



# Tecnologia Elecsys® proBNP II, Roche Diagnostics S.p.A., per stratificazione del rischio cardiovascolare e dello scompenso cardiaco in tutte le sue varianti con particolare attenzione alle manifestazioni nei pazienti diabetici

Rapporto redatto da:

- Dr. Riccardo Albertini, Direttore SC Laboratorio Analisi Chimico Cliniche
- Dr. Raffaele Gentile, SC Laboratorio Analisi Chimico Cliniche, Dirigente Medico
- Dr. Ing. Paolo Lago, Direttore SC Ingegneria Clinica Aziendale
- Dr.ssa Ing. Chiara Baldiraghi, SC Ingegneria Clinica Aziendale, Collaboratore Ingegnere
- Dr.ssa Alba Muzzi, Direttore SC Direzione Medica di Presidio
- Dr.ssa Elisabetta Lovati, SC Medicina Generale 1, Dirigente Medico
- Dr. Pietro Carlo Lucotti, SC Medicina Generale 1, Dirigente Medico
- Dr.ssa Michela Piva, SSD Grant Office, Technology Transfer Office e Servizio di Documentazione Scientifica

tutti professionisti appartenenti alla azienda Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo

## Sommario

PROBLEMA DI SALUTE, PROCEDURE E TECNOLOGIE SANITARIE .....	1
Descrizione del problema di salute.....	1
Intervento .....	1
Autorizzazioni e stato regolatorio.....	3
POTENZIALI IMPATTI.....	4
Rilevanza generale del problema di salute .....	5
C01 - Descrizione e gravità della malattia.....	5
C02 - Dimensioni della popolazione interessata .....	5
Rilevanza tecnica generale della tecnologia .....	5
C03 - Beneficio preventivo.....	6
C04 - Beneficio curativo .....	7
Sicurezza della tecnologia.....	7
C05 - Miglioramento di sicurezza e tollerabilità.....	7
Efficacia teorica e pratica della tecnologia .....	7
C06 - Miglioramento di efficacia teorica e pratica.....	8
C07 - Miglioramento di esiti riferiti o risultati percepiti dai pazienti .....	8
C08 - Carenza di alternative (unmet needs).....	8
C09 - Grado di consenso nelle linee guida cliniche e stato regolatorio.....	8
Impatto economico e finanziario della tecnologia.....	8
C10 - Impatto finanziario diretto sul SSN.....	8
C11 - Impatto su altre spese sanitarie.....	9
C12 - Impatto su altre spese non sanitarie .....	9
Impatto organizzativo .....	9
C13 - Conseguenze organizzative per il dipartimento aziendale utilizzatore.....	9
C14 - Conseguenze organizzative per altri dipartimenti aziendali .....	9
C15 - Conseguenze organizzative per il sistema sanitario .....	9
Equità e impatto etico, impatto sociale, impatto legale .....	9
C16 - Equa opportunità di accesso.....	9
C17 - Pressione e difficoltà dei portatori di interesse.....	9
C18 - Adesione a requisiti legali e al mandato del SSN .....	9
C19 - Implicazioni strategiche per azienda .....	9
C20 - Implicazioni strategiche per SSN.....	10
RICERCA E ANALISI DELLA DOCUMENTAZIONE.....	11
QUESITO.....	11

METODI.....	11
Tabella PICO .....	11
Selezione delle documentazioni .....	12
BIBLIOGRAFIA (studi inclusi nella revisione narrativa).....	13

# PROBLEMA DI SALUTE, PROCEDURE E TECNOLOGIE SANITARIE

## Descrizione del problema di salute

Il problema considerato riguarda la stratificazione del rischio cardiovascolare e dello scompenso cardiaco in tutte le sue varianti, con particolare attenzione alle manifestazioni nei pazienti diabetici.

I peptidi natriuretici sono ormoni polipeptidici prodotti dai miocardiociti in grado di regolare la volemia e la natremia per garantire l'omeostasi del sistema cardiovascolare. I livelli iniziali e dinamici del peptide natriuretico di tipo B (BNP) e del frammento N-terminale del pro-peptide natriuretico di tipo B (NT-proBNP) sono comunemente utilizzati nella pratica clinica per identificare i pazienti con scompenso cardiaco acuto e cronico [2]. Tale determinazione quantitativa è effettuata su campioni di siero o plasma. Sono in corso studi per l'analisi di NT-proBNP con campionamento con goccia di sangue essiccata [29].

La performance diagnostica dei peptidi natriuretici per rilevare disfunzione diastolica e scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata è ragionevole [3].

La determinazione della Troponina T ad alta sensibilità fornisce informazioni prognostiche indipendenti rispetto a NT-proBNP [30]. NT-proBNP è cruciale per valutare la gravità dello scompenso cardiaco e la disfunzione polmonare, mentre le troponine indicano il danno miocardico e la progressione della sindrome da distress respiratorio acuto. Il D-dimero rappresenta un forte predittore di complicanze trombotiche e di riacutizzazione della malattia polmonare interstiziale. Un approccio multi-biomarcatore migliora la stratificazione del rischio e la valutazione prognostica, supportando l'uso routinario della valutazione dei biomarcatori nella pratica clinica [4].

Ci sono evidenze di un'associazione significativa tra la tetranectina e la patogenesi dello scompenso cardiaco e delle condizioni cardiometaboliche correlate. In due studi è stato evidenziato come la combinazione di tetranectina con NT-proBNP abbia migliorato l'accuratezza diagnostica rispetto al solo NT-proBNP [5]. Attualmente questa combinazione non è utilizzata nella pratica clinica.

Studi individuano i peptidi natriuretici come i marcatori più promettenti in grado di diagnosticare lo scompenso cardiaco acuto come causa di dispnea acuta nei pazienti con malattia polmonare cronica ostruttiva, al fine di supportare i medici nella differenziazione tra scompenso cardiaco acuto e riacutizzazione della malattia polmonare cronica ostruttiva nei pazienti che si presentano in ospedale [6].

Inoltre, studi suggeriscono che i livelli sierici preoperatori di BNP e NT-proBNP possono svolgere un ruolo nella predizione degli esiti avversi nei pazienti sottoposti a procedure cardiocirurgiche. L'aggiunta di questi biomarcatori alle altre strategie di stratificazione del rischio clinico potrebbe migliorare la capacità di identificare i pazienti con un rischio più elevato di sviluppare complicanze postoperatorie [7].

I livelli dei peptidi natriuretici sembrano identificare i pazienti con scompenso cardiaco avanzato che sono a rischio di insufficienza ventricolare destra post-operatoria dopo impianto LVAD e di eventi avversi maggiori, come aritmie ventricolari, insufficienza aortica e ricoveri ripetuti. Tuttavia, l'impianto di un LVAD sembra modificare la prognosi e i livelli di peptidi natriuretici a tal punto che la previsione della mortalità basata sui livelli di essi prima dell'impianto non è più applicabile dopo l'impianto stesso [8].

In riferimento ai pazienti diabetici, studi hanno osservato come il trattamento con l'agonista del recettore del Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1RA) non abbia ridotto le ospedalizzazioni per scompenso cardiaco nei pazienti con storia di scompenso e livelli elevati di NT-proBNP, ma abbia comunque comportato un miglioramento di altri parametri cardiaci [9].

Sebbene i biomarcatori convenzionali (NT-proBNP e BNP) mostrino prestazioni migliori nell'identificazione dei pazienti con scompenso cardiaco cronico, studi suggeriscono che specifici pannelli di miRNA possono offrire un valore aggiuntivo rispetto ai peptidi natriuretici nella diagnosi delle diverse classi di scompenso cardiaco cronico [10]. Sono stati individuati pannelli indipendenti di microRNA (miRNA) circolanti in grado di predire il rischio di gravi complicanze causate dallo scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta e dallo scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata, oltre all'incidenza dello scompenso cardiaco [31]. Test sui miRNA per la diagnosi dello scompenso cardiaco mostrano che miR-423-5p ha un potenziale come biomarcatore [11]. Si prevede che la combinazione di questi con biomarcatori convenzionali abbia un promettente potenziale prognostico nello scompenso cardiaco.

La fibrillazione atriale può causare livelli elevati di peptidi natriuretici, riducendo il loro valore diagnostico per l'identificazione dello scompenso cardiaco; in questo caso, i peptidi natriuretici non risultano utili a livello diagnostico [12].

La diagnosi di insufficienza cardiaca con frazione di eiezione preservata nel contesto non acuto rimane difficile. I peptidi natriuretici hanno un valore limitato a questo scopo e numerosi studi che hanno investigato nuovi biomarcatori circolanti diagnostici non hanno portato alla loro implementazione nella pratica clinica [13].

Rispetto a NT-proBNP, la forma solubile della soppressione della tumorigenicità 2 (sST2) sierica ha mostrato valori diagnostici scarsi nell'identificare in modo indipendente lo scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta rispetto a controlli sani, pazienti ipertesi e pazienti con scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta, però potrebbe fornire valore aggiuntivo ad altri biomarcatori nella diagnosi dello scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta [14].

Le soglie di NT-proBNP raccomandate dalle linee guida per diagnosticare lo scompenso cardiaco acuto mostrano notevoli variazioni tra sottogruppi di pazienti, l'utilizzo di strumenti di supporto alla decisione comprensivi della determinazione di NT-proBNP può migliorare la coerenza nei sottogruppi [15]. L'uso di regole di predizione clinica nell'insufficienza cardiaca cronica può contribuire a migliorare l'accesso agli esami diagnostici per i pazienti con maggiore probabilità di presentare risultati clinicamente significativi [16].

Sebbene il ruolo di biomarcatori come BNP e NT-proBNP sia riconosciuto nella diagnosi di altre patologie cardiache, studi hanno evidenziato che questi biomarcatori possono avere una sensibilità limitata nelle fasi più precoci del coinvolgimento cardiaco nella sclerosi sistemica [17].

La profilazione metabolomica possiede un notevole potenziale per la stratificazione del rischio, il monitoraggio terapeutico e per fornire nuove conoscenze sui meccanismi della malattia, andando oltre i biomarcatori tradizionali come NT-proBNP [18].

## Intervento

L'intervento riguarda l'analisi del test Elecsys proBNP II, Roche Diagnostics S.p.A., per la determinazione quantitativa del frammento N-terminale del pro-peptide natriuretico di tipo B (NT-proBNP) su campioni di siero o plasma eparina o plasma EDTA. Tale test è utilizzato per la diagnosi e il monitoraggio dello scompenso cardiaco, trovando applicazione in diversi contesti clinici, inclusa la stratificazione prognostica in pazienti con rischio cardiovascolare elevato. Tale test può contribuire alla valutazione del rischio cardiovascolare nei pazienti affetti da diabete mellito.

## Autorizzazioni e stato regolatorio

La tecnologia e la metodica sono già in uso e risultano conformi alle normative vigenti, in particolare al Regolamento (UE) 2017/746 sui dispositivi medico-diagnostici in vitro (IVDR).

# POTENZIALI IMPATTI

Nel presente rapporto sono state esaminate le documentazioni pubblicate a sostegno dei potenziali impatti dell'utilizzo della tecnologia Elecsys proBNP II nella pratica clinica. Gli impatti presi in considerazione, di seguito elencati nella Tabella 1: Criteri (C) definiti in Regione Lombardia e riferiti alle Dimensioni (D) necessarie per identificare il valore delle tecnologie tramite valutazioni HTA., corrispondono ai Criteri (C) definiti in Regione Lombardia e riferiti alle Dimensioni (D) necessarie per identificare il valore delle tecnologie. Tali dimensioni sono state adottate, con modifiche, nella implementazione del modello EUnetHTA nell'ambito del programma regionale di valutazione delle tecnologie sanitarie di Regione Lombardia.

Tabella 1: Criteri (C) definiti in Regione Lombardia e riferiti alle Dimensioni (D) necessarie per identificare il valore delle tecnologie tramite valutazioni HTA.

<b>Dimensione: Rilevanza generale del problema di salute</b>
C01 - Descrizione e gravità della malattia
C02 - Dimensioni della popolazione interessata
<b>Dimensione: Rilevanza tecnica generale della tecnologia</b>
C03 - Beneficio preventivo
C04 - Beneficio curativo
<b>Dimensione: Sicurezza della tecnologia</b>
C05 - Miglioramento di sicurezza e tollerabilità
<b>Dimensione: Efficacia teorica e pratica della tecnologia</b>
C06 - Miglioramento di efficacia teorica e pratica
C07 - Miglioramento di esiti riferiti o risultati percepiti dai pazienti
C08 - Carezza di alternative ( <i>unmet needs</i> )
C09 - Grado di consenso nelle linee guida cliniche e stato regolatorio
<b>Dimensione: Impatto economico e finanziario della tecnologia</b>
C10 - Impatto finanziario diretto sul SSN
C11 - Impatto su altre spese sanitarie
C12 - Impatto su altre spese non sanitarie
<b>Dimensione: Impatto organizzativo</b>
C13 - Conseguenze organizzative per il dipartimento aziendale utilizzatore
C14 - <i>Conseguenze organizzative per altri dipartimenti aziendali</i>
C15 - Conseguenze organizzative per il sistema sanitario
<b>Dimensioni: Equità e impatto etico, impatto sociale, impatto legale</b>
C16 - Equa opportunità di accesso
C17 - Pressione e difficoltà dei portatori di interesse
C18 - Adesione a requisiti legali e al mandato del SSN
C19 - Implicazioni strategiche per la azienda
C20 - Implicazioni strategiche per SSN

## Rilevanza generale del problema di salute

### *C01 - Descrizione e gravità della malattia*

Il diabete mellito risulta essere tra le cronicità a maggiore impatto epidemiologico ed economico.

I pazienti diabetici presentano un rischio più elevato di sviluppare malattie cardiovascolari, quali malattia coronarica, scompenso cardiaco, fibrillazione atriale e ictus, nonché patologie della valvola aortica e arteriopatia periferica. Inoltre, il diabete costituisce un fattore di rischio maggiore per lo sviluppo di malattia renale cronica, che di per sé si associa al rischio di malattie cardiovascolari. La combinazione del diabete con queste comorbilità cardio-renali incrementa il rischio non solo di eventi cardiovascolari, ma anche di mortalità cardiovascolare e da ogni causa [32].

I peptidi natriuretici sono ormoni polipeptidici prodotti dai miocardiociti in grado di regolare la volemia e la natremia per garantire l'omeostasi del sistema cardiovascolare. I livelli iniziali e dinamici del peptide natriuretico di tipo B (BNP) e del frammento N-terminale del pro-peptide natriuretico di tipo B (NT-proBNP) sono comunemente utilizzati nella pratica clinica per identificare i pazienti con scompenso cardiaco acuto e cronico. NT-proBNP, che è un peptide biologicamente inattivo, viene secreto dai cardiomiociti contemporaneamente al BNP, che invece è il peptide biologicamente attivo. A causa dei diversi meccanismi di eliminazione, l'emivita di NT-proBNP è più lunga e le sue concentrazioni sieriche sono più elevate. Inoltre, la maggiore stabilità di NT-proBNP lo rende più facile da misurare nella pratica clinica di routine. I livelli di BNP/NT-proBNP possono essere utili per la stratificazione del rischio nei pazienti sia con sia senza scompenso cardiaco [2]. Inoltre, la neprilisina è un enzima che degrada il BNP. Gli inibitori della neprilisina come il sacubitril (utilizzato in combinazione con valsartan in soggetti con HFrEF) tendono ad aumentare transitoriamente i livelli di BNP dopo l'inizio del trattamento, mentre l'NT-proBNP non è influenzato da questo meccanismo e tende a diminuire in risposta alla terapia con sacubitril/valsartan. Pertanto, l'NT-proBNP è il biomarcatore di scelta nei pazienti che ricevono sacubitril/valsartan.[39]

Valori ridotti di peptidi natriuretici permettono di escludere la diagnosi di scompenso cardiaco con elevato valore predittivo negativo, sia in un setting emergenziale che ambulatoriale. Valori elevati di peptidi natriuretici si associano a maggior rischio di eventi cardiovascolari maggiori, mortalità cardiovascolare e mortalità per tutte le cause sia in regime di ricovero che in ambito ambulatoriale. In un paziente sano a rischio di scompenso cardiaco con diabete mellito, ipertensione o malattia vascolare, la valutazione dei peptidi natriuretici è utile per stratificarne il rischio cardiovascolare e ottimizzarne la terapia. La stratificazione del rischio del paziente diabetico mediata dai peptidi natriuretici può guidare il diabetologo ad una scelta terapeutica più consapevole ed appropriata. I peptidi natriuretici devono essere interpretati alla luce di alcune variabili che possono inficiarne l'attendibilità, quali funzione renale, peso corporeo, sesso ed età [33].

Nelle popolazioni comunitarie ad alto rischio, lo screening con peptidi natriuretici può individuare con buona accuratezza la disfunzione sistolica del ventricolo sinistro, offrendo una importante opportunità per diagnosi precoce e intervento tempestivo [19].

Elecsys proBNP II è un test immunologico per la determinazione quantitativa in vitro dell'NT-proBNP nel siero e nel plasma umano. Tale strumento e la metodica in oggetto sono molto utili nella stratificazione del rischio cardiovascolare e dello scompenso cardiaco in tutte le sue varianti che si manifestano nei pazienti diabetici.

### *C02 - Dimensioni della popolazione interessata*

Tale tecnologia interessa la popolazione affetta da diabete e, quindi, a rischio cardiovascolare e di scompenso cardiaco. Si stima che in Italia le persone affette da diabete siano circa 3,7 milioni, con una prevalenza in

Lombardia di circa 5,9%.

L'insufficienza cardiaca è emersa come la complicanza cardiovascolare più diffusa negli individui con diabete. Sebbene l'insufficienza cardiaca come complicanza cardiovascolare abbia attirato notevole attenzione negli individui con diabete di tipo 2, è anche un importante esito avverso cardiovascolare nel diabete di tipo 1 [34].

I soggetti con diabete mellito di tipo 2 hanno un rischio 2-4 volte più elevato di sviluppare una malattia cardiovascolare nel corso della loro vita insieme alle relative manifestazioni, come malattia coronarica, ictus, scompenso cardiaco e fibrillazione atriale, nonché arteriopatia periferica [32].

Lo scompenso cardiaco cronico a frazione di eiezione preservata rappresenta circa la metà di tutti i pazienti con scompenso cardiaco ed è associata a una mortalità simile a quella dello scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta [18].

Lo screening dello scompenso cardiaco può essere effettuato anche in case di riposo, a causa della complessità sia dello scompenso cardiaco come malattia sia dell'invecchiamento come entità fisiologica, ma attualmente nessun singolo biomarcatore o strumento diagnostico è atteso come sufficiente per una valutazione diagnostica definitiva dello scompenso in questa popolazione [20].

## Rilevanza tecnica generale della tecnologia

### *C03 - Beneficio preventivo*

La determinazione di NT-proBNP è molto utile per la stratificazione del rischio di scompenso cardiaco in pazienti affetti da diabete mellito. È un indice di disfunzione cardiaco/contrattile robusto che supporta il clinico a ottenere diagnosi cliniche efficaci.

Valori bassi di NT-proBNP risultano utili per escludere la presenza di scompenso cardiaco [21]. BNP e NT-proBNP sono indicatori prognostici indipendenti significativi, in particolare NT-proBNP risulta esserlo per eventi avversi e mortalità in pazienti con scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata [22].

I peptidi natriuretici possono essere utilizzati per escludere lo scompenso cardiaco con un elevato grado di affidabilità, sia nella comunità che nei contesti di assistenza acuta. Il BNP e l'NT-proBNP presentano un'alta sensibilità e un basso rapporto di probabilità negativa, suggerendo che le concentrazioni di entrambi i peptidi natriuretici, se interpretate secondo i cut-off appropriati, possono escludere la presenza di scompenso cardiaco con un alto grado di certezza [1].

NT-proBNP è utilizzato per prevenire eventi avversi in pazienti con scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata con fibrillazione atriale e senza, tale relazione differisce in presenza o assenza di fibrillazione atriale [35].

Sono osservate riduzioni dei tassi di eventi cardiovascolari avversi e il raggiungimento degli endpoint primari dopo uno screening basato su BNP e NT-proBNP seguito da una gestione clinica appropriata [36].

L'ambulatorio di diabetologia è un contesto che ben si presta all'utilizzo dei peptidi natriuretici per la stratificazione del rischio cardiovascolare. Infatti, una valutazione periodica può permettere, in caso di valori elevati, di indirizzare tempestivamente il paziente ad ulteriori approfondimenti diagnostici e di ottimizzare la terapia antidiabetica, antiipertensiva e ipolipemizzante, prevenendo e rallentando la progressione dello scompenso cardiaco [33].

Studi evidenziano come il test dei peptidi natriuretici fornisca solide informazioni prognostiche sulla

sopravvivenza libera da insufficienza cardiaca in individui con diabete di tipo 1 e di tipo 2 senza anamnesi di insufficienza cardiaca. Circa il 42% degli individui testati presentava livelli elevati di peptidi natriuretici e questi livelli marcatamente elevati erano associati a una sopravvivenza libera da insufficienza cardiaca significativamente più breve rispetto a quelli con livelli normali di peptide natriuretico. In particolare, è stato dimostrato che il test dei peptidi natriuretici negli individui con diabete di tipo 1 ha implicazioni prognostiche simili a quelle riscontrate nel diabete di tipo 2. Questi risultati supportano l'utilità del test dei peptidi natriuretici come strumento indipendente di stratificazione del rischio nella più ampia popolazione diabetica senza anamnesi di insufficienza cardiaca. Questi risultati confermano che livelli elevati di peptidi natriuretici predicono significativamente esiti cardiovascolari avversi in individui senza precedente diagnosi di scompenso cardiaco. I test BNP/NT-proBNP potrebbero aiutare a identificare i pazienti ad alto rischio che potrebbero beneficiare di strategie di prevenzione delle malattie cardiovascolari più intensive [34].

#### *C04 - Beneficio curativo*

Il valore ottenuto con il test in oggetto è di guida nel trattamento dello scompenso cardiaco.

NT-proBNP migliora la capacità prognostica, la guida terapeutica e l'accuratezza diagnostica dell'insufficienza cardiaca acuta. Ha un'importante rilevanza prognostica nella previsione di esiti sfavorevoli dell'insufficienza cardiaca [23].

I livelli di peptidi natriuretici nel liquido pericardico possono correlare con alcune patologie cardiache, come scompenso cardiaco congestizio e fibrillazione atriale. L'integrazione di questi peptidi nei punteggi di stratificazione del rischio clinico già esistenti potrebbe essere utile per la diagnosi precoce e la gestione di queste condizioni [24].

Tra gli individui con diabete di tipo 2, lo screening con test dei peptidi natriuretici è efficace nell'identificare gli individui ad alto rischio che potrebbero beneficiare di un inizio più tempestivo di terapie mediche efficaci e raccomandate dalle linee guida [34].

#### Sicurezza della tecnologia

##### *C05 - Miglioramento di sicurezza e tollerabilità*

La tecnologia comporta rischi minimi per i pazienti e gli operatori, è un dispositivo a basso profilo di rischio. NT-proBNP e BNP sembrano essere i biomarcatori più affidabili per lo scompenso cardiaco cronico a frazione di eiezione preservata, con NT-proBNP che mostra maggiore specificità e BNP maggiore sensibilità [25].

#### Efficacia teorica e pratica della tecnologia

##### *C06 - Miglioramento di efficacia teorica e pratica*

L'esecuzione del test è mandatoria dalle linee guida emanate dalle società italiane di Cardiologia [37]. È raccomandata dalle linee guida emanate dalla Società Europea di Cardiologia (ESC) in pazienti diabetici in presenza di uno o più sintomi o in caso di sospetto di diagnosi di scompenso cardiaco [32]. Documenti e linee guida emanate dalle società scientifiche di Medicina di Laboratorio forniscono indicazioni per l'interpretazione del risultato.

I dati ottenuti hanno efficacia in quanto tradotti in decisioni cliniche. Gli strumenti in analisi si prestano ad un impiego friendly, H24, con manutenzioni ordinarie contenute.

Il point-of-care testing, supportato da esami di conferma, potrebbe migliorare la gestione dei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia nell'assistenza ambulatoriale. Non è stata riscontrata alcuna differenza

statisticamente significativa nell'accuratezza diagnostica tra i test BNP e NT-proBNP eseguiti al point-of-care [26].

#### *C07 - Miglioramento di esiti riferiti o risultati percepiti dai pazienti*

L'esecuzione del test e la successiva valutazione del valore ottenuto comportano un miglioramento significativo per i pazienti nella prevenzione dello sviluppo di complicanze.

#### *C08 - Carezza di alternative (unmet needs)*

Sono disponibili sul mercato tecnologie di altri produttori (Siemens Healthcare Srl, Abbott Srl, Beckman Coulter Inc) per la determinazione di NT-proBNP; non ci sono evidenze a dimostrazione di una maggiore efficacia della tecnologia Elecsys proBNP II. Tuttavia, la tecnologia Elecsys proBNP II dispone di specifica letteratura a supporto della correlazione clinica per la valutazione del rischio cardiovascolare nei pazienti con diabete di tipo 2 e tale indicazione d'uso è espressamente indicata nella documentazione tecnica del prodotto. Inoltre, Elecsys proBNP è stato impiegato come metodo di misurazione di riferimento in importanti studi clinici randomizzati, quali CANVAS e DECLARE, volti a valutare gli esiti cardiovascolari e l'efficacia delle terapie SGLT2. [40,41,41,43,44,45,46,47,48,49]

A scopo preventivo e di stratificazione del rischio cardiovascolare in pazienti diabetici, può essere effettuata in alternativa la misura del BNP. Le linee guida internazionali non presentano la preferenza di NT-proBNP rispetto a BNP [2, 32, 37].

#### *C09 - Grado di consenso nelle linee guida cliniche e stato regolatorio*

Gli adulti con diabete presentano un aumento del rischio di sviluppare anomalie cardiache strutturali o funzionali asintomatiche oppure scompenso cardiaco sintomatico. In Standards of Care in Diabetes 2026 è raccomandato lo screening negli adulti con diabete mediante la misurazione di un peptide natriuretico, come BNP o NT-proBNP, al fine di favorire la prevenzione dello scompenso cardiaco [38].

Nelle linee guida della Società Europea di Cardiologia (ESC) per la diagnosi e il trattamento dello scompenso cardiaco acuto e cronico, anche nei pazienti diabetici, vengono definiti valori soglia sia per BNP sia per NT-proBNP, senza preferire un biomarcatore rispetto all'altro [2, 32]. Per quanto le linee guida internazionali non esprimano una specifica raccomandazione, l'NTproBNP, sulla base della letteratura, rimane il peptide più utilizzato in Europa per la diagnosi e la gestione dell'insufficienza cardiaca. Inoltre, il Consensus Statement dell'Heart Failure Association ESC 2023 indica che NT-proBNP è una molecola più pratica da utilizzare rispetto al BNP. In particolare, l'emivita stimata per il BNP è di circa 21 minuti, mentre per l'NT-proBNP si estende a circa 70 minuti. Inoltre, la stabilità di NT-proBNP rispetto a BNP a temperatura ambiente facilita la manipolazione dei campioni nei laboratori clinici. Infine NT-proBNP, non è influenzato da trattamenti che alterano la degradazione del BNP (ad esempio sacubitril/valsartan). Infine, volgendo lo sguardo ad altre realtà in Europa, le linee guida NICE 106 - Chronic heart failure in adults: diagnosis and management - raccomandano la misurazione del solo NT-proBNP in persone con sospetto scompenso cardiaco [50,51].

## **Impatto economico e finanziario della tecnologia**

#### *C10 - Impatto finanziario diretto sul SSN*

Nel Nomenclatore Tariffario Regionale di Regione Lombardia per il Codice 90.36.6 Peptide natriuretico tipo b (BNP o NT-proBNP) si ha la tariffa di 16,55 € per esame eseguito. L'estensione dell'impiego di tale test

aumenterebbe la popolazione interessata con proporzionale impatto finanziario sul SSN.

#### *C11 - Impatto su altre spese sanitarie*

L'ampliamento dell'impiego di tale test determinerebbe un incremento dei costi associati.

#### *C12 - Impatto su altre spese non sanitarie*

L'utilizzo di tale tecnologia ha un impatto sulle spese non sanitarie relativamente al costo di fornitura e di manutenzione delle apparecchiature.

### Impatto organizzativo

#### *C13 - Conseguenze organizzative per il dipartimento aziendale utilizzatore*

Usualmente, questo test è già disponibile 24 ore su 24 nei laboratori delle maggiori aziende sanitarie ospedaliere, con tempi di esecuzione estremamente rapidi, per motivazioni cliniche già consolidate; la presente nota estende in parte le indicazioni prescrittive. È inoltre da prevedere la presenza di back-up strumentali, al fine del rispetto della normativa relativa alla medicina di laboratorio e del miglioramento ed efficientamento del percorso di cura.

#### *C14 - Conseguenze organizzative per altri dipartimenti aziendali*

Non esaminato per il presente rapporto.

#### *C15 - Conseguenze organizzative per il sistema sanitario*

L'estensione dell'impiego di tale test dovrebbe conseguire alla stesura di un Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA), con la definizione di criteri di eleggibilità, dei punti di erogazione e di specifiche iniziative volte a garantirne l'appropriatezza.

### Equità e impatto etico, impatto sociale, impatto legale

#### *C16 - Equa opportunità di accesso*

Tale test è già compreso nei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA).

#### *C17 - Pressione e difficoltà dei portatori di interesse*

Non si rilevano difficoltà nei portatori d'interesse, in quanto il test è già effettuato nella pratica clinica.

#### *C18 - Adesione a requisiti legali e al mandato del SSN*

La tecnologia e la metodica sono già in uso e risultano conformi alle normative vigenti, in particolare al Regolamento (UE) 2017/746 sui dispositivi medico-diagnostici in vitro (IVDR). La prestazione è soggetta a verifica esterna di qualità da parte dei Centri Regionali di controllo e coordinamento della Medicina di laboratorio.

#### *C19 - Implicazioni strategiche per azienda*

La determinazione di NT-proBNP è di supporto al clinico al fine di ottenere diagnosi cliniche efficaci, nonché per ridurre complicità e il tasso di ospedalizzazione.

Il test dei peptidi natriuretici in un contesto di pronto soccorso può probabilmente ridurre la durata del ricovero ospedaliero di almeno 1 giorno. Tuttavia, il test dei peptidi natriuretici probabilmente comporta

poca o nessuna differenza nella mortalità ospedaliera per tutte le cause, nei tassi di ricovero o nei tassi di riospedalizzazione a 30 giorni [1].

#### *C20 - Implicazioni strategiche per SSN*

La stratificazione del rischio cardiovascolare nei pazienti diabetici attraverso la determinazione di NT-proBNP risulta di supporto nella prevenzione e nella cura dei pazienti.

Il livello di NT-proBNP è ben correlato con la gravità della malattia e può essere utilizzato come biomarcatore diagnostico e prognostico nello scompenso cardiaco [27].

NT-proBNP possiede un notevole potenziale come biomarcatore prognostico per prevedere le riospedalizzazioni nei pazienti con scompenso cardiaco, in particolare quando viene misurato in modo seriale e interpretato nel contesto clinico [28].

# RICERCA E ANALISI DELLA DOCUMENTAZIONE

Il presente ALERT HTA non è una revisione sistematica ed è stato redatto in coerenza con le indicazioni regionali nel programma regionale di valutazioni HTA e tenendo presente le raccomandazioni della collaborazione europea EUnetHTA:

- La ricerca bibliografica è stata condotta dal documentalista scientifico facente parte del gruppo di lavoro;
- Fonti consultate: AGENAS, Ministero della Salute, NICE, EUnetHTA, WHO, PubMed, ClinicalTrials.gov, siti regionali italiani, siti di società italiane ed europee di Cardiologia, Google Scholar;
- La ricerca è stata condotta in database utilizzando la seguente stringa di ricerca:  
("B-type natriuretic peptide"[Mesh] OR "N-terminal pro-B-type natriuretic peptide"[Mesh] OR BNP[tiab] OR NT-proBNP[tiab] OR "natriuretic peptides"[tiab] OR Elecsys[tiab] OR "proBNP assay"[tiab]) AND ("Heart Failure"[Mesh] OR "cardiac failure"[tiab] OR "congestive heart failure"[tiab] OR HF[tiab]) AND (diagnosis[tiab] OR screening[tiab] OR "risk stratification"[tiab] OR "clinical performance"[tiab] OR "analytical validation"[tiab] OR HTA[tiab] OR "health technology assessment"[tiab])
- Classificazione delle fonti: la classificazione prevede il seguente metodo;
  1. Report HTA / HTA-like
  2. Metanalisi e revisioni sistematiche
  3. Articoli scientifici e studi clinici
- In appendice sono riportate:
  - la ricerca bibliografica effettuata;
  - la procedura di selezione delle documentazioni reperite (sintetizzata nel diagramma PRISMA);
- Criteri di inclusione: report HTA, metanalisi, revisioni sistematiche, studi clinici (RCT, prospettici, retrospettivi), linee guida;
- Criteri di esclusione: abstract privi di full text, materiali promozionali, fonti non referenziate, studi non pertinenti;
- L'elenco degli studi inclusi e citati nel testo è riportato nella sezione Bibliografia.

## QUESITO

Analisi del test Elecsys proBNP II, Roche Diagnostics S.p.A., per la determinazione quantitativa del frammento N-terminale del pro-peptide natriuretico di tipo B (NT-proBNP) su campioni di siero o plasma eparina o plasma EDTA. Tale test è utilizzato per la diagnosi e il monitoraggio dello scompenso cardiaco, trovando applicazione in diversi contesti clinici, inclusa la stratificazione prognostica in pazienti con rischio cardiovascolare elevato. Tale test può contribuire alla valutazione del rischio cardiovascolare nei pazienti affetti da diabete mellito.

## METODI

### Tabella PICO

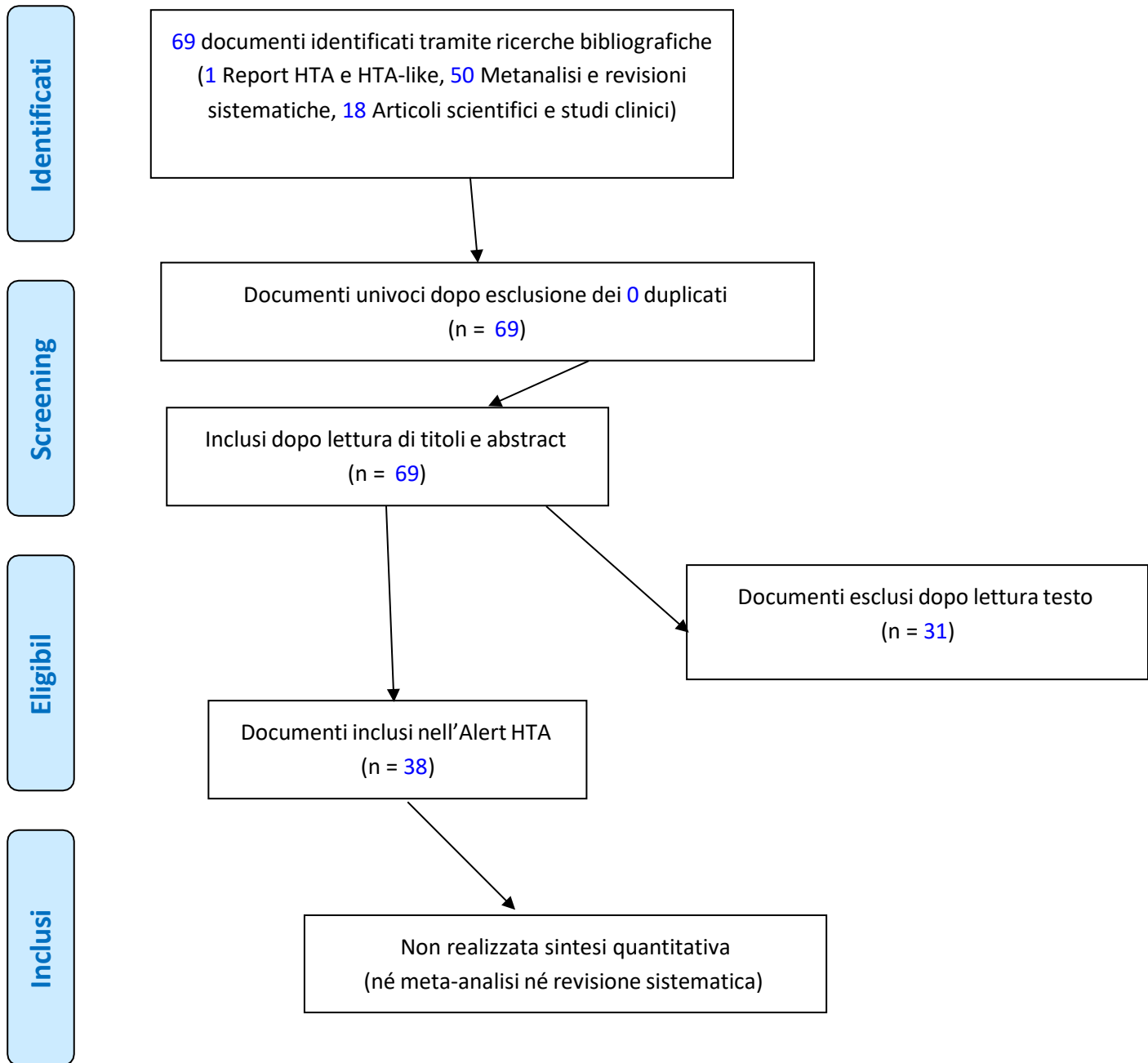
Componente	Domande rilevanti
Popolazione	Pazienti affetti da Diabete mellito con rischio cardiovascolare

<b>Intervento</b>	Prevenzione del rischio cardiovascolare
<b>Comparatore</b>	Titolazione NT-proBNP con altre tecnologie e titolazione BNP
<b>Outcomes</b>	Riduzione rischio cardiovascolare con ospedalizzazione o morte per sviluppo patologie, outcomes clinici e organizzativi

Ricerche eseguite nel gennaio 2026.

Revisione finale delle ricerche: febbraio 2026.

Selezione delle documentazioni



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit [www.prisma-statement.org](http://www.prisma-statement.org).

# BIBLIOGRAFIA (studi inclusi nella revisione narrativa)

## Report HTA e HTA-like

1. Ontario Health. *Use of B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal proBNP (NT-proBNP) as diagnostic tests in adults with suspected heart failure: a health technology assessment*. Ont Health Technol Assess Ser. 2021

## Metanalisi e revisioni sistematiche

2. Hendricks S, Dykun I, Balcer B, Totzeck M, Rassaf T, Mahabadi AA., *Higher BNP/NT-pro BNP levels stratify prognosis equally well in patients with and without heart failure: a meta-analysis*, ESC Heart Fail 2022, doi: 10.1002/ehf2.14019
3. Rimmelzwaal S, van Ballegooijen AJ, Schoonmade LJ, Dal Canto E, Handoko ML, Henkens MTHM, van Empel V, Heymans SRB, Beulens JWJ., *Natriuretic peptides for the detection of diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction-a systematic review and meta-analysis*, BMC Med 2020, doi: 10.1186/s12916-020-01764-x
4. Ibrahim M, Ahmad J, Abbas M, Zainullah, Umar Z, Nasir M, Zain K, Ahmad J, Arshad S, Bashir A, Ullah S, Ahmad Z, Safdar S., *The Role of N-terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide, Troponins, and D-dimer in Acute Cardio-Respiratory Syndromes: A Multi-specialty Systematic Review*, Cureus 2025, doi: 10.7759/cureus.84460
5. Vulciu PA, Pilat L, Mot MD, Barata PI, Mikos ID, Ioana MRS, Alexandru A, Ivan CS, Varga NI, Mladin NC, Puschita M., *Diagnostic and Prognostic Potential of Tetranectin in Heart Failure and Cardiovascular Disease: A Systematic Review*, Med Sci (Basel) 2025, doi: 10.3390/medsci13040206
6. van Dijk SHB, Brusse-Keizer MGJ, Bucsán CC, Ploumen EH, van Beurden WJC, van der Palen J, Doggen CJM, Lenferink A., *Lack of Evidence Regarding Markers Identifying Acute Heart Failure in Patients with COPD: An AI-Supported Systematic Review*, Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2024, doi: 10.2147/COPD.S437899
7. Rao RA, Varghese SS, Ansari F, Rao A, Meng E, El-Diasty M., *The Role of Natriuretic Peptides in Predicting Adverse Outcomes After Cardiac Surgery: An Updated Systematic Review*, Am J Cardiol 2024, doi: 10.1016/j.amjcard.2023.09.101
8. Janssen E, Jukema JW, Beeres SLMA, Schalijs MJ, Tops LF., *Prognostic Value of Natriuretic Peptides for All-Cause Mortality, Right Ventricular Failure, Major Adverse Events, and Myocardial Recovery in Advanced Heart Failure Patients Receiving a Left Ventricular Assist Device: A Systematic Review*, Front Cardiovasc Med 2021, doi: 10.3389/fcvm.2021.699492
9. Huixing L, Di F, Daoquan P., *Effect of Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists on Prognosis of Heart Failure and Cardiac Function: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials*, Clin Ther 2023, doi: 10.1016/j.clinthera.2022.12.006
10. Parvan R, Hosseinpour M, Moradi Y, Devaux Y, Cataliotti A, da Silva GJJ., *Diagnostic performance of microRNAs in the detection of heart failure with reduced or preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis*, Eur J Heart Fail 2022, doi: 10.1002/ehf.2700
11. Yan H, Ma F, Zhang Y, Wang C, Qiu D, Zhou K, Hua Y, Li Y., *miRNAs as biomarkers for diagnosis of heart failure: A systematic review and meta-analysis*, Medicine (Baltimore) 2017, doi: 10.1097/MD.0000000000006825
12. van Doorn S, Geersing GJ, Kievit RF, van Mourik Y, Bertens LC, van Riet EES, Boonman-de Winter LJ, Moons KGM, Hoes AW, Rutten FH., *Opportunistic screening for heart failure with natriuretic peptides in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of individual participant data of four screening studies*, Heart 2018, doi: 10.1136/heartjnl-2017-312781

13. Henkens MTHM, Remmelzwaal S, Robinson EL, van Ballegooijen AJ, Barandiarán Aizpurua A, Verdonschot JAJ, Raafs AG, Weerts J, Hazebroek MR, Sanders-van Wijk S, Handoko ML, den Ruijter HM, Lam CSP, de Boer RA, Paulus WJ, van Empel VPM, Vos R, Brunner-La Rocca HP, Beulens JWJ, Heymans SRB., *Risk of bias in studies investigating novel diagnostic biomarkers for heart failure with preserved ejection fraction. A systematic review*, Eur J Heart Fail 2020, doi: 10.1002/ejhf.1944
14. Shi Y, Liu J, Liu C, Shuang X, Yang C, Qiao W, Dong G., *Diagnostic and prognostic value of serum soluble suppression of tumorigenicity-2 in heart failure with preserved ejection fraction: A systematic review and meta-analysis*, Front Cardiovasc Med 2022, doi: 10.3389/fcvm.2022.937291
15. Lee KK, Doudesis D, Anwar M, Astengo F, Chenevier-Gobeaux C, Claessens YE, Wussler D, Kozhuharov N, Strebel I, Sabti Z, deFilippi C, Seliger S, Moe G, Fernando C, Bayes-Genis A, van Kimmenade RRJ, Pinto Y, Gaggin HK, Wiemer JC, Möckel M, Rutten JHW, van den Meiracker AH, Gargani L, Pugliese NR, Pemberton C, Ibrahim I, Gegenhuber A, Mueller T, Neumaier M, Behnes M, Akin I, Bombelli M, Grassi G, Nazerian P, Albano G, Bahrman P, Newby DE, Japp AG, Tsanas A, Shah ASV, Richards AM, McMurray JJV, Mueller C, Januzzi JL, Mills NL; CoDE-HF investigators., *Development and validation of a decision support tool for the diagnosis of acute heart failure: systematic review, meta-analysis, and modelling study*, BMJ 2022, doi: 10.1136/bmj-2021-068424
16. Gallagher J, McCormack D, Zhou S, Ryan F, Watson C, McDonald K, Ledwidge MT., *A systematic review of clinical prediction rules for the diagnosis of chronic heart failure*, ESC Heart Fail 2019, doi: 10.1002/ehf2.12426
17. Ross L, Moxey J, Nikpour M., *Are troponin and B-type natriuretic peptides useful biomarkers for the diagnosis of systemic sclerosis heart involvement? A systematic literature review*, Semin Arthritis Rheum 2021, doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.10.016
18. Ur Rehman M, Saeed H, Babar ZUD, Omer O, Tashfeen S., *Metabolomic Biomarkers in Heart Failure: A Systematic Review of Diagnostic and Prognostic Significance*, Cureus 2025, doi: 10.7759/cureus.97636
19. Goyder CR, Roalfe AK, Jones NR, Taylor KS, Plumptre CD, James O, Fanshawe TR, Hobbs FDR, Taylor CJ., *Diagnostic accuracy of natriuretic peptide screening for left ventricular systolic dysfunction in the community: systematic review and meta-analysis*, ESC Heart Fail 2023, doi: 10.1002/ehf2.14314
20. Homar V, Mirosevic S, Svab I, Lainscak M., *Natriuretic peptides for heart failure screening in nursing homes: a systematic review*, Heart Fail Rev 2021, doi: 10.1007/s10741-020-09944-w
21. Martindale JL, Wakai A, Collins SP, Levy PD, Diercks D, Hiestand BC, Fermann GJ, deSouza I, Sinert R., *Diagnosing Acute Heart Failure in the Emergency Department: A Systematic Review and Meta-analysis*, Acad Emerg Med 2016, doi: 10.1111/acem.12878
22. Ammar LA, Massoud GP, Chidiac C, Booz GW, Altara R, Zouein FA., *BNP and NT-proBNP as prognostic biomarkers for the prediction of adverse outcomes in HFpEF patients: A systematic review and meta-analysis*, Heart Fail Rev 2025, doi: 10.1007/s10741-024-10442-6
23. Singh G, Bamba H, Inban P, Chandrasekaran SH, Priyatha V, John J, Prajjwal P., *The role of biomarkers in the prognosis and risk stratification in heart failure: A systematic review*, Dis Mon 2024, doi: 10.1080/00015385.2024.2371628
24. El-Sherbini AH, Zucker J, Sartor C, Liblik K, Cherif IA, Fatehi Hassanabad A, Fernandez AL, El-Diasty M., *The Role of Natriuretic Peptides in Pericardial Fluid in Predicting Cardiovascular Disorders: A Systematic Review*, Cardiol Rev 2024, doi: 10.1097/CRD.0000000000000779
25. Chen H, Chhor M, Rayner BS, McGrath K, McClements L., *Evaluation of the diagnostic accuracy of current biomarkers in heart failure with preserved ejection fraction: A systematic review and meta-analysis*, Arch Cardiovasc Dis 2021, doi: 10.1016/j.acvd.2021.10.007
26. Taylor KS, Verbakel JY, Feakins BG, Price CP, Perera R, Bankhead C, Plüddemann A., *Diagnostic accuracy of point-of-care natriuretic peptide testing for chronic heart failure in ambulatory care: systematic review and meta-analysis*, BMJ 2018, doi: 10.1136/bmj.k1450
27. Dogheim GM, Amralla MT, Werida RH., *The clinical significance of neopterin and NT-pro BNP in chronic heart failure: a systematic review*, Acta Cardiol 2024, doi: 10.1080/00015385.2024.2371628
28. Arshad HS, Laraib F, Nikeeta F, Vandina F, Alias Gurya A, Farooq U, Ali S, Nisar L, Zamir MH, Akbar F., *Prognostic Utility of N-terminal Pro-B-type Natriuretic Peptide (NT-proBNP) for Predicting Hospital*

## Articoli scientifici e studi clinici

29. Jacobson TA, Rahbari KJ, Schwartz WA, Bae Y, Zhang R, Nunes DA, Huang C, Issa RP, Smilowitz K, Yan LD, Hirschhorn LR, Khan SS, Huffman MD, Miller GE, Feinglass JM, McDade TW, Funk WE., *Dried Blood Spots to Assess Cardiovascular-Kidney-Metabolic Health*, J Am Heart Assoc 2025, doi: 10.1161/JAHA.124.037454
30. Aimo A, Januzzi JL Jr, Vergaro G, Ripoli A, Latini R, Masson S, Magnoli M, Anand IS, Cohn JN, Tavazzi L, Tognoni G, Gravning J, Ueland T, Nymo SH, Rocca HB, Bayes-Genis A, Lupón J, de Boer RA, Yoshihisa A, Takeishi Y, Egstrup M, Gustafsson I, Gaggin HK, Eggers KM, Huber K, Tentzeris I, Wilson Tang WH, Grodin JL, Passino C, Emdin M., *High-sensitivity troponin T, NT-proBNP and glomerular filtration rate: A multimarker strategy for risk stratification in chronic heart failure*, Int J Cardiol 2019, doi: 10.1016/j.ijcard.2018.10.079
31. Parvan R, Becker V, Hosseinpour M, Moradi Y, Louch WE, Cataliotti A, Devaux Y, Frisk M, Silva GJJ; AtheroNET COST Action CA21153., *Prognostic and predictive microRNA panels for heart failure patients with reduced or preserved ejection fraction: a meta-analysis of Kaplan-Meier-based individual patient data*, BMC Med 2025, doi: 10.1186/s12916-025-04238-0
32. Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, Christodorescu RM, Crawford C, Di Angelantonio E, Eliasson B, Espinola-Klein C, Fauchier L, Halle M, Herrington WG, Kautzky-Willer A, Lambrinou E, Lesiak M, Lettino M, McGuire DK, Mullens W, Rocca B, Sattar N and ESC Scientific Document Group, *2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes*, doi: 10.1093/eurheartj/ehad192
33. Vergani M, Cannistraci R, Perseghin G, Ciardullo S, *Use of natriuretic peptides in screening, diagnosis, and monitoring of heart failure*, The Journal of AMD 2024, doi: 10.36171/jamd 24.27.1.8
34. Pop-Busui R, Repetto E, Baron J, Schumacher D, Vaduganathan M, Pandey A, *Screening Natriuretic Peptide Levels Predicts Heart Failure and Death in Individuals With Type 1 and Type 2 Diabetes Without Known Heart Failure*, Diabetes Care 2025, doi: 10.2337/dc25-1260
35. Kristensen SL, Mogensen UM, Jhund PS, Rørth R, Anand IS, Carson PE, Desai AS, Pitt B, Pfeffer MA, Solomon SD, Zile MR, Køber L, McMurray JJV., *N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Levels for Risk Prediction in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction According to Atrial Fibrillation Status*, Circ Heart Fail 2019, doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005766
36. Mahmood A, Dhall E, Primus CP, Gallagher A, Zakeri R, Mohammed SF, Chahal AA, Ricci F, Aung N, Khanji MY., *Heart failure with preserved ejection fraction management: a systematic review of clinical practice guidelines and recommendations*, Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes 2024, doi: 10.1093/ehjqcco/qcae053
37. Emdin M, Clerico A, Clemenza F, Galvani M, Latini R, Masson S, Mulè P, Panteghini P, Valle R, Zaninotto M, Ganau A, Mariotti R, Volpe M, Aspromonte N, Cacciatore G, Cappelletti P, L'Abbate A, Miglio F, Ottani F, Pagani F, Passino C, Plebani M, Sarzani R, Zucchelli G, *Raccomandazioni sull'Impiego Clinico dei Peptidi Natriuretici Cardiaci*, Ital Heart J Suppl 2005
38. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes, *Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes—2026*, Diabetes Care 2026;49(Supplement\_1), doi: 10.2337/dc26-S010
39. Castiglione V, Aimo A, Vergaro G, Saccaro L, Passino C, Emdin M. Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure. Heart Fail Rev. 2022 Mar;27(2):625-643. doi: 10.1007/s10741-021-10105-w. Epub 2021 Apr 14. PMID: 33852110; PMCID: PMC8898236.
40. Bruno G, Landi A, Barutta F, Ghezzo G, Baldin C, Spadafora L, Schimmenti A, Prinzi T, Cavallo Perin P, Gruden G. N-terminal pro-brain natriuretic peptide is a stronger predictor of cardiovascular mortality than C-reactive protein and albumin excretion rate in elderly patients with type 2 diabetes: the Casale Monferrato population-based study. Diabetes Care. 2013 Sep;36(9):2677-82. doi: 10.2337/dc13-0353. Epub 2013 Apr 5. PMID: 23564918; PMCID: PMC3747916.

41. Hillis GS, Welsh P, Chalmers J, Perkovic V, Chow CK, Li Q, Jun M, Neal B, Zoungas S, Poulter N, Mancia G, Williams B, Sattar N, Woodward M. The relative and combined ability of high-sensitivity cardiac troponin T and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide to predict cardiovascular events and death in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37(1):295-303. doi: 10.2337/dc13-1165. Epub 2013 Oct 2. Erratum in: *Diabetes Care*. 2015 Jul;38(7):1393. doi: 10.2337/dc15-er07. PMID: 24089534.
42. Bidadkosh A, Lambooy SPH, Heerspink HJ, Pena MJ, Henning RH, Buikema H, Deelman LE. Predictive Properties of Biomarkers GDF-15, NTproBNP, and hs-TnT for Morbidity and Mortality in Patients With Type 2 Diabetes With Nephropathy. *Diabetes Care*. 2017 Jun;40(6):784-792. doi: 10.2337/dc16-2175. Epub 2017 Mar 24. PMID: 28341782.
43. Jarolim P, White WB, Cannon CP, Gao Q, Morrow DA. Serial Measurement of Natriuretic Peptides and Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes in the EXAMINE Trial. *Diabetes Care*. 2018 Jul;41(7):1510-1515. doi: 10.2337/dc18-0109. Epub 2018 May 30. PMID: 29848776.
44. Huelsmann M, Neuhold S, Resl M, Strunk G, Brath H, Francesconi C, Adlbrecht C, Prager R, Luger A, Pacher R, Clodi M. PONTIAC (NT-proBNP selected prevention of cardiac events in a population of diabetic patients without a history of cardiac disease): a prospective randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Oct 8;62(15):1365-72. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.069. Epub 2013 Jun 27. PMID: 23810874.
45. Neuhold S, Resl M, Huelsmann M, Strunk G, Adlbrecht C, Rath C, Prager R, Luger A, Clodi M, Pacher R. Repeat measurements of glycated haemoglobin A(1c) and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: divergent behaviour in diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest*. 2011 Dec;41(12):1292-8. doi: 10.1111/j.1365-2362.2011.02539.x. Epub 2011 May 25. PMID: 21615391.
46. Scirica BM, Braunwald E, Raz I, Cavender MA, Morrow DA, Jarolim P, Udell JA, Mosenzon O, Im K, Umez-Eronini AA, Pollack PS, Hirshberg B, Frederich R, Lewis BS, McGuire DK, Davidson J, Steg PG, Bhatt DL; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators\*. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation*. 2014 Oct 28;130(18):1579-88. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010389. Epub 2014 Sep 4. Erratum in: *Circulation*. 2015 Oct 13;132(15):e198. doi: 10.1161/CIR.0000000000000330. PMID: 25189213.
47. Hamano K, Nakadaira I, Suzuki J, Gonai M. N-terminal fragment of probrain natriuretic peptide is associated with diabetes microvascular complications in type 2 diabetes. *Vasc Health Risk Manag*. 2014 Oct 3;10:585-9. doi: 10.2147/VHRM.S67753. Erratum in: *Vasc Health Risk Manag*. 2014;10:649. PMID: 25328404; PMCID: PMC4199566.
48. Zelniker TA, Morrow DA, Mosenzon O, Goodrich EL, Jarolim P, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding J, Bode C, Lewis BS, Gause-Nilsson I, Langkilde AM, Fredriksson M, Raz I, Sabatine MS, Wiviott SD. Relationship between baseline cardiac biomarkers and cardiovascular death or hospitalization for heart failure with and without sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor therapy in DECLARE-TIMI 58. *Eur J Heart Fail*. 2021 Jun;23(6):1026-1036. doi: 10.1002/ejhf.2073. Epub 2020 Dec 29. PMID: 33269486.
49. Januzzi JL Jr, Xu J, Li J, Shaw W, Oh R, Pfeifer M, Butler J, Sattar N, Mahaffey KW, Neal B, Hansen MK. Effects of Canagliflozin on Amino-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide: Implications for Cardiovascular Risk Reduction. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Nov 3;76(18):2076-2085. doi: 10.1016/j.jacc.2020.09.004. PMID: 33121714.
50. Bayes-Genis A, Docherty KF, Petrie MC, Januzzi JL, Mueller C, Anderson L, Bozkurt B, Butler J, Chioncel O, Cleland JGF, Christodorescu R, Del Prato S, Gustafsson F, Lam CSP, Moura B, Pop-Busui R, Seferovic P, Volterrani M, Vaduganathan M, Metra M, Rosano G. Practical algorithms for early diagnosis of heart failure and heart stress using NT-proBNP: A clinical consensus statement from the Heart Failure Association of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2023 Nov;25(11):1891-1898. doi: 10.1002/ejhf.3036. Epub 2023 Sep 26. PMID: 37712339.
51. Anderson L, Bayes-Genis A, Bodegård J, Mullin K, Gustafsson S, Rosano GMC, Sundström J. Suspected de novo heart failure in outpatient care: the REVOLUTION HF study. *Eur Heart J*. 2025 Apr 22;46(16):1493-1503. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf034. PMID: 39935142; PMCID: PMC12011520.