocardiografica transtoracica (ECO cardio) soprattutto deve essere eseguita immediatamente nei pazienti con instabilità emodinamica di sospetta origine cardiovascolare, tale indagine è in grado di rilevare l'eventuale presenza di anomalie suggestive di ischemia o necrosi miocardica (ipocinesia o acinesia segmentaria) e se necessario si usa il mezzo di contrasto (MdC). Mentre i soggetti con assenza di dolore, di alterazioni all'ECG e troponina cardiaca negativa, ma con forte sospetto di SCA possono essere sottoposti a test da sforzo. Un'altra indagine radiologica è la risonanza magnetica cardiaca (RMC), la quale è in grado di evidenziare eventuali difetti di perfusione e le alterazioni della cinesi parietale, mentre la tomografia computerizzata multidetettore (TCMD) consente di visualizzare le arterie coronarie e, in assenza di reperti anormali, esclude la presenza di CAD.

2.1.5 Trattamento

Le strategie di gestione iniziali mirano a ridurre l'ischemia cardiaca e prevenire la morte.

Il trattamento dell'infarto NSTEMI e angina instabile prevede la somministrazione

farmaci che riducono il consumo miocardico di ossigeno per effetto di una riduzione della frequenza cardiaca, del precarico e della contrattilità miocardica come i betabloccanti o farmaci che alleviano la sintomatologia in acuto aumentando l'apporto mediante somministrazione di ossigeno e di nitrati. Altri farmaci impiegati nel trattamento sono gli antiaggreganti, in particolare aspirina in caso di angina instabile alla quale si aggiungono gli inibitori P2Y₁₂ nell'infarto NSTEMI da iniziare non appena confermata la diagnosi, indipendentemente dalla strategia terapeutica. Qualora il paziente venga sottoposto al trattamento percutaneo si usano anche gli inibitori della glicoproteina IIb/IIIa. Concomitante alla terapia antiaggregante, al momento della diagnosi, verrà iniziata anche la terapia anticoagulante parenterale, i farmaci più usati sono le eparine a basso peso molecolare. In caso di instabilità emodinamica di rischio medio-elevato, diagnostica precedentemente all'ECO cardio, dovrà essere presa in considerazione la coronarografia al fine di definire rapidamente il trattamento più appropriato (medico versus trattamento coronarico percutaneo versus bypass aortocoronarico) e il regime antitrombotico ottimale, mentre nei pazienti ad alto rischio la coronografia deve essere eseguita sempre³.

La prevenzione secondaria e la riabilitazione cardiaca si basa sulla prescrizione di farmaci antiaggreganti, statine, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e β -bloccanti e attività fisica.

2.2 NT pro-BNP

Il sospetto che il cuore avesse anche una funzione endocrina risale a 50 anni fa quando si osservò che la dilatazione atriale induceva natriuresi. Successivamente, grazie alla microscopia elettronica, sono stati identificati granuli nei cardiomiociti atriali del tutto simili ai granuli di secrezione delle cellule endocrine. La dimostrazione arriva nel 1981, quando estratti di tessuto atriale iniettati nei ratti, induceva natriuresi rapida e diuresi. La molecola risposabile fu chiamata peptide natriuretico atriale (ANP), un peptide di 28 aminoacidi. E nel 1988, un peptide ANP-like fu isolato dal cervello suino, il peptide natriuretico cerebrale (BNP). Oggigiorno si conosce che la maggior parte del BNP circolante viene prodotto dai

cardiomiociti ventricolari, tuttavia dati recenti suggeriscono che altri tipi di cellule, come i fibroblasti cardiaci, possano produrre BNP. Esiste anche il peptide natriuretico C (CNP), che è di origine endoteliale. Contrariamente all'ANP, il BNP non viene immagazzinato in granuli, ma prodotto e immediatamente rilasciato come risposta ad un eccessivo allungamento delle cellule muscolari cardiache, indice di aumentato volume ventricolare o della pressione di fine diastole all'interno del ventricolo stesso. Essendo lo stimolo più efficace la dilatazione ventricolare, si può facilmente intuire che l'aumento della concentrazione di questa molecola si verifichi in un ampio spettro di patologie cardiovascolari: scompenso cardiaco, sindrome coronarica acuta, cardiopatia valvolare, insufficienza ventricolare acuta e ipertrofia ventricolare secondaria ad ipertensione⁶.

Tuttavia, è stato dimostrato che la produzione e il rilascio di BNP può essere indotta anche da una varietà di fattori endocrini, paracrini e autocrini che vengono prodotti in corso di insufficienza cardiaca, i più importanti sono la noradrenalina, angiotensina II, glucocorticoidi e citochine proinfiammatorie.

Il peptide natriuretico di tipo B (BNP) è un ormone cardiaco circolante secreto principalmente dai ventricoli cardiaci, la cui molecola precursore, proBNP, suddivisa in BNP attivo biologicamente e lungo 32 amminoacidi e N-terminale-proBNP inattivo (NT-proBNP) lungo 76 amminoacidi. Rispetto al BNP, NT-proBNP è molto più stabile e possiede un'emivita biologica più lunga (21 minuti contro 60–120 minuti, rispettivamente). I frammenti di BNP, NT-proBNP, frammenti di degradazione e pro-BNP intatto si trovano tutti circolanti nel plasma umano. Elevate concentrazioni di questi marcatori sono stati associati a un maggiore rischio di morte, indipendentemente dalle variabili cliniche tradizionali e di altri biomarcatori come le troponine e la proteina C-reattiva. Un altro particolare importante è che i livelli circolanti di BNP e NT-proBNP differiscono, le concentrazioni di quest'ultimo sono approssimativamente 20 volte maggiore rispetto a quelle di BNP e questo rapporto aumenta ancora di più in caso di insufficienza renale, in quanto il rene è l'unico organo deputato all'eliminazione di NT-proBNP. Quindi risulta facile intuire che non sia sufficiente dosare tali molecole, ma valutare anche il rapporto tra le due. Infatti, i dati di confronto tra individui sani e pazienti con insufficienza cardiaca mostrano un diverso rapporto tra le concentrazioni di BNP e NT-proBNP, suggerendo che questo rapporto molto probabilmente in futuro avrà importanza maggiore. Entrambi i

peptidi vengono dosati attraverso saggi immunologici con anticorpi monoclonali, mentre i risultati sono analizzati in maniera automatica come se fosse un normale esame del sangue. I valori di riferimento dipendono da molteplici fattori, quali l'età e il sesso del paziente, la popolazione di riferimento e il metodo utilizzato per l'esecuzione dell'esame. Numerosi studi hanno valutato il valore predittivo dei livelli di NT-proBNP nei pazienti con sindrome coronarica acuta NSTEMI⁷. Sebbene questi studi abbiano dimostrato un'associazione tra i livelli plasmatici e gli esiti avversi, la forza dell'associazione è stata limitata a causa dell'impostazione dei progetti di studio. Molti di questi studi sono stati randomizzati, studi caso-controllo progettati per altri scopi, per cui i livelli di NT-proBNP sono stati estratti per analisi secondarie dalle quali ne risulta un importante significato diagnostico del NT-proBNP elevato, mentre pochi studi lo hanno investigato accuratamente.

Per determinare il valore prognostico di NT-proBNP, abbiamo eseguito una metanalisi degli studi pubblicati che hanno analizzato il significato predittivo e l'accuratezza dei livelli di NT-proBNP nei pazienti con SCA-NSTEMI.

3 Materiali e metodi

3.1 Tipi di ricerche e selezione degli studi

Per eseguire la metanalisi sono stati identificati articoli pubblicati fino all'anno 2019. Tale ricerca è stata realizzata attraverso le seguenti base di dati online:

-Medline (collegamento Pubmed)

Frase di ricerca:

((n-terminal pro-brain natriuretic peptide OR N-terminal pro-BNP OR NT proBNP OR aminoterminal pro-B-type natriuretic peptide OR brain natriuretic peptide OR probrain natriuretic peptide OR N-terminal pro-B-type natriuretic peptide OR Nterminal pro-B-type natriuretic peptide OR NT pro-B-type natriuretic peptide)) AND (((("non st segment elevation acute coronary syndrome") OR ("Non-ST Elevat* Myocard* Infarction")) OR ((Unstable angina))) => 282 articoli, di cui 263 realizzati sulle persone.

-Elsevier (collegamento: Scopus)

Frase di ricerca:

((TITLE-ABS-KEY("NT pro-B-type natriuretic peptide")) OR (TITLE-ABS-KEY("Nterminal pro-B-type natriuretic peptide")) OR (TITLE-ABS-KEY("N-terminal pro-B-type natriuretic peptide")) OR (TITLE-ABS-KEY("probrain natriuretic peptide")) OR (TITLE-ABS-KEY("brain natriuretic peptide")) OR (TITLE-ABS-KEY("aminoterminal pro-B-type natriuretic peptide")) OR (TITLE-ABS-KEY("NT proBNP")) OR (TITLE-ABS-KEY("N-terminal pro-BNP")) OR (TITLE-ABS-KEY("n-terminal pro-brain natriuretic peptide "))) AND ((TITLE-ABS-KEY("Unstab* angin*")) OR (TITLE-ABS-KEY("Non-ST Elevat* Myocard* Infarction*"))OR((TITLE-ABS-KEY ("Non-ST acute coronary syndrome")) OR (TITLE-ABS-KEY ("Non-ST segment elevation acute coronary syndrome"))) => 505 articoli

-EMBASE (collegamento: Ovid)

Frase di ricerca:

(brain natriuretic peptide OR amino terminal pro brain natriuretic peptide) AND (non st

segment elevation acute coronary syndrome OR non ST segment elevation myocardial infarction OR unstable angina pectoris) => 754 articoli

-Cochrane

Frase di ricerca:

(n-terminal pro-brain natriuretic peptide OR N-terminal pro-BNP OR NT proBNP OR aminoterminal pro-B-type natriuretic peptide OR brain natriuretic peptide OR probrain natriuretic peptide OR N-terminal pro-B-type natriuretic peptide OR Nterminal pro-B-type natriuretic peptide OR NT pro-B-type natriuretic peptide) AND (((Unstable angina)) OR ((Non-ST Elevated Myocardial Infarction))) in All Text => 92 articoli, di cui 82 trials

- CINAHL (collegamento: EBSCOhost)

(MH "Natriuretic Peptide, Brain") OR (MH "Natriuretic Peptides") OR (MH "Atrial Natriuretic Factor") AND ("non ST segment elevation Acute Coronary Syndrome" OR "non ST elevation Acute Coronary Syndrome+") OR ("Non-ST Elevated Myocardial Infarction" OR "non-ST-segment elevation myocardial infarction" OR "NSTEMI") OR (MH "Angina, Unstable")) => 62 articoli

- NEJM (new England journal of medicine), BMJ, PLOS medicine, JAMA, ACP (American college of physicians), NICE.

Inizialmente non sono stati posti limiti per quanto riguarda la lingua in cui sono stati scritti gli articoli. In fase di analisi integrale del testo, sono stati esclusi gli articoli che non almeno l'abstract in inglese o italiano.

Alla fine sono stati selezionati 2011 riferimenti di cui 1666 dalle basi di dati di 345 riviste di medicina.

CRITERI DI INCLUSIONE:

- ✓ Studi che includono pazienti con sindrome coronarica acuta senza elevazione di ST (angina instabile e infarto miocardico NSTEMI)
- ✓ Gli studi contenenti i dati ricercati
- ✓ Studi che consentono l'estrazione di dati relativi ai valori di proBNP NT e che mostrano il follow-up di almeno una delle seguenti conseguenze: morte, infarto miocardico de novo, insufficienza cardiaca, ictus, MACE (principali eventi cardiaci acuti).
- ✓ In caso di due o più studi condotti sulla stessa popolazione, verrà scelto lo studio che contiene il numero più elevato e il follow-up più lungo.
- ✓ Nello stesso studio, in caso di dosaggio ripetuto di NT pro-BNP a diversi intervalli di tempo, verrà utilizzato il valore ottenuto più tardivamente.
- ✓ Studi condotti sull'uomo
- ✓ Studi in lingua inglese

CRITERI DI ESCLUSIONE :

- ✓ Età < 18 ani
- ✓ Donne in gravidanza
- ✓ Studi che hanno trattato solo BNP
- ✓ Pazienti con STEMI

Gli autori della metanalisi hanno analizzato individualmente l'idoneità degli studi. Le discrepanze sono state risolte per consenso.

3.2 L'estrazione dei dati

Per ogni studio sono stati estratti i seguenti dati: nome del primo autore, anno di pubblicazione, tipo di studio, tipo di NSTEMI-SCA, numero di pazienti, età media, % sesso

maschile dei pazienti, durata media del follow-up, metodo di dosaggio NT- proBNP, soglia diagnostica per NT-proBNP, tempistica del prelievo ematico, outcomes analizzati. In presenza di multipli valore soglia, è stato utilizzato il valore più basso⁸.

Inoltre, sono stati estratti direttamente i valori di HR e OR ,quando presenti, oppure calcolati dai dati presenti nell'articolo o nell'abstract.

3.3 Analisi statistica

I dati estratti sono stati organizzati in tabelle 2x2 per ogni outcome riportati al valore soglia di NT-proBNP.

I riferimenti sono stati elaborati utilizzando il software Mendeley. Il programma Excel è stato utilizzato per estrarre i dati dai 17 studi inclusi nella meta-analisi. L'analisi è stata eseguita in Comprehensive meta-analysis software 16.0.

I valori di HR e di OR ricavati sono stati interpretati per ciascuno dei due outcomes: morte per qualsiasi causa e infarto miocardico (IM) de novo. Inoltre, è stata eseguita l'analisi dei dati ottenuti in maniera separata per i sottogruppi identificati secondo il criterio "tipo di studio" (coorte osservazionale o studio clinico randomizzato (SCR)). I risultati sono stati presentati sotto forma di tabelle e grafici di tipo Forest plot.

L'eterogeneità è stata studiata usando i test X^2 , I^2 e la meta-regressione.

È stato considerato presenza di eterogeneità tra gli studi analizzati, quando nell'applicare il test X^2 , abbiamo ottenuto un valore di $p < 0,05$. Mentre la quantità di eterogeneità è stata interpretata in base al valore I^2 . Sono state considerate le seguenti interpretazioni: 0-25% (bassa eterogeneità), 25-75% (moderata eterogeneità) e >75% (alta eterogeneità).

I risultati con $p < 0,05$ sono stati considerati statisticamente significativi.

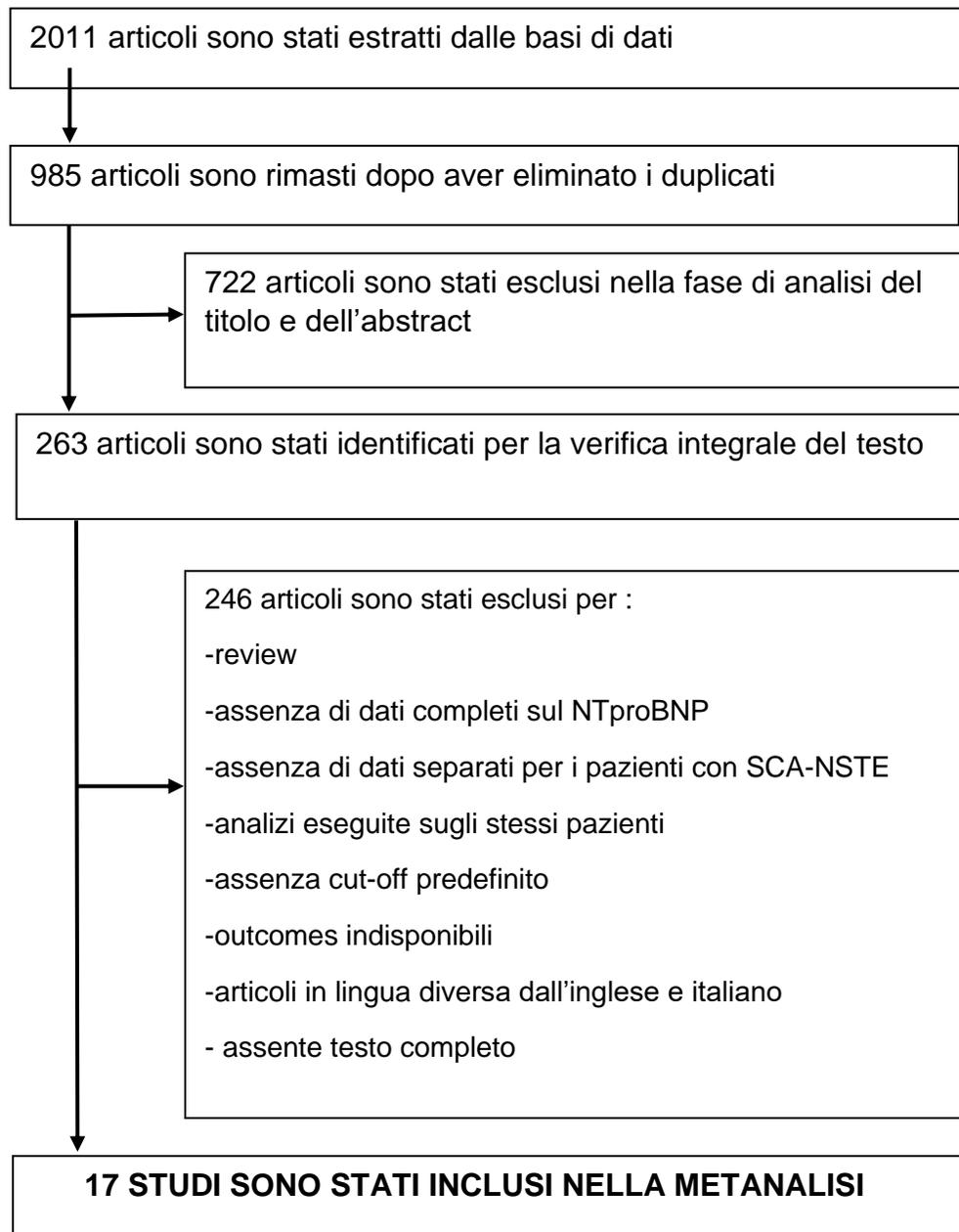
Per studiare l'eterogeneità è stata eseguita un'analisi per sottogruppi alla quale è stato aggiunto anche il contributo della meta-regressioni.

Il bias di pubblicazione è stato ricercato attraverso il test Funnel plot.

4 RISULTATI

4.1 Presentazione degli studi selezionati

Immagine 1 La presentazione delle varie fasi nella selezione degli studi per la metanalisi



Nr	STUDIO	Tipo di studio	Tipo di NSTEMI-SCA	Numero di pazienti	Età media (anni)	Maschi (%)	Momento del prelievo ematico	Dispositivo di dosaggio	cut-off, pg/ml	Follow up (mesi)	Outcomes
1	Kanaji et al. (2018) ⁹	CO	NSTEMI	77	ND	ND	ND	ND	ND	ND	morte, IM, insufficienza cardiaca congestizia
2	Shon et al. (2017) ¹⁰	SCR	NSTEMI	5665	68,7	65	ricovero	ND	100	12	morte, IM, SC
3	Chan et al. (2017) ¹¹	CO	SCA-NSTEMI	1665	66	60	al ricovero (v. basale), a 30 giorni e a 6 mesi	IMMULITE 2000 NT-proBNPkit	500	30	morte, IM, ictus
4	Farhan et al. (2017) ¹²	SCR	SCA-NSTEMI	2240	64,4	76	a digiuno	Dimension RxL platform, Dade Behring Diagnostics	300	12	morte, IM, shock cardiogeno, insufficienza cardiaca
5	Schelling et al. (2016) ¹³	CO	SCA-NSTEMI	1324	73,1	65	entro 24h dalla diagnosi e alla dimissione	ND	519	1	mortalità
6	Dhillon et al. (2011) ¹⁴	CO	NSTEMI	577	70	69	tra la 3° e 5° giornata dal ricovero	SPSS version 14 and Stata version 11.1	NA	18	mortalità, scompenso cardiaco, IM,
7	Scirica et al. (2011) ¹⁵	SCR	SCA-NSTEMI	4352	64	65	entro 48 dall'insorgenza dei sintomi	Dimension RxL Siemens health care diagnostics	400	12	morte cardiaca, IM, insufficienza cardiaca
8	Eren et al. (2009) ¹⁶	CO	SCA-NSTEMI	137	61,7	62	12-18h	Elecsys 2010 Roche Diagnostics	310	22	mortalità
9	Nørgaard et al. (2008) ¹⁷	SCR	SCA-NSTEMI	455	66	70	ricovero e a 6, 12, 24, 36, 48, 72 h	Elecsys 2010 Roche Diagnostics	167	27	mortalità
10	Windhausen et al. (2007) ¹⁸	SCR	SCA-NSTEMI	1141	62,3	73	13h	Elecsys 2010 Roche Diagnostics	1170 (M), 2150 (F)	12	morte, IM, angina instabile
11	Ndrepepa et al. (2007) ¹⁹	CO	SCA-NSTEMI	493	66,7	71	ricovero	Elecsys 2010 Roche Diagnostics	210	48	mortalità, IM
12	Navarro Estrada et al. (2006) ²⁰	CO	SCA-NSTEMI	585	NA	73	3h	Modular E170 Roche Diagnostics	278,7	6	morte, IM
13	Heeschen et al. (2004) ²¹	SCR	SCA-NSTEMI	1791	62	67	ricovero e a 48,72h	Elecsys 2010 Roche Diagnostics	250	1	morte, IM, ischemia refrattaria

14	Galvani et al. (2004) ²²	CO	SCA-NSTE	884	66,2	71	3.5h	Elecsys 2010 Roche Diagnostics	107	1	morte, ischemia recedivante, insufficienza cardiaca
15	Bazzino et al. (2004) ²³	CO	SCA-NSTE	1483	66	64	3h	Modular E170 Roche Diagnostics	586	6	mortalità, IM
16	James et al. (2003) ²⁴	SCR	SCA-NSTE	6809	65	62	9.5h	Elecsys 2010 Roche Diagnostics	237	12	mortalità, IM
17	Jernberg et al. (2003) ²⁵	SCR	SCA-NSTE	2019	65,7	ND	39h	Elecsys 2010 Roche Diagnostics	294 (M), 395 (F)	24	mortalità, IM

CO: Studio di coorte osservazionale SCR: Studio clinico randomizzato IM: Infarto miocardico
 SC: Scempenso cardiaco M: Maschio F: Femmina

Tabella 1 L'estrazione dei dati dagli studi inclusi nella metanalisi

4.2 Analisi dell'outcome : morte per qualsiasi causa

Il primo outcome analizzato nel nostro studio è la morte per qualsiasi causa. Allo scopo di rendere le stime più accurate possibile, è stata eseguita un'analisi supplementare dell'effetto studiato (HR o OR), basata sulla separazione di tutti gli articoli in due sottogruppi in base al tipo di studio eseguito (CO o SCR).

4.2.1 Valutazione dell'associazione esistente tra NT-proBNP e il rischio di morte per qualsiasi causa secondo i valori di HR degli studi inclusi nella metanalisi

Nella sottostante rappresentazione grafica Forest plot si può osservare la distribuzione dei HR per ognuno dei sei studi inclusi nell'analisi. Il valore di HR totale è statisticamente significativo e suggerisce la presenza di associazione tra valori elevati di NT-proBNP e il rischio aumentato di morte per qualsiasi causa (HR: 1,36 ; 95% IC: 1,18-1,58 ; p=0,000). È stata identificata la presenza di eterogeneità elevata nei sei studi analizzati ($I^2=77,014$; p=0,001). (Immagine 2 si si tabella 2)

Immagine 2 Valutazione del rischio di morte per qualsiasi causa conforme alle HR

Valutazione del rischio di morte per qualsiasi causa conforme alle HR

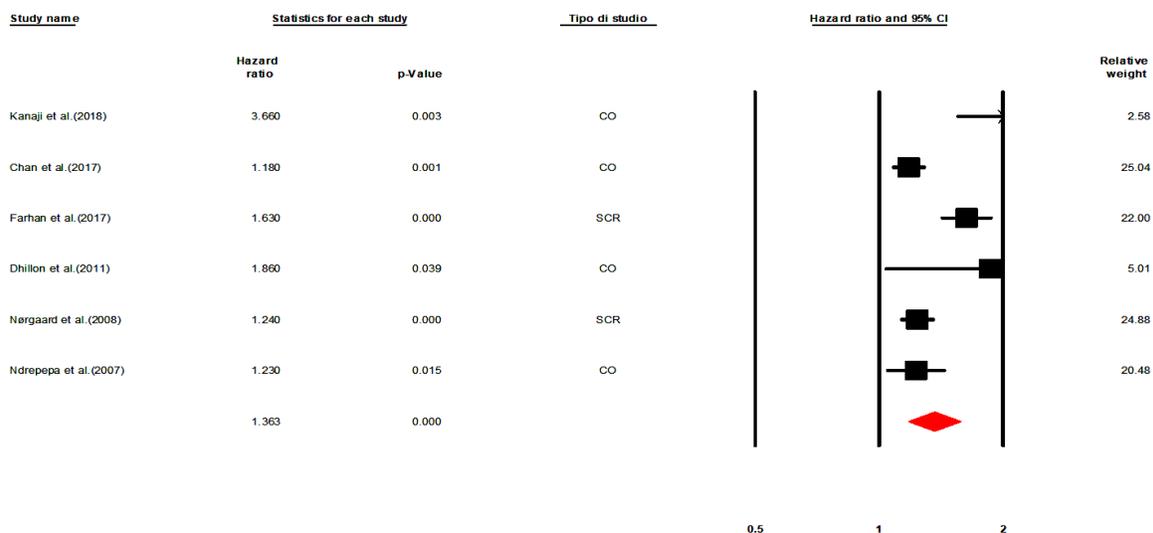


Tabella 2 Dati statistici sul calcolo del valore HR totale e analisi dell'eterogeneità

Model	Effect size and 95% interval				Test of null (2-Tail)	
	Number Studies	Point estimate	Lower limit	Upper limit	Z-value	P-value
Fixed	6	1.281	1.210	1.355	8.556	0.000
Random effects	6	1.363	1.178	1.576	4.163	0.000

Heterogeneity				Tau-square
Q-value	df (Q)	P-value	I-squared	Tau Squared
21.753	5	0.001	77.014	0.020

I valori di HR per quanto riguarda la morte sono stati riportati in tre coorti osservazionali (CO) e in tre studi clinici randomizzati (SCR) . Valori elevati di NT-proBNP sono stati associati ad un aumentato rischio di morte per qualsiasi causa (HR: 1,38 ; 95% IC: 1,166-1,636). È stata rilevata un'importante eterogeneità ($I^2=77.014$; $p=0.001$).

L'associazione è stata statisticamente significativa sia per gli studi SCR (HR, 1,41 ; 95% IC 1,10-1,816 ; $p=0,007$), che per gli studi di coorte (HR: 1,355; 95 % IC: 1,076-1,705 ; $p=0.010$) (Figura 3 e Tabella 3).

L'eterogeneità è elevata ed è causata, principalmente, da due studi SCR ($p=0,002$; $I^2=89,65\%$), rispetto ai quattro studi CO ($p=0.034$; $I^2=65.35$) (Tabella 3).

Immagine 3 Valutazione del rischio di morte per qualsiasi causa conforme alle HR

Valutazione per sottogruppo del rischio di morte per qualsiasi causa conforme alle HR

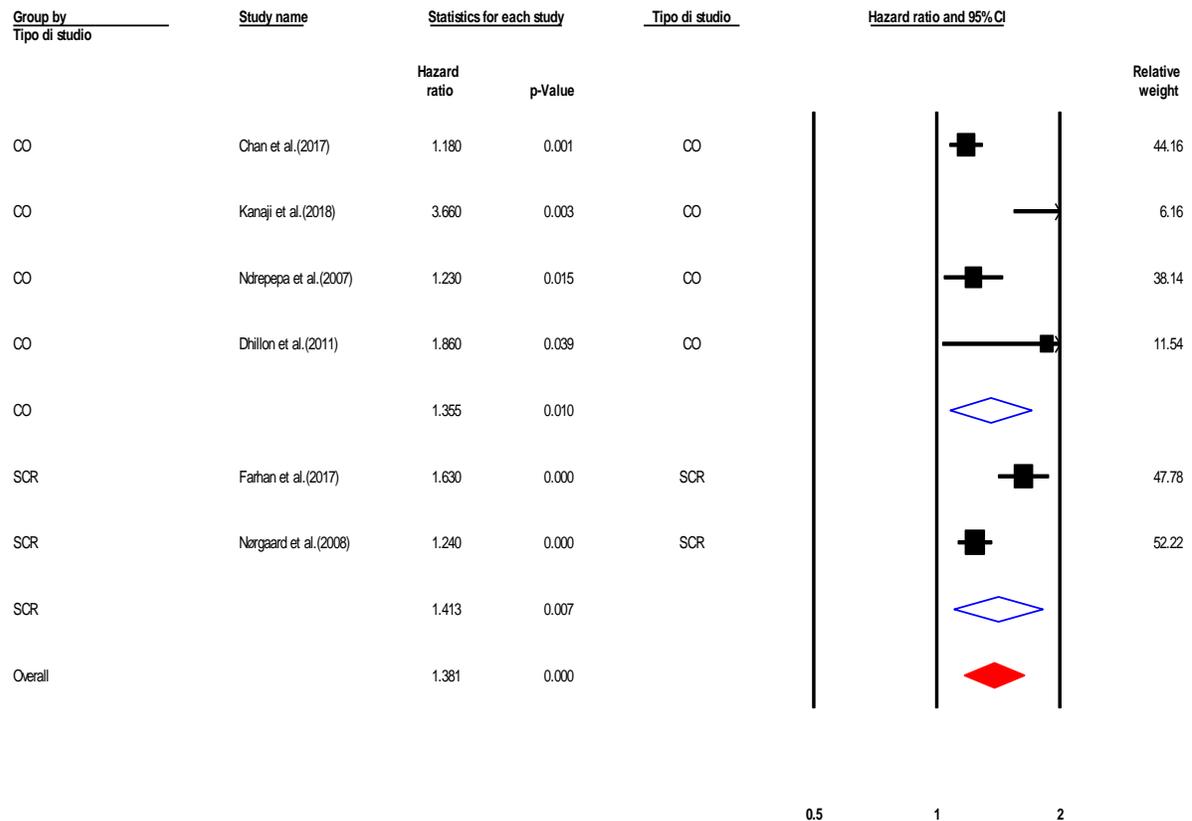
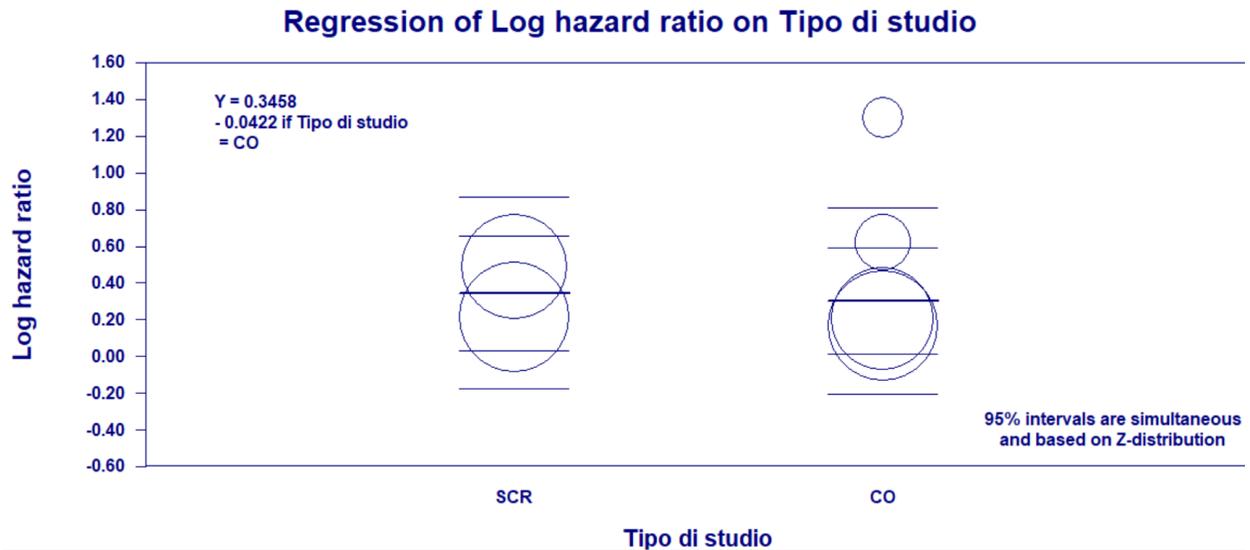


Tabella 3 Dati statistici sul calcolo del valore HR totale e analisi dell'eterogeneità

Groups		Effect size and 95% interval			Test of null (2-Tail)	
Group	Number Studies	Point estimate	Lower limit	Upper limit	Z-value	P-value
Random effects analysis						
CO	4	1.355	1.076	1.705	2.588	0.010
SCR	2	1.413	1.100	1.816	2.704	0.007
Total between						
Overall	6	1.381	1.166	1.636	3.735	0.000

Heterogeneity				Tau-square
Q-value	df (Q)	P-value	I-squared	Tau Squared
8.658	3	0.034	65.350	0.024
9.669	1	0.002	89.658	0.034
18.327	4	0.001		
3.425	1	0.064		
21.753	5	0.001	77.014	0.020

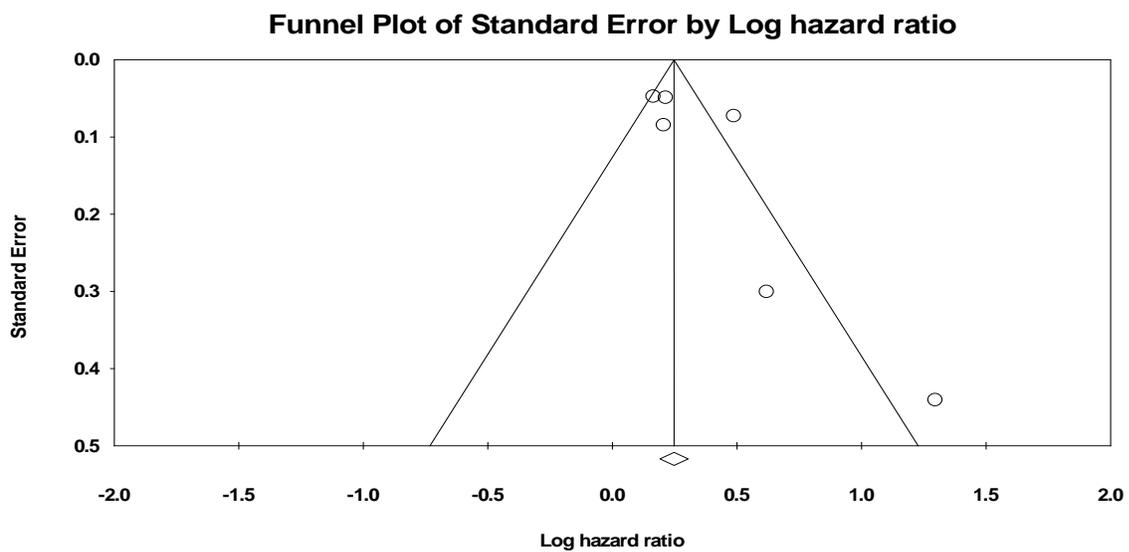
Immagine 4. Analisi attraverso la Meta-regressione



La meta-regressione non ha mostrato una significativa differenza per gli studi per quanto riguarda la morte per qualsiasi causa. ($p = 0,404$) (Immagine 4)

Il test Funnel Plot non ha evidenziato una grave asimmetria tra gli studi. (Immagine 5)

Immagine 5 Analisi del bias di pubblicazione cu attraverso il test Funnel Plot



4.2.2 Valutazione dell'associazione esistente tra NT-proBNP e il rischio di morte per qualsiasi causa secondo i valori di OR degli studi inclusi nella metanalisi

Nella sottostante rappresentazione grafica Forest plot si può osservare la distribuzione dei valori di OR per ognuno dei sei studi inclusi nell'analisi. Il valore di OR totale è statisticamente significativo e suggerisce la presenza di associazione tra valori elevati di NT-proBNP e il rischio aumentato di morte per qualsiasi causa (OR, 3,322 ; 95% IC: 1,825-6,047 ; $p=0.000$) . È stata identificata la presenza di eterogeneità aumentata nei sei studi analizzati ($I^2=91.13$; $p=0.000$). (Immagine 6 e tabella 4)

Immagine 6 Dati statistici sul calcolo di OR totale e analisi dell'eterogeneità

Valutazione del rischio totale di morte per qualsiasi causa conforme alle OR

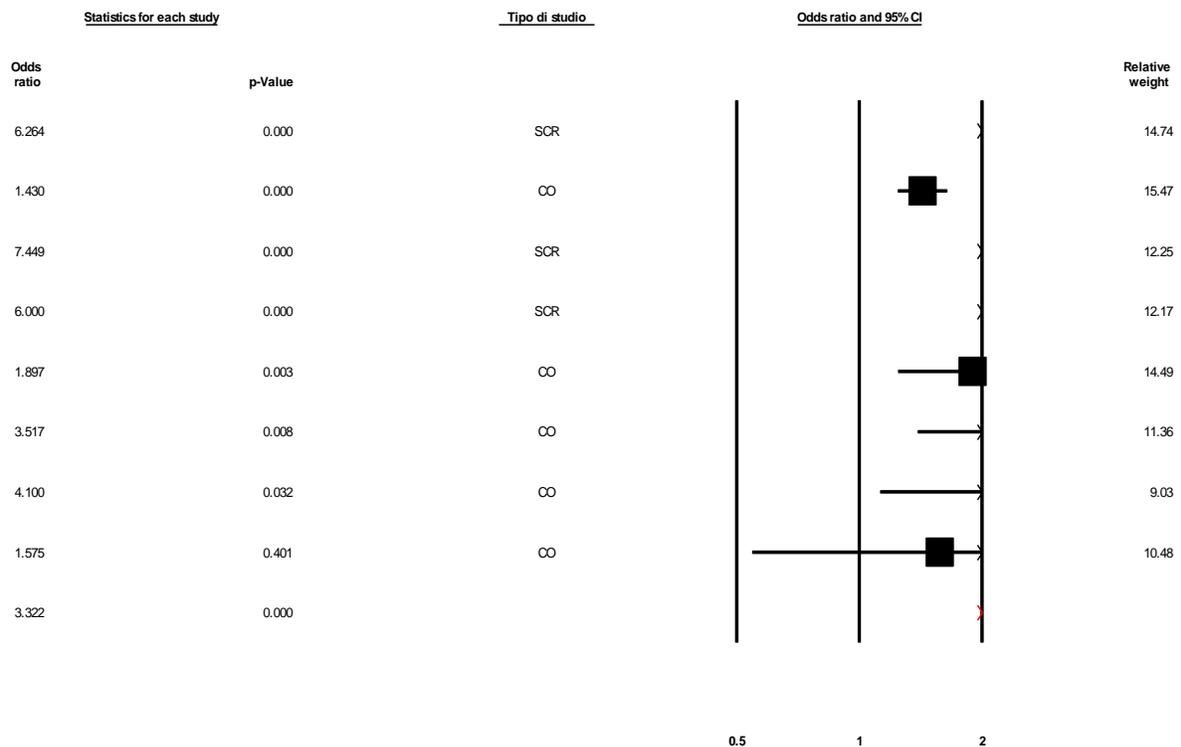


Tabella 4 Dati statistici sul calcolo di OR totale e analisi dell'eterogeneità

Model	Effect size and 95% interval				Test of null (2-Tail)	
Model	Number Studies	Point estimate	Lower limit	Upper limit	Z-value	P-value
Fixed	8	1.881	1.669	2.119	10.361	0.000
Random effects	8	3.322	1.825	6.047	3.929	0.000

Heterogeneity				Tau-square	
Q-value	df (Q)	P-value	I-squared	Tau Squared	
78.959	7	0.000	91.135	0.599	

Immagine 7 Valutazione del rischio di morte per qualsiasi causa conforme alle Valutazione per sottogruppo del rischio di morte per qualsiasi causa conforme alle OR

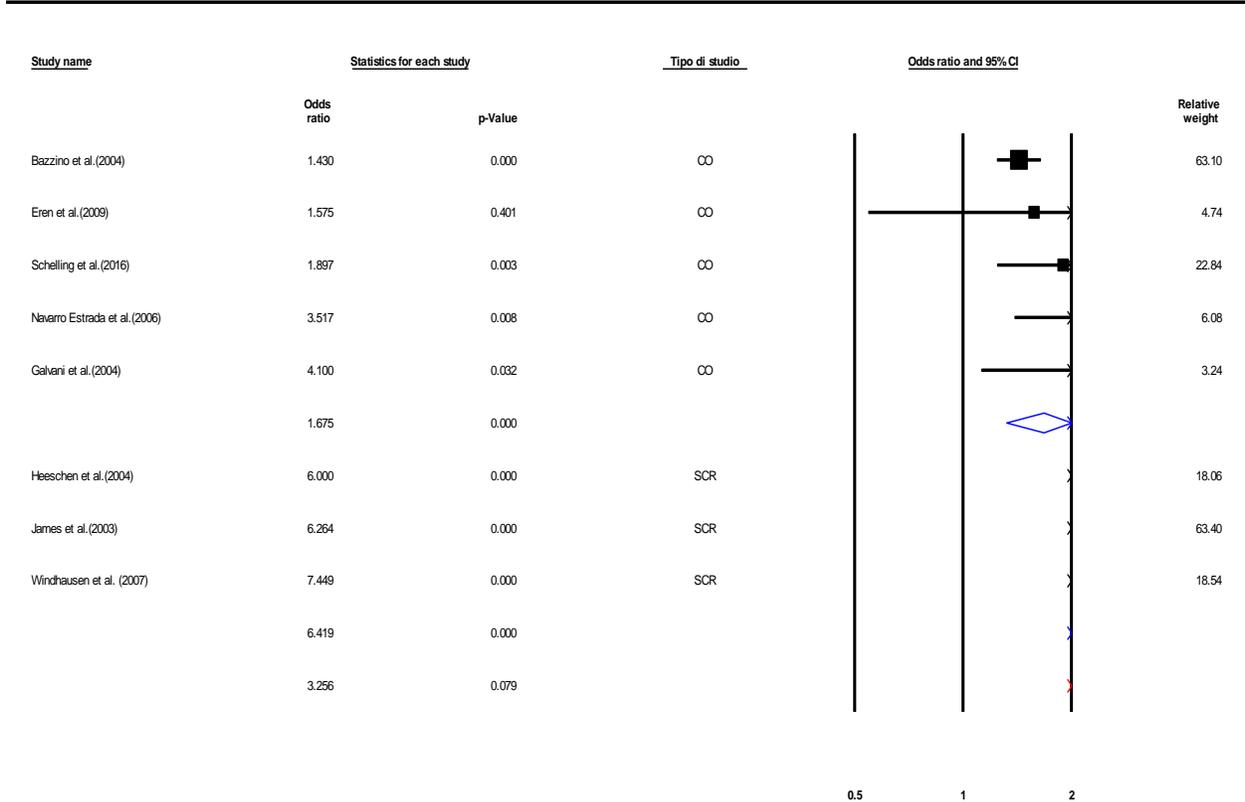


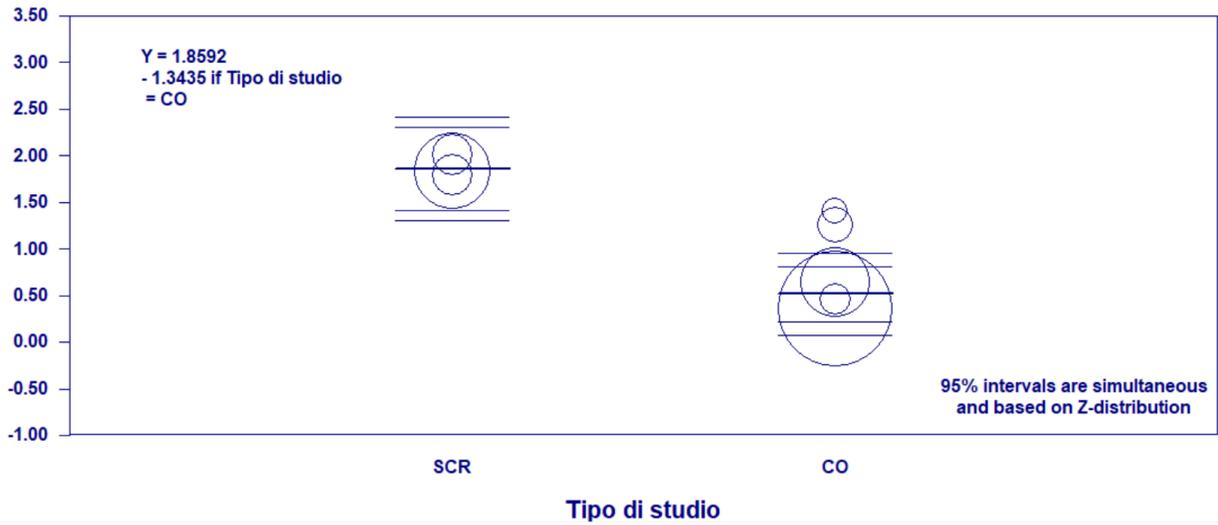
Tabella 5 Dati statistici sul calcolo di OR totale e analisi dell'eterogeneità

Groups		Effect size and 95% interval			Test of null (2-Tail)	
Group	Number Studies	Point estimate	Lower limit	Upper limit	Z-value	P-value
Random effects analysis						
CO	5	1.675	1.320	2.124	4.252	0.000
SCR	3	6.419	4.478	9.200	10.123	0.000
Total between						
Overall	8	3.256	0.873	12.145	1.757	0.079

Heterogeneity				Tau-square
Q-value	df (Q)	P-value	I-squared	Tau Squared
7.202	4	0.126	44.460	0.056
0.179	2	0.915	0.000	0.000
7.381	6	0.287		
71.578	1	0.000		
78.959	7	0.000	91.135	0.599

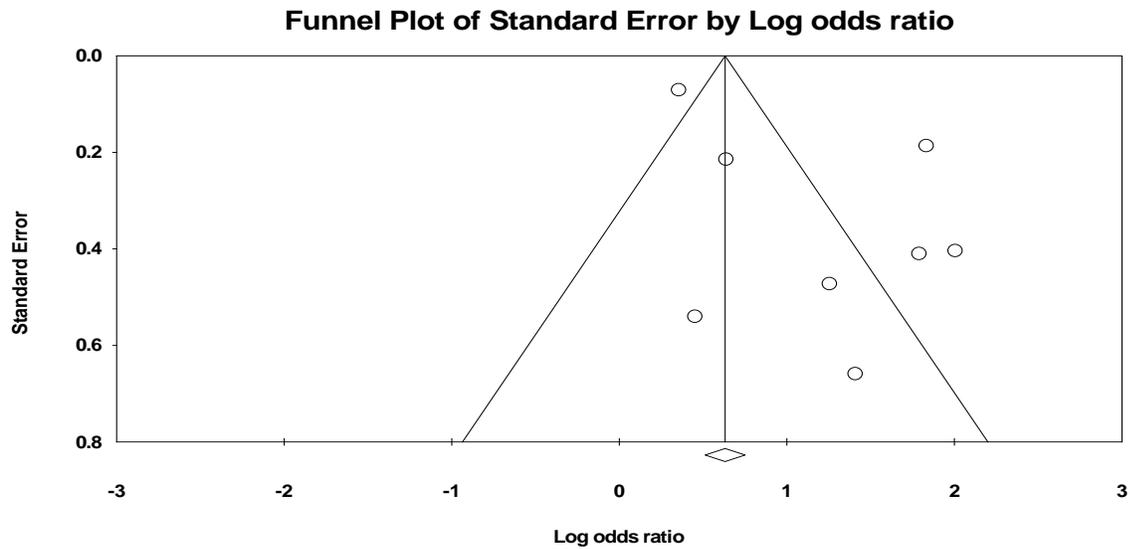
Immagine 8 Analisi attraverso la Meta-regressione

Regression of Log odds ratio on Tipo di studio



La meta-regressione ha mostrato una significativa differenza per quanto riguarda IM negli studi. ($p=0,0000$)

Immagine 9 Analisi del bias di pubblicazione attraverso il test Funnel Plot



Nel grafico qui riportato si evidenzia un'elevata asimmetria tra gli studi analizzati. (Immagine 9)

4.3 Analisi dell'outcome : Infarto miocardico de novo

4.3.1 Valutazione dell'associazione esistente tra NT-proBNP e il rischio di IM secondo i valori di HR degli studi inclusi nella metanalisi

Nella sottostante rappresentazione grafica Forest Plot si può osservare la distribuzione dei valori di HR per ognuno dei sei studi inclusi nell'analisi. Il valore di OR totale è statisticamente significativo e suggerisce la presenza di associazione tra valori elevati di NT-proBNP e il rischio aumentato di IM de novo (HR: 1,174 ; 95% IC: 1,062-1,297 ; p=0,0016). E' stata identificata la presenza di eterogeneità moderata nei sei studi utilizzati ($I^2=32,6$; p=0,191). (Immagine 10 si tabella 6)

Immagine 10 Valutazione del rischio di IM de novo conforme alle HR di tutti gli studi

Valutazione del rischio totale di IM conforme alle HR

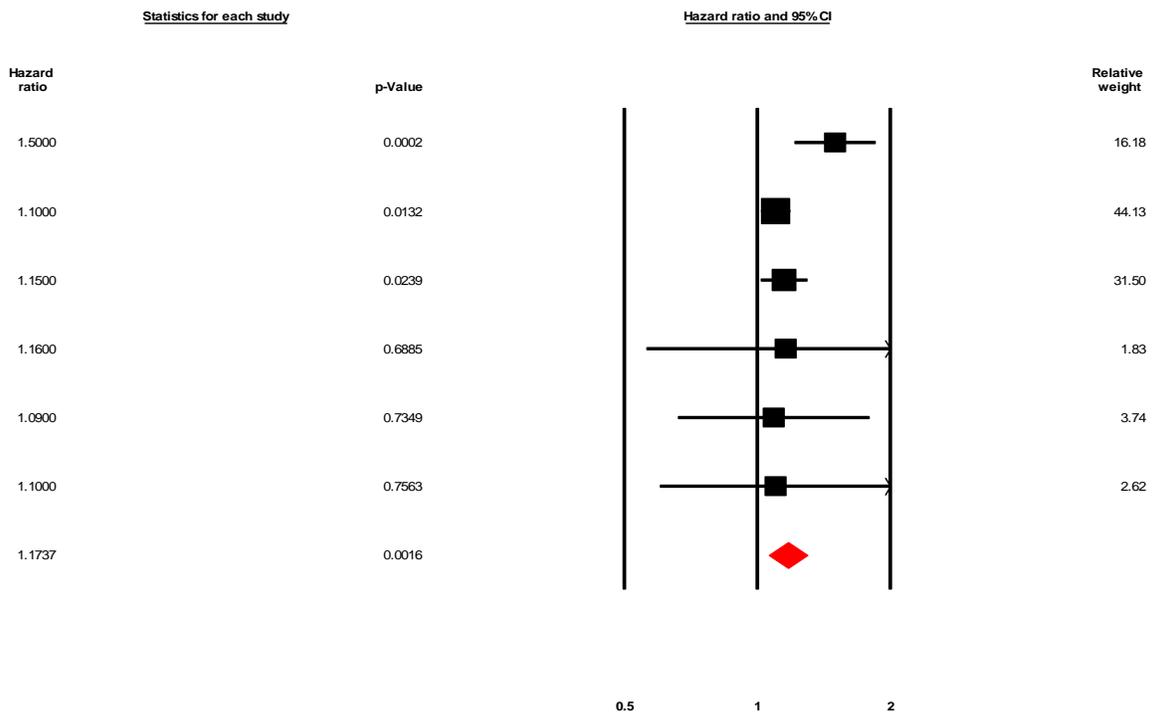


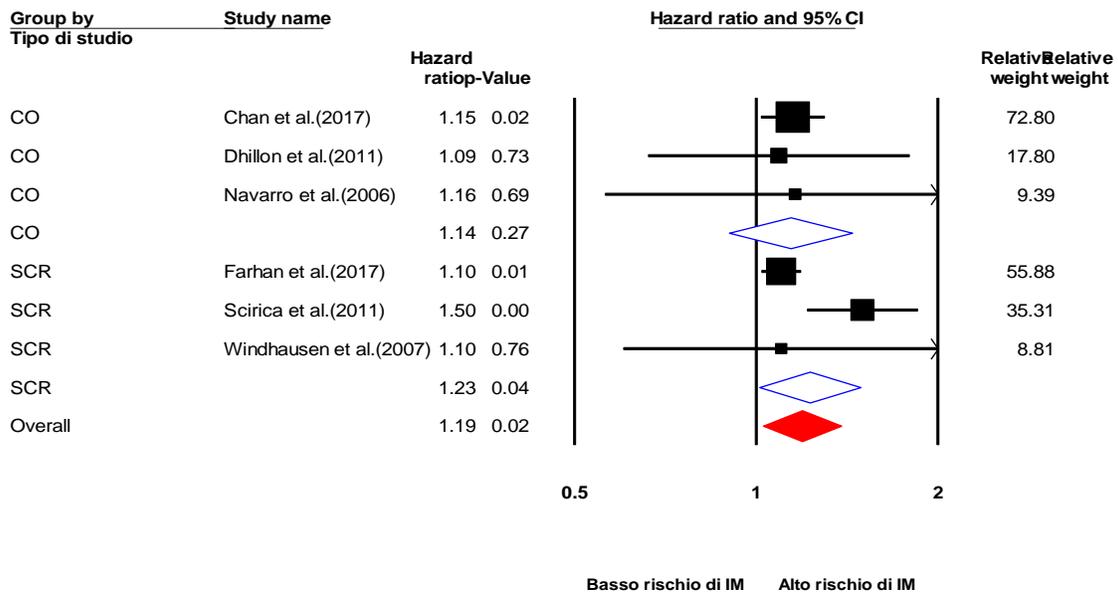
Tabella 6 Dati statistici sul calcolo del valore HR totale e analisi dell'eterogeneità

Model	Effect size and 95% interval				Test of null (2-Tail)	
Model	Number Studies	Point estimate	Lower limit	Upper limit	Z-value	P-value
Fixed	6	1.141	1.074	1.212	4.285	0.000
Random effects	6	1.174	1.062	1.297	3.149	0.002

Heterogeneity			Tau-square	
Q-value	df (Q)	P-value	I-squared	Tau Squared
7.418	5	0.191	32.600	0.004

Immagine 11 Valutazione del rischio di IM de novo conforme alle HR per sottogrup

Valutazione del rischio di IM de novo conforme alle HR



CO:Coorte osservazionale SCR:Studio clinico randomizzato HR:Hazard Ratio IM:Infarto miocardico I-squared 32.60

I valori di HR riguardanti l'infarto miocardico di nuova insorgenza sono stati riportati in tre coorti osservazionali e in tre studi SCR. Valori elevati di NT-proBNP sono stati associati ad un aumentato rischio di infarto miocardico di nuova insorgenza (HR:1,19 ; 95% CI: 1,02-1,38). È stata rilevata una moderata eterogeneità (p=0.19 ; I²=32.60).

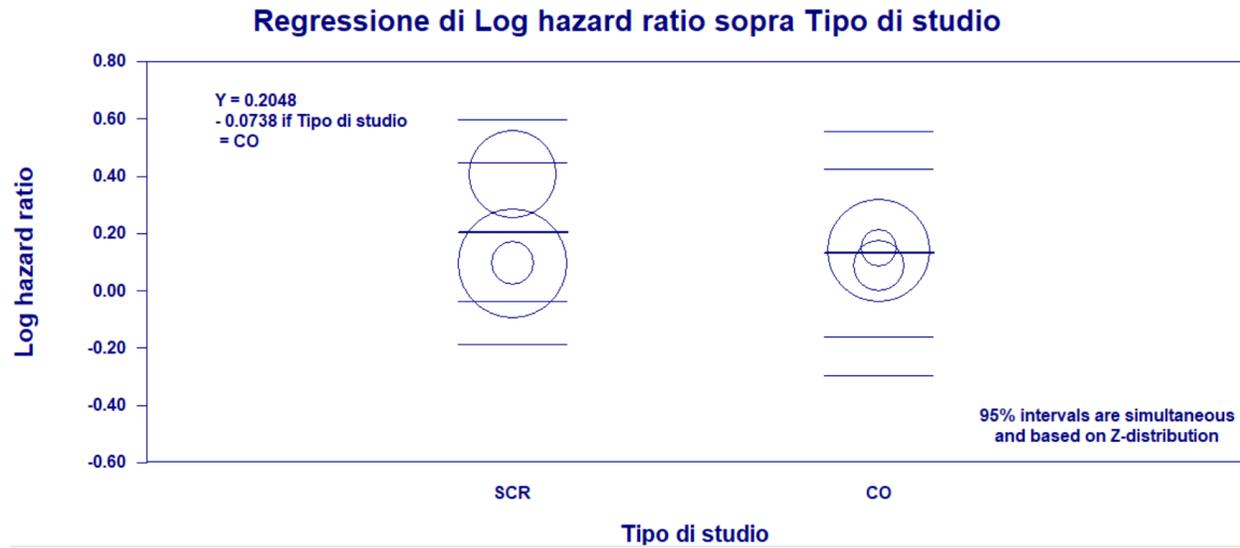
L'associazione è stata consistente per gli studi SCR (HR: 1,23 ; 95% CI: 1.01-1.49 ; p=0,04), ma non è stata statisticamente significativa per gli studi di coorte (HR: 1,14 ; 95% CI: 0.90-1.44 ; p=0.27), (Immagine 11 e tabella 6).

L'eterogeneità è stata causata, principalmente, dai tre studi SCR (p = 0,025; I² = 72,84%), in confronto ai tre studi di coorte (p = 0,97; I²=0%) (Tabella 7)

Tabella 7 Dati statistici per la determinazione del HR totale e analisi dell'eterogeneità

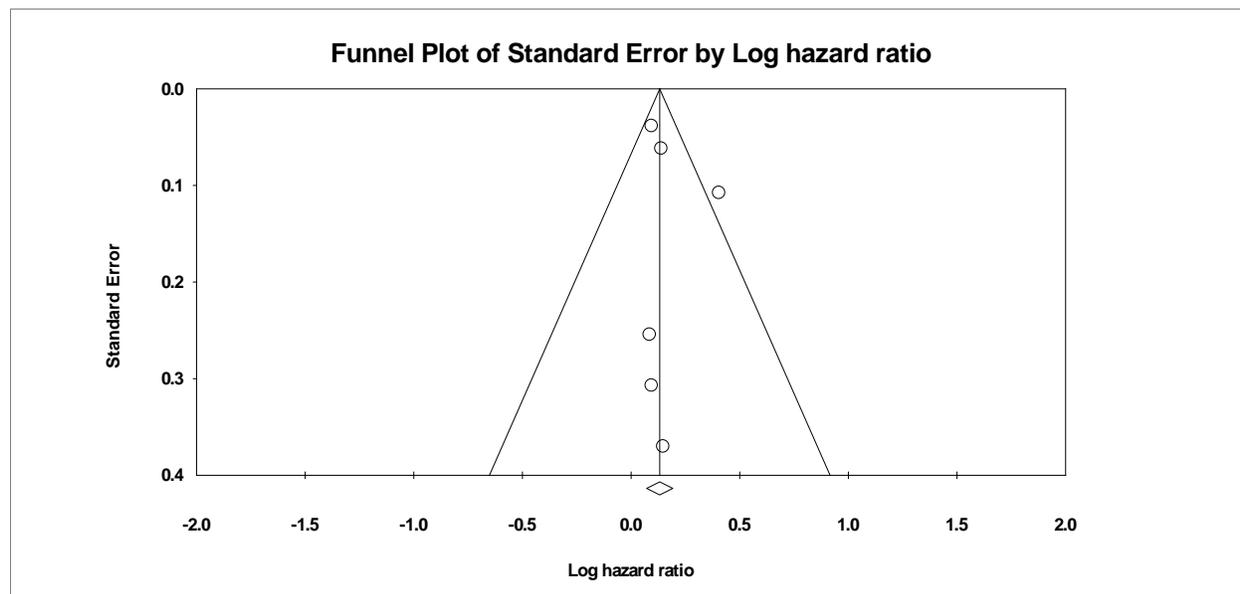
Groups		Effect size and 95% interval			Test of null (2-Tail)	
Group	Number Studies	Point estimate	Lower limit	Upper limit	Z-value	P-value
Random effects analysis						
CO	3	1.140	0.901	1.442	1.093	0.274
SCR	3	1.227	1.012	1.489	2.078	0.038
Total between						
Overall	6	1.191	1.026	1.383	2.300	0.021
Heterogeneity						
		Heterogeneity			Tau-square	
Q-value	df (Q)	P-value	I-squared		Tau Squared	
0.043	2	0.979	0.000		0.000	
7.365	2	0.025	72.844		0.031	
7.408	4	0.116				
0.011	1	0.918				
7.418	5	0.191	32.600		0.004	

Immagine 12. Analisi di Meta-regressione



La meta-regressione non ha mostrato una significativa differenza per quanto riguarda IM negli studi. ($p=0,31$)

Immagine 13 Analisi del bias di pubblicazione con il programma Funnel Plot



Nel grafico qui riportato si può osservare la presenza di lieve asimmetria tra gli studi.

4.3.2 Valutazione dell'associazione esistente tra NT-proBNP e il rischio di IM secondo i valori di OR degli studi inclusi nella metanalisi

Nel grafico Forest Plot qui presente si può osservare la distribuzione dei valori di OR per ogni dei sei studi inclusi nell'analisi. OR totale è statisticamente significativo e suggerisce l'esistenza di associazione tra i valori elevati di NT-proBNP e rischio aumentato di IM di nuova insorgenza. (OR: 1,49 ; 95% CI: 1,12-1,99 ; p=0,0065). (Immagine14, tabella 8)

Immagine 14 Valutazione del rischio di IM de novo conforme alle OR di tutti gli studi

Valutazione del rischio di IM de novo conforme alle OR

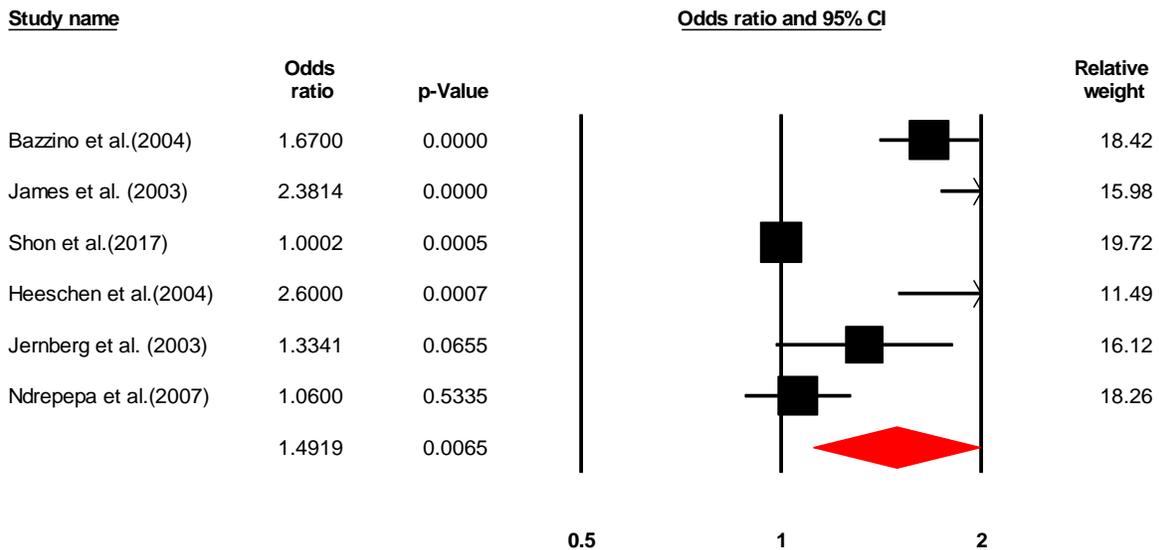


Tabella 8 Dati statistici sul calcolo del valore OR totale e analisi dell'eterogeneità

Model	Effect size and 95% interval				Test of null (2-Tail)	
Model	Number Studies	Point estimate	Lower limit	Upper limit	Z-value	P-value
Fixed	6	1.000	1.000	1.000	3.513	0.000
Random effects	6	1.492	1.118	1.990	2.721	0.007

Heterogeneity				Tau-square
Q-value	df (Q)	P-value	I-squared	Tau Squared
78.694	5	0.000	93.646	0.110

I valori di OR per quanto riguarda l'infarto miocardico de novo, sono stati riportati in tre coorti osservazionali e in tre SCR. L'analisi dei sottogruppi degli studi inclusi non ha rilevato un'associazione statisticamente significativa tra valori elevati di NT-proBNP e il rischio aumentato di infarto miocardico de novo (OR, 1,51; IC al 95% 0,94-2,43; $p = 0,086$). È stata rilevata eterogeneità molto elevata ($p = 0,00$; $I^2 = 93,64$).

L'associazione è stata coerente per gli studi SCR (OR, 1,95; IC 95% 1,34-2,83; $p = 0,0005$), invece non è stata statisticamente significativa per gli studi di coorte (OR, 1,20; CI 0,87-1,64; $p = 0,24$) (Immagine 15 e tabella 9).

L'eterogeneità è stata causata principalmente dai tre studi SCR ($p = 0.000$; $I^2 = 94,19\%$), rispetto ai tre studi CO ($p = 0,016$; $I^2=75.93\%$) (Tabella 9).

Immagine 15 Valutazione del rischio di IM de novo conforme alle OR per sottogruppi

Valutazione del rischio di IM de novo conforme alle OR

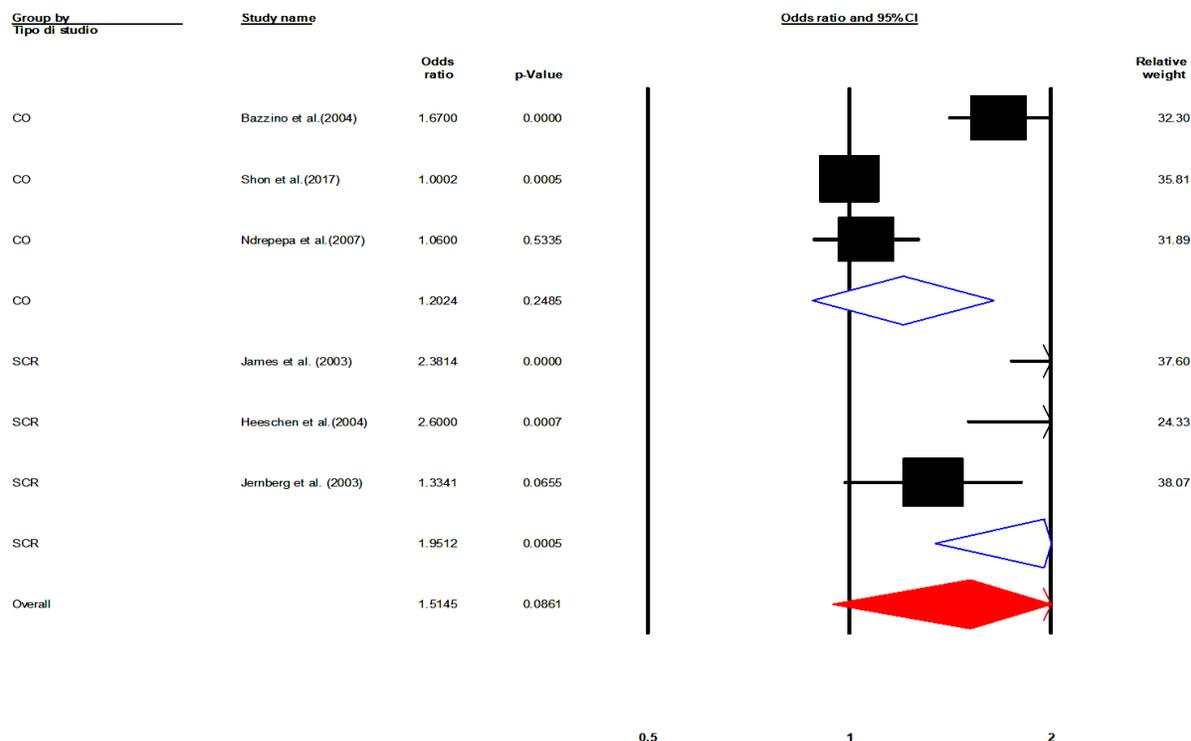
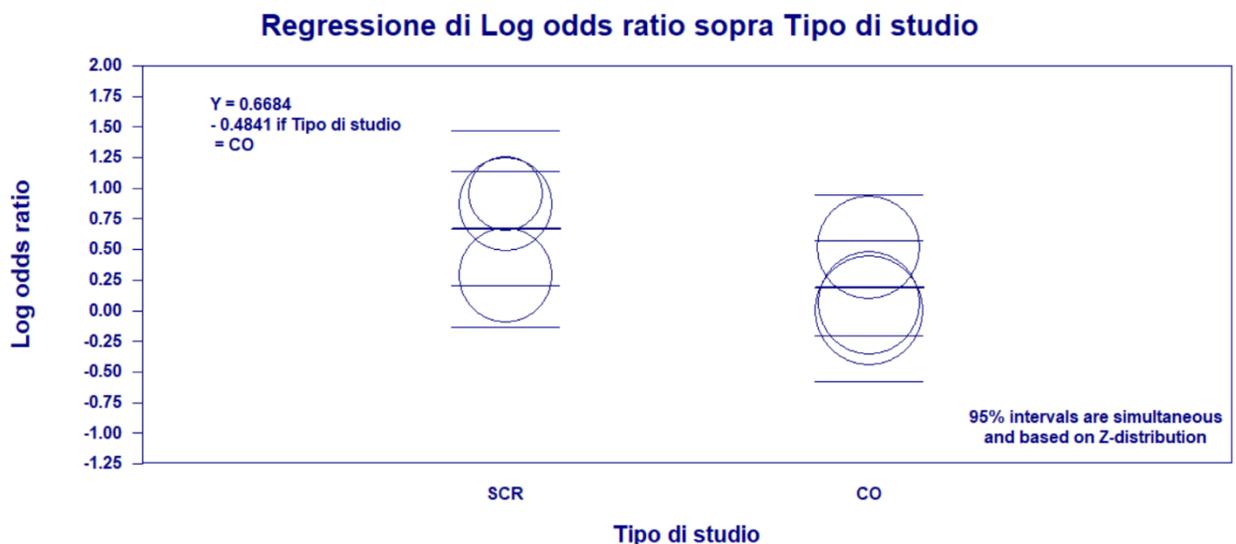


Tabella 9 Dati statistici per la determinazione del OR totale e analisi dell'eterogeneità

Groups	Effect size and 95% interval				Test of null (2-Tail)	
	Number Studies	Point estimate	Lower limit	Upper limit	Z-value	P-value
CO	3	1.202	0.879	1.644	1.154	0.249
SCR	3	1.951	1.342	2.837	3.502	0.000
Total between						
Overall	6	1.514	0.943	2.433	1.717	0.086

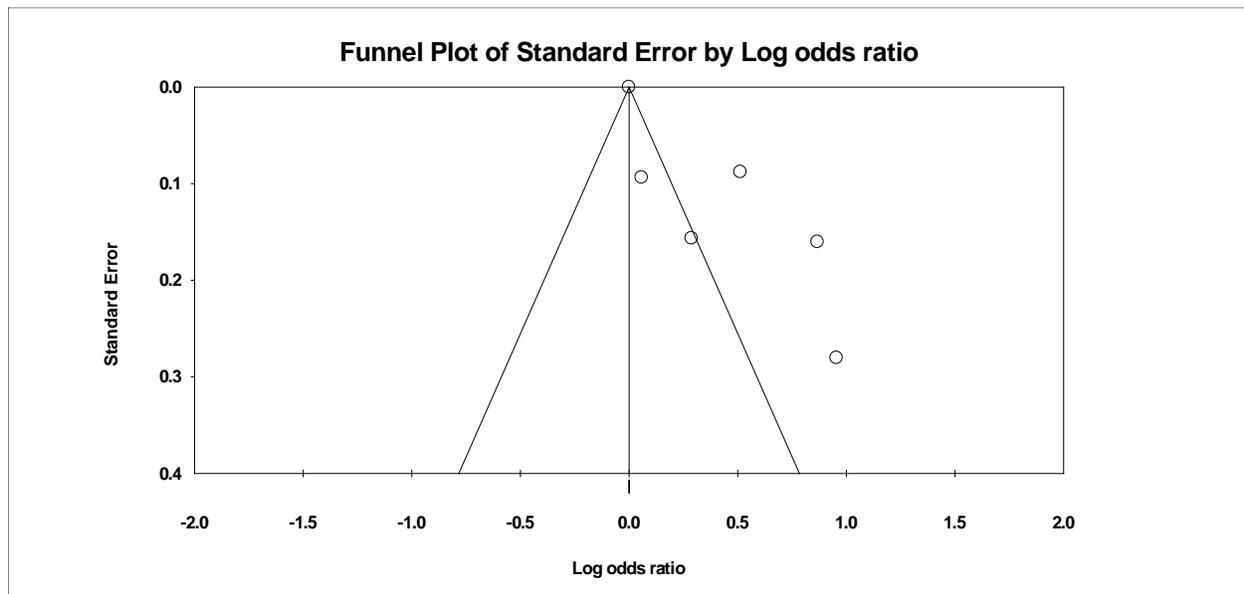
Heterogeneity				Tau-square
Q-value	df (Q)	P-value	I-squared	Tau Squared
34.406	2	0.000	94.187	0.067
8.312	2	0.016	75.937	0.112
42.718	4	0.000		
35.976	1	0.000		
78.694	5	0.000	93.646	0.110

Immagine 16. Analisi di Meta-regressione



La meta-regressione ha mostrato una differenza significativa nell'IM per gli studi (p=0,026)

Immagine 17 Analisi del bias di pubblicazione con il programma Funnel Plot



Nell'immagine 17 si può osservare la presenza di asimmetria importante tra gli studi e indica bias di pubblicazione.

5 DISCUSSIONI

La SCA-NSTE è un grave problema di salute pubblica nei paesi industrializzati, ma l'incidenza sta aumentando anche nei paesi in via di sviluppo²⁶.

In assenza di trattamento, la prognosi è molto bassa per questi soggetti. La mortalità è spesso aumentata e persino superiore rispetto ai pazienti con STEMI²⁷.

La maggior parte delle morti nella sindrome coronarica acuta avvengono per morte improvvisa o infarto miocardico²⁶.

Numerosi studi sono stati condotti allo scopo di analizzare il valore prognostico e diagnostico di BNP, ma negli ultimi 10-20 anni l'attenzione si è concentrata sempre di più sullo studio di NT-proBNP, probabilmente grazie alle caratteristiche di maggiore affidabilità (emivita più lunga, stabilità maggiore in seguito al dosaggio e alla conservazione dei campioni prelevati). È un forte indicatore di decessi ed eventi cardiaci sia nei pazienti asintomatici che sintomatici affetti da insufficienza cardiaca²⁸.

Il presente studio di metanalisi ha dimostrato che valori elevati di NT-proBNP sono associati in maniera diretta al rischio aumentato per IM di nuova insorgenza e morte per qualsiasi causa nei pazienti con SCA-NSTE. Gli studi finora pubblicati che possiedono tra gli end-points primari anche gli outcomes della nostra ricerca, evidenziano come NT-proBNP abbia una sensibilità elevata nella determinazione di questi rischi, invece specificità ridotta. Per cui risulta difficile stimare con esattezza un valore cut-off di concentrazione aumentata.

In base ai dati ottenuti dalla nostra analisi risulta che il dosaggio di NT-proBNP rappresenta un approccio utile per la stratificazione del rischio nei pazienti con SCA-NSTE. I risultati della metanalisi sono di grande importanza poiché ottenuti dall'analisi complessiva di 31.698 pazienti. Inoltre, concordano con le raccomandazioni delle linee guida dell'Associazione di Cardiologia Europea³.

L'attuale metanalisi ha dimostrato una correlazione diretta tra i livelli di concentrazione elevata di NT-proBNP e il rischio aumentato di morte per qualsiasi causa. Questa

evidenza viene mostrata dai valori di (HR: 1,38 ; 95% IC: 1,166-1,636) , (OR: 3,322 ; 95% IC: 1,825-6,047) e $p=0,000$. L'associazione è consistente sia per gli studi clinici randomizzati che per gli studi di corte.

Anche per il secondo outcome analizzato, lo studio ha dimostrato l'esistenza di un evidente rapporto tra valori elevati di NT-proBNP e il rischio di infarto di nuova insorgenza (HR: 1,174 ; 95% IC: 1,062-1,297 ; $p=0,0016$) e (OR:1,49 ; 95% 1,12-1,99 ; $p=0,0065$).L'associazione è stata consistente per gli studi SCR, ma non statisticamente significativa per gli studi CO.

Dai risultati statistici ottenuti si osserva come NT-proBNP abbia un maggior potere determinativo per il rischio di morte rispetto al rischio per IM. Questo fatto si spiega, in parte, con l'impiego diretto nel processo di vasodilatazione e, in parte, con l'assenza di partecipazione nel processo di rottura della placa aterosclerotica o nella trombogenesi. È un dato di fatto che l'aumento della pressione intraventricolare comporta una maggiore secrezione di NT-proBNP e solitamente l'aumento si associa ad una condizione di insufficienza cardiaca piuttosto che all'infarto³.

Il punto forte della nostra metanalisi è la valutazione più accurata possibile della correlazione tra NT-proBNP e i due outcomes: morte per qualsiasi causa e IM de novo. Per l'analisi sono stati utilizzati i valori di rischio (HR e OR) estratti direttamente dagli studi, molti dei quali sono stati già adattati alle variabili che avrebbero potuto interferire con l'associazione ricercata (NT-proBNP e morte, NT-proBNP e IM). Le analisi sono state eseguite in maniera separata, prima per gli studi che hanno fornito i dati di HR e poi per quelli con OR, allo scopo di evitare il bias d'analisi. I valori di HR e OR non sono sovrapponibili. Oltre a stimare il rischio totale nelle due categorie, HR totale e OR totale, è stata preferita l'analisi per sottogruppi, secondo il tipo di studio originariamente condotto.

L'inclusione di un numero limitato di studi potrebbe ridurre in parte la credibilità della metanalisi, soprattutto nella valutazione del bias di pubblicazione con il test Funnel Plot. Nel presente lavoro sono stati inclusi, comunque, tutti gli studi pubblicati fino a maggio 2020 che hanno presentato dati per gli outcomes analizzati.

È stata valutata la presenza di eterogeneità tra gli studi. Con l'aiuto di vari tipi di programmi è stata quantificata nel modo più accurato possibile. L'analisi invece è stata eseguita con la meta-regressione. L'analisi dell'eterogeneità è importante in quanto contribuisce ad aumentare la qualità della metanalisi stessa.

6 CONCLUSIONI

La nostra metanalisi ha dimostrato che il dosaggio di NT-proBNP è un approccio utile per la stratificazione del rischio nei pazienti con SCA-NSTE.

Lo studio ha mostrato che valori elevati di Nt-proBNP sono associati ad un aumentato rischio di morte. L'associazione è valida per entrambe le categorie, sia per gli studi SCR che per gli studi di coorte.

La metanalisi ha anche mostrato una stretta relazione tra l'aumento dei valori di NT-proBNP e il rischio aumentato di infarto miocardico. L'associazione era coerente per gli studi SCR, ma non era statisticamente significativa per gli studi sulle CO.

Valori elevati di NT-proBNP sono associati al rischio aumentato di morte o infarto miocardico in pazienti con SCA-NSTE.

La misurazione di NT-proBNP dovrebbe essere combinata con altri biomarcatori di danno tissutale cardiaco per ottenere una stratificazione ottimale del rischio e una migliore gestione dei pazienti con SCA-NSTE. Con la nuova pratica clinica , ove necessario, si potrebbe beneficiare della rivascolarizzazione invasive precoce aumentando sensibilmente la prognosi di questi pazienti.

7 BIBLIOGRAFIA

1. Bennett, M. Acute coronary syndrome and heart failure. *Anaesth. Intensive Care Med.* **8**, 525–528 (2007).
2. J., W. *et al.* ASSOCIATION OF N-TERMINAL PRO-BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE AND SUBSEQUENT MAJOR ADVERSE CARDIOVASCULAR AND CEREBRAL EVENTS IN PATIENTS UNDERGOING PCI FOR ACS AND NORMAL LEFT VENTRICLE EJECTION FRACTION. *J. Am. Coll. Cardiol.* **75**, 46 (2020).
3. Roffi, M. *et al.* 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur. Heart J.* **37**, 267–315 (2016).
4. Alkindi, F. *et al.* Clinical Presentations and Outcomes in Patients Presenting With Acute Cardiac Events and Right Bundle Branch Block. *Angiology* **71**, 256–262 (2020).
5. C., R. *et al.* High n-terminal prob-type natriuretic peptide indicates elevated risk of death after percutaneous coronary intervention compared to coronary artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *J. Clin. Med.* **8**, 898 (2019).
6. Saenger, A. K. & Jaffe, A. S. The Use of Biomarkers for the Evaluation and Treatment of Patients with Acute Coronary Syndromes. *Med. Clin. North Am.* **91**, 657–681 (2007).
7. Long, M. & Li, L. Serum levels of cystatin C, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), and cardiac function in patients with unstable angina pectoris. *Med. Sci. Monit.* **26**, (2020).
8. Nienhuis, M. B., Ottervanger, J. P., Bilo, H. J. G., Dikkeschei, B. D. & Zijlstra, F.

- Prognostic value of troponin after elective percutaneous coronary intervention: A meta-analysis. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* **71**, 318–324 (2008).
9. Kanaji, Y. *et al.* PROGNOSTIC UTILITY OF PHASE CONTRAST CINE-MAGNETIC RESONANCE IMAGING OF CORONARY SINUS AFTER NON-ST-SEGMENT ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION. *J. Am. Coll. Cardiol.* **71**, A1572 (2018).
 10. H.S., S. *et al.* Biomarker for the prediction of major adverse cardiac events in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Osong Public Heal. Res. Perspect.* **8**, 237–246 (2017).
 11. Chan, M. Y. *et al.* Temporal Biomarker Profiling Reveals Longitudinal Changes in Risk of Death or Myocardial Infarction in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. *Clin. Chem.* **63**, 1214–1226 (2017).
 12. Farhan, S. *et al.* Fasting glucose, NT-proBNP, treatment with eptifibatide, and outcomes in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: an analysis from EARLY ACS. *Int. J. Cardiol.* **232**, 264-270 (2017).
 13. Schellings, D. A. A. M. *et al.* Predictive value of NT-proBNP for 30-day mortality in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a comparison with the GRACE and TIMI risk scores. *Vasc. Heal. Risk Manag.* **12**, 471–476 (2016).
 14. O.S., D. *et al.* Interleukin 33 and ST2 in non-ST-elevation myocardial infarction: comparison with Global Registry of Acute Coronary Events Risk Scoring and NT-proBNP. *Am. Heart J.* **161**, 1163–1170 (2011).
 15. Morrow, D. A. *et al.* B-type natriuretic peptide and the effect of ranolazine in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: observations from the MERLIN-TIMI 36 (Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST Elevation Acute Coronary-Thr. *J. Am. Coll. Cardiol.* **55**, 1189–1196 (2010).
 16. Nihan Kahya Eren, M.D., Faruk Ertaş, M.D., Ümit Yüksek, M.D., Çayan Çakır, M. D. & Cem Nazlı, M.D., Mehmet Köseoğlu, M.D., 1 Oktay Ergene, M. D. Additive

- prognostic value of NT-proBNP over TIMI risk score in intermediate-risk patients with acute coronary syndrome. (2009).
17. BJARNE L. NØRGAARD¹, CHRISTIAN J. TERKELSEN², M. R. & LENE HOLMVANG³, LARS GRIP⁴, L. H. & K. T. Risk prediction in acute coronary syndrome from serial in-hospital measurements of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide. *ACC* (2008).
 18. Windhausen, F. *et al.* N-terminal pro-brain natriuretic peptide for additional risk stratification in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome and an elevated troponin T: An Invasive versus Conservative Treatment in Unstable coronary Syndromes (ICTUS) substudy. *Am. Heart J.* **153**, 485–492 (2007).
 19. Ndrepepa, G. *et al.* A prospective cohort study of prognostic power of N-terminal probrain natriuretic peptide in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes. *Clin. Res. Cardiol.* **96**, 30–37 (2007).
 20. José Luis Navarro Estrada, MD, FACC, MSc, a Fernando Rubinstein, MD, MSc, a Maria Cecilia Bahit, MD, A., Florencia Rolandi, MD, a Diego Perez de Arenaza, MD, a Jose M. Gabay, MD, a Jose Alvarez, MD, B., Ricardo Sarmiento, MD, c Carlos Rojas Matas, MD, a Carlos Szejfman, MD, d Alejandro Tettamanzi, MD, E., Raul de Miguel, Biochem, a and Luis Guzman, MD, FACC, f on behalf of P. I. B. A. & Argentina; and Jacksonville, F. NT–probrain natriuretic peptide predicts complexity and severity of the coronary lesions in patients with non–ST-elevation acute coronary syndromes. (2006).
 21. Heeschen, C., Hamm, C. W., Mitrovic, V., Lantelme, N. H. & White, H. D. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels for dynamic risk stratification of patients with acute coronary syndromes. *Circulation* **110**, 3206–3212 (2004).
 22. Marcello Galvani, MD; Filippo Ottani, MD; Luigi Oltrona, MD; Diego Ardissino, M., Gian Franco Gensini, MD; Aldo P. Maggioni, MD; Pier Mannuccio Mannucci, M., Nicola Mininni, MD; Maria Domenica Prando, MD; Marco Tubaro, MD; Arialdo Vernocchi, P., Carlo Vecchio, MD; on behalf of the Italian Working Group on Atherosclerosis, Thrombosis, A. & (ANMCO), V. B. and the A. N. M. C. O. N-

Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide on Admission Has Prognostic Value Across the Whole Spectrum of Acute Coronary Syndromes. 2004

23. Bazzino, O. *et al.* Relative value of N-terminal probrain natriuretic peptide, TIMI risk score, ACC/AHA prognostic classification and other risk markers in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur. Heart J.* **25**, 859–866 (2004).
24. James, S. K. *et al.* N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (. *Circulation* **108**, 275-281 (2003).
25. Jernberg, T., Stridsberg, M. & Lindahl, B. Usefulness of plasma N-terminal proatrial natriuretic peptide (proANP) as an early predictor of outcome in unstable angina pectoris or non-ST-elevation acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* **89**, 64-66 (2002).
26. X., Z. & L., L. The prognostic value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in non-ST elevation acute coronary syndromes: A meta-analysis. *Clin. Chem. Lab. Med.* **50**, 731–739 (2012).
27. Emily Crowe, 1 *et al.* Early management of unstable angina and non-ST segment elevation myocardial infarction: summary of NICE guidance. *BMJ Br. Med. J. (Clinical Res. Ed.)* (2010). doi:10.1136/bmj.c1134
28. J A Doust, E Pietrzak, A Dobson, P. P. G. How well does B-type natriuretic peptide predict death and cardiac events in patients with heart failure: systematic review. *bjm* (2005). doi:10.1136/bmj.330.7492.625