

# Nové biomarkery u akutního srdečního selhání



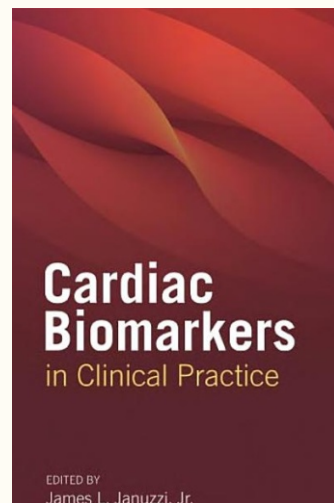
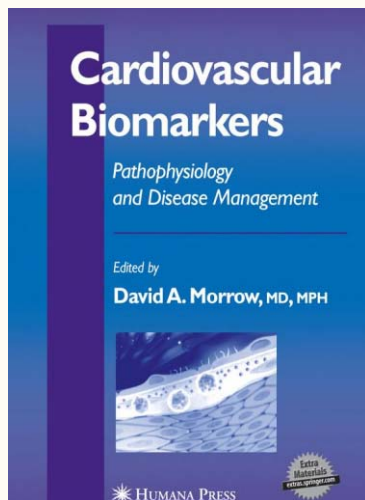
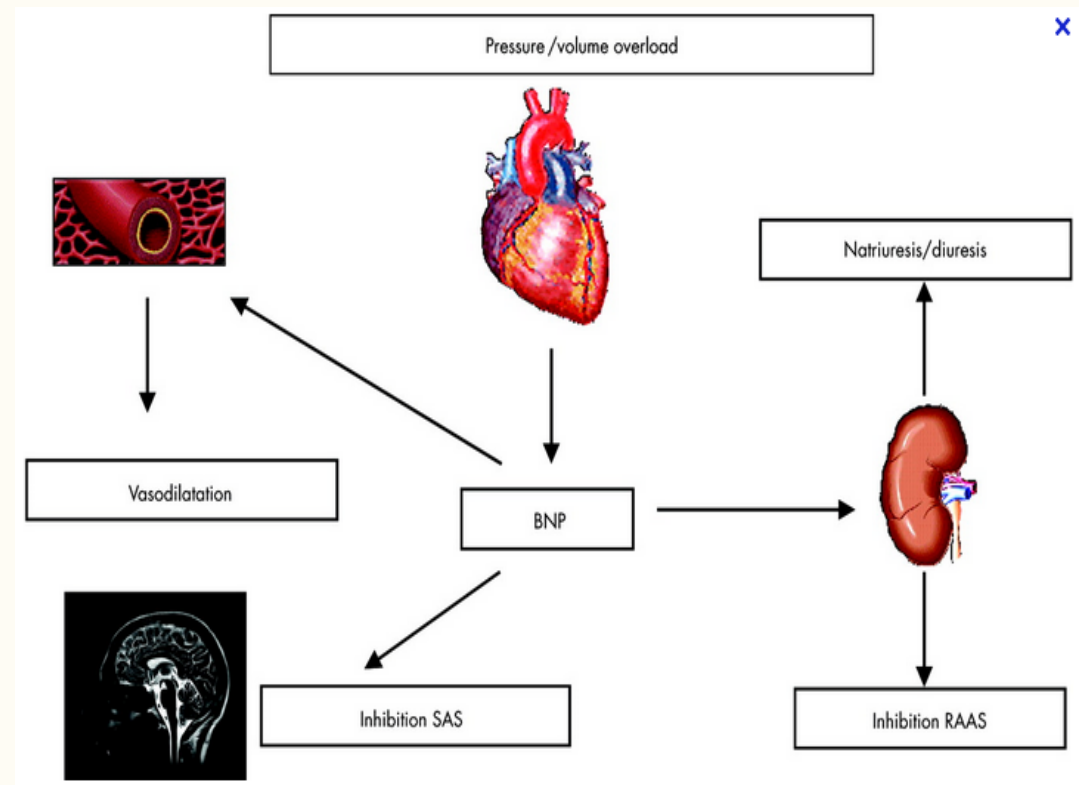
*MUDr. Mgr. Jiří Pařenica, Ph.D.*

Interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice, Brno

Přednosta: Prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc.

# Molekulární biomarkery

- Fyziologická a patofyziologická role
- Diagnostický význam
  - Screening
  - Diagnostika
  - Staging
  - Prognostický význam
  - Monitorace terapie
- Rizikový faktor - cíl léčby



### **Biomechanický stres**

- BNP/NTproBNP
- ANP, CNP
- ST2

### **Záněť**

- TNF-alfa
- Pentraxin-3
- Neopterin
- CRP

### **Neurohormony**

- RAAS
- Copeptin
- Leptin
- Adiponectin
- Resistin

### **Poškození myokardu**

- Troponin I,T, H-FABP,
- Fas (APO-1)

### **Endoteliální aktivace**

- sICAM-1, selectin-P
- Endoglin
- C-terminal pro-endothelin-1
- NO<sub>2</sub>-/NO<sub>3</sub>-
- ADMA



### **Biomarkery u srdečního selhání**

### **Extracellulární matrix**

- MMP2
- MMP8
- MMP9
- TIMP1
- TIMP2

Prokolagen typ I, III

### **Cytokiny/receptory**

- IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-18, ST2

### **Poškození ledvin**

- NGAL (U,P)
- Cystatin C
- kreatinin

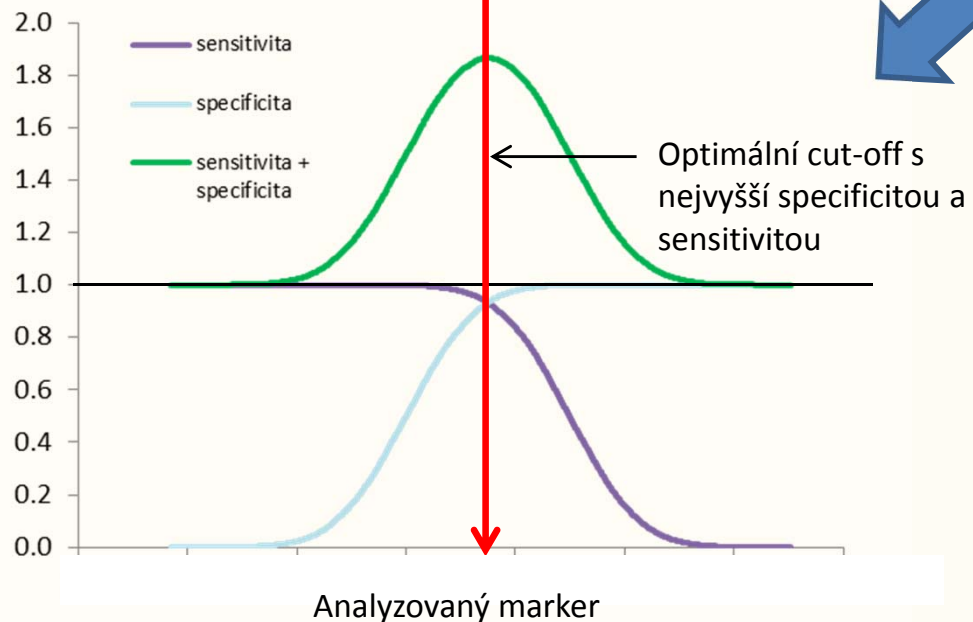
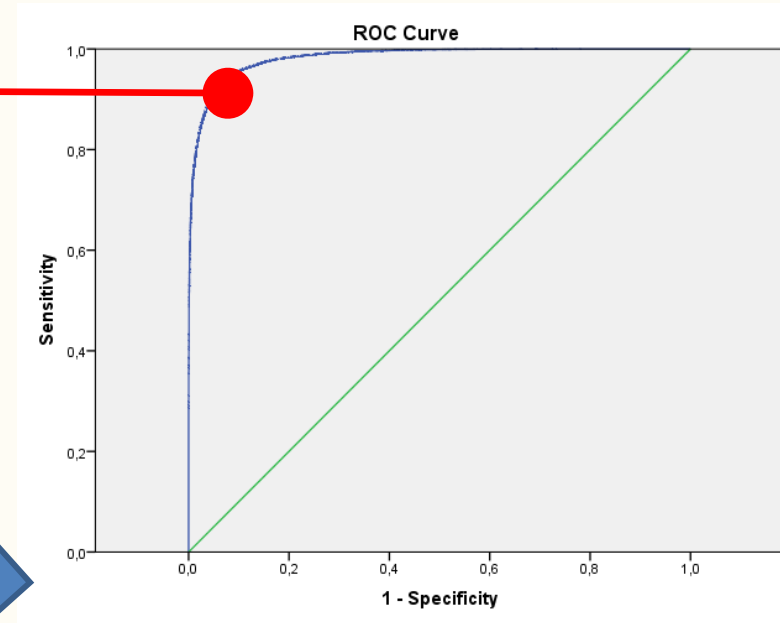
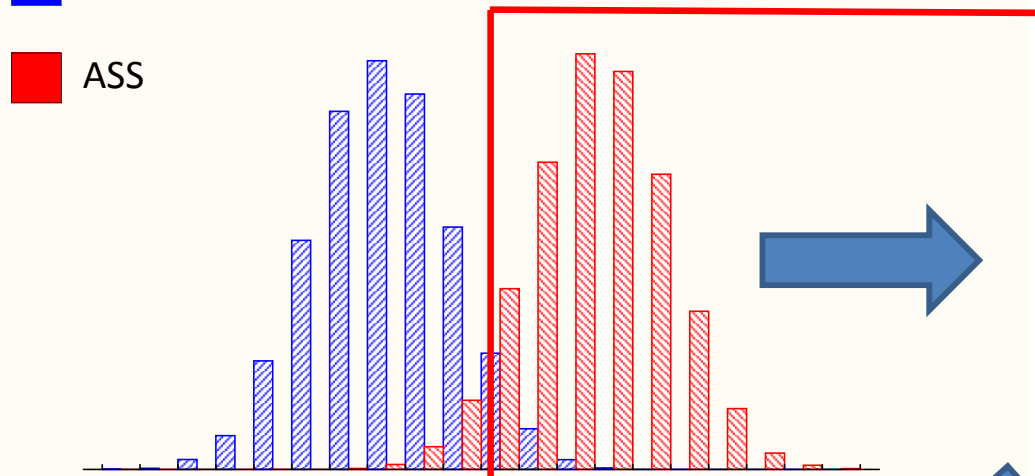
### **Oxidační stress**

- Glutathion peroxidasa - 8-OHdG
- Malondialdehyd - FRAP
- Vitamin A - Super oxid dismutaza
- Vitamin E - Kyselina močová
- Homocystein - Glutathion
- Cystein - Cysteinylglycine
- Myeloperoxidaza -

# ROC analýza v diagnostice a predikci prognózy

■ Bez ASS

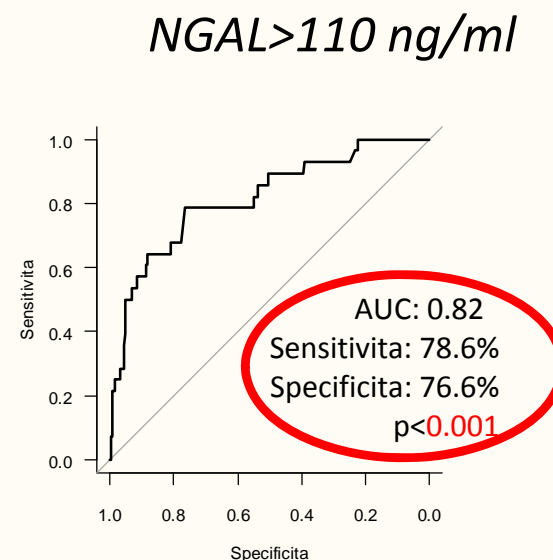
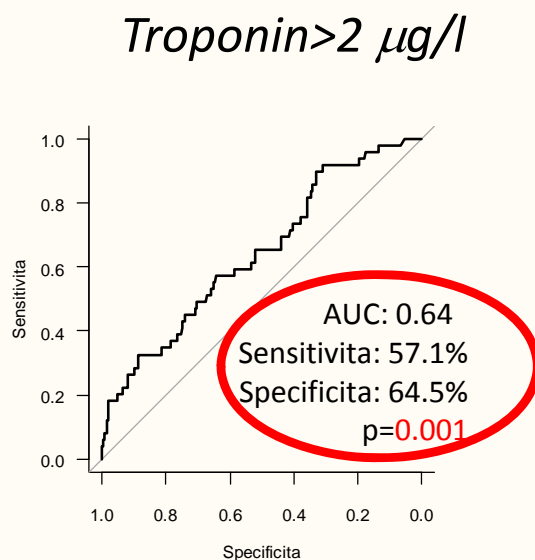
■ ASS



- Stanovení cut off markerů pomocí ROC analýzy
- AUC – area under the curve > 0,75-0,80
- Počet pacientů

# Příklad: význam hodnoty AUC

*Predikce 3-měsíční mortality pomocí biomarkerů u pacientů v kardiogenním šoku*



*Oba biomarkery představují statisticky významný (p=0,001) prediktor krátkodobé mortality, ALE klinická výpovědní hodnota troponinu je minimální při senzitivě 57% a specifitě 64%!!*

# Diagnostika akutního srdečního selhání

- **Akutně vzniklá dušnost – vyloučení ASS**
- **< NT-proBNP 300 pg/ml**
- **< BNP 100 pg/ml**
- **< MR-proANP 120 pmol/l**



European Heart Journal (2012) 33, 1787–1847  
doi:10.1093/eurheartj/ehs104

**ESC GUIDELINES**

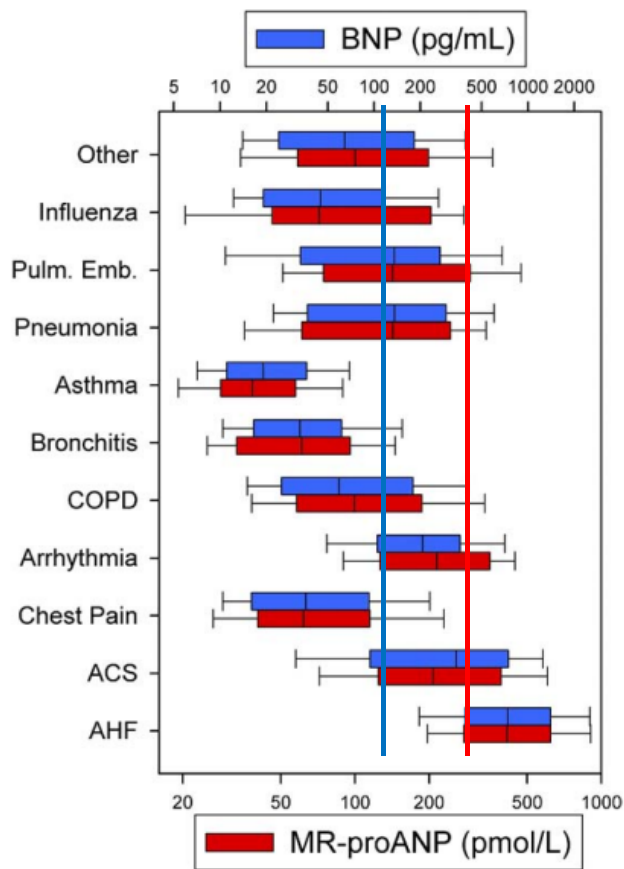


## **ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012**

**The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC**

# BACH study

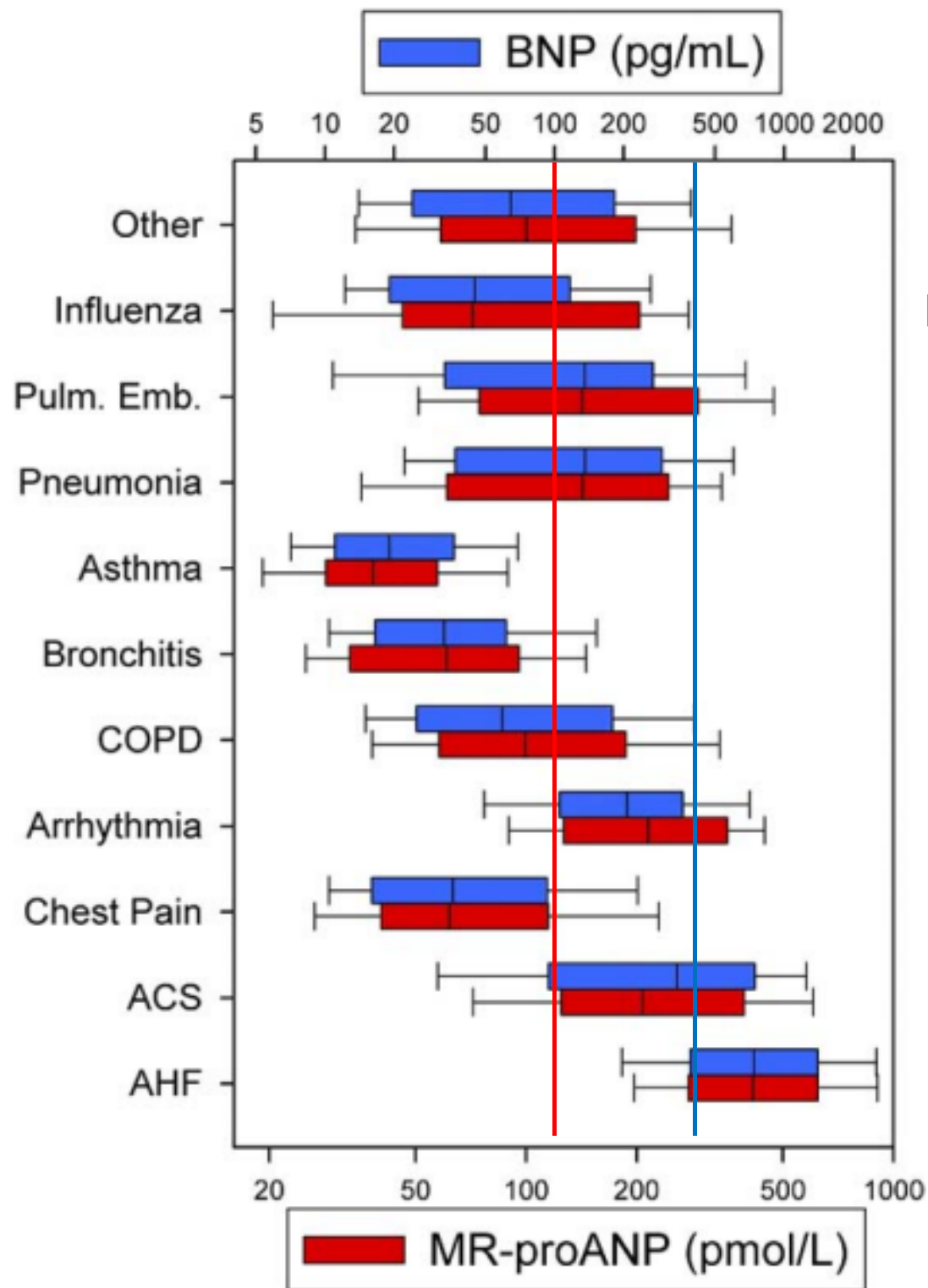
- 1641 pacientů s akutní dušností
- 34.6% pacientů s ASS
- BNP - AUC – 0,787



J Am Coll Cardiol 2010;55:2062-76

	Senzitivita	Specifická	Diagnostická Přesnost	Negativní prediktivní hodnota	Pozitivní prediktivní hodnota
<b>BNP 100 pg/ml</b>	95.6%	61.9%	73.6%	96.4%	57.0%
<b>MR-proANP 120 pmol/l</b>	97.0%	59.9%	72.7%	97.4%	56.0%
<b>NT-proBNP 300 pg/ml</b>	99%	62%	83%	99%	55%

# BACH study



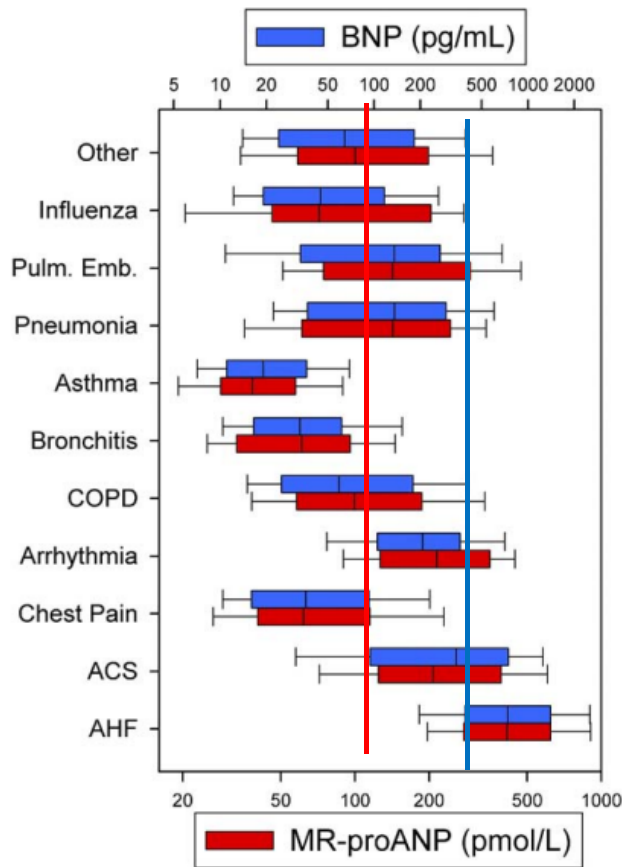
**BNP > 400 pg/ml**  
**– AHF vysoce pravděpodobná (95%)**

J Am Coll Cardiol 2010;55:2062-76

Podstická část	Negativní prediktivní hodnota	Pozitivní prediktivní hodnota
	96.4%	57.0%
	97.4%	56.0%
	99%	55%



# BACH study

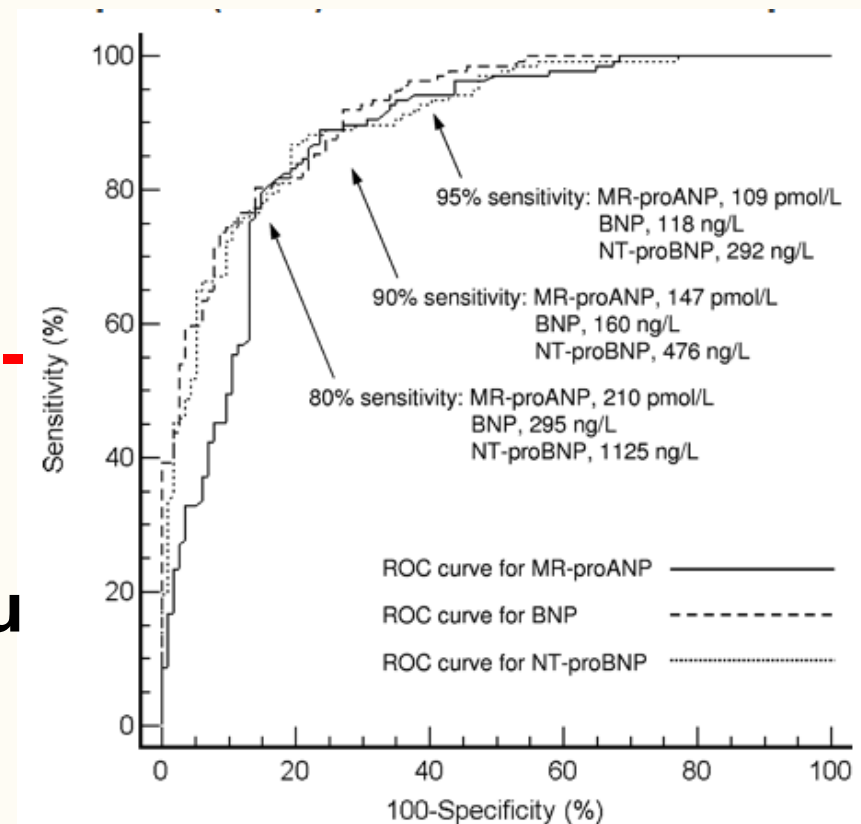


- Zvýšení NP - LV hypertrofie, tachykardie, přetížení PK, věk, jaterní cirhóza, sepse, infekce
- Snížení NP – zvýšený BMI
- BNP 100 – 400 pg/ml ???

	Senzitivita	Specifická	Diagnostická Přesnost	Negativní prediktivní hodnota	Pozitivní prediktivní hodnota
<b>BNP 100 pg/ml</b>	95.6%	61.9%	73.6%	96.4%	57.0%
<b>MR-proANP 120 pmol/l</b>	97.0%	59.9%	72.7%	97.4%	56.0%
<b>NT-proBNP 300 pg/ml</b>	99%	62%	83%	99%	55%

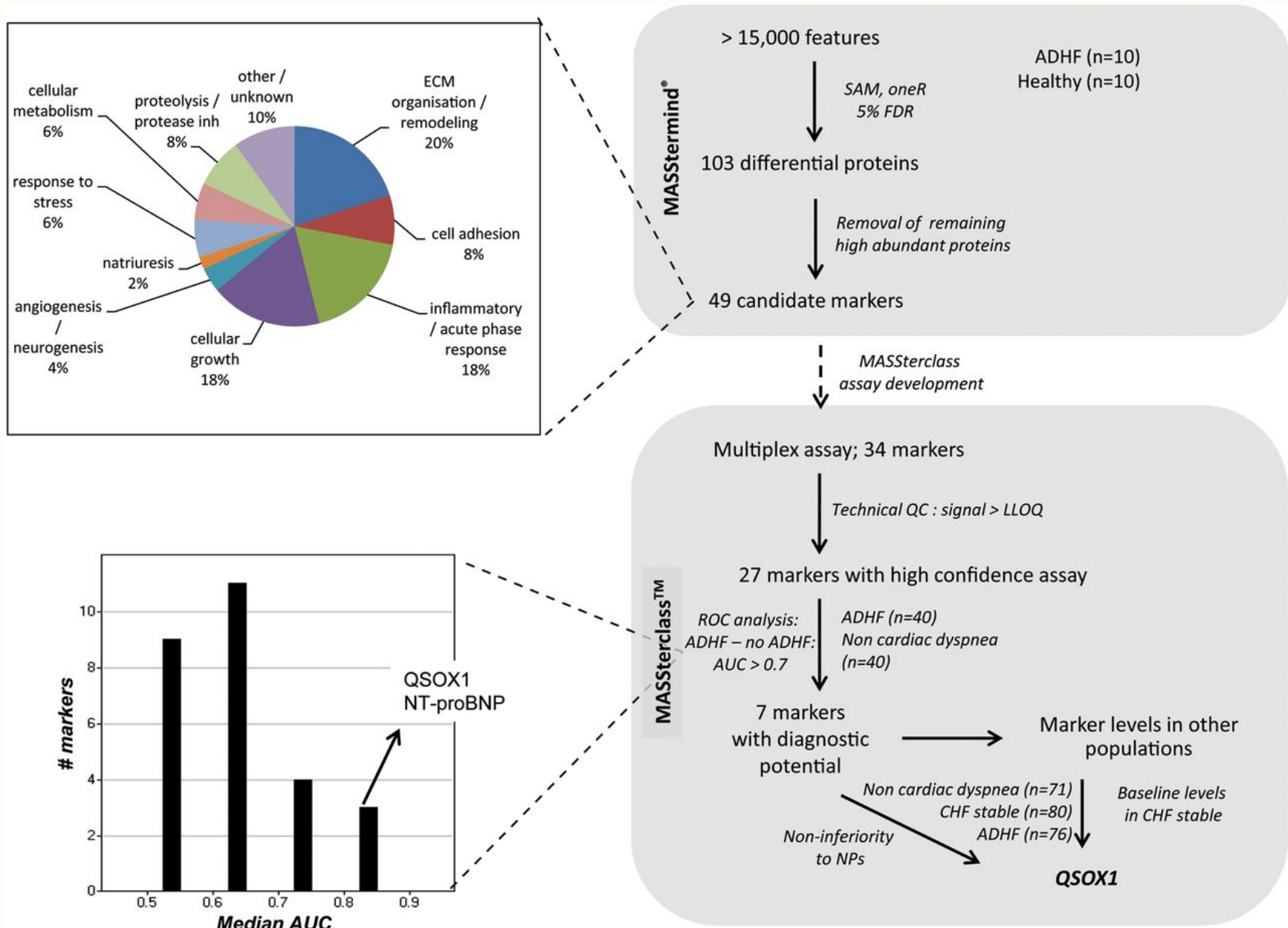
# MR-proANP

- Atrial natriuretic peptide (ANP) – peptid produkováný kardiomyocyty především síní jako odpověď na zvýšený tlak v síních, vasodilatační a natriuretický efekt
- MR-proANP - stabilní analyt
- Diagnostická hodnota k vyloučení ASS u pacientů s akutní dušností je srovnatelná s BNP/NT-proBNP
- **Kombinace BNP+MR-proANP- AUC 0,816** (diagnostická přesnost stoupla na 76,6%) zvyšuje diagnostickou hodnotu BNP, zejména u pacientů obézních, starších a s renální dysfunkcí

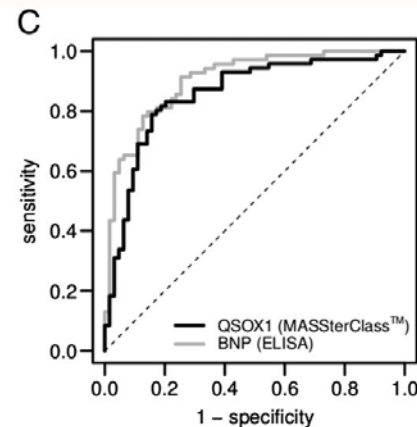
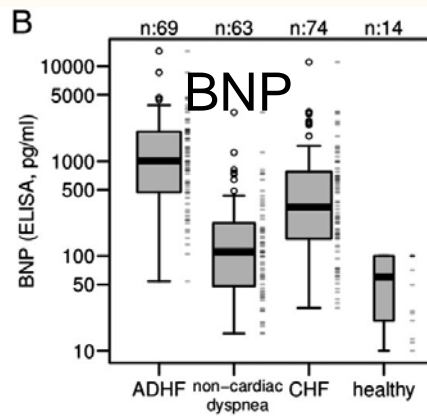
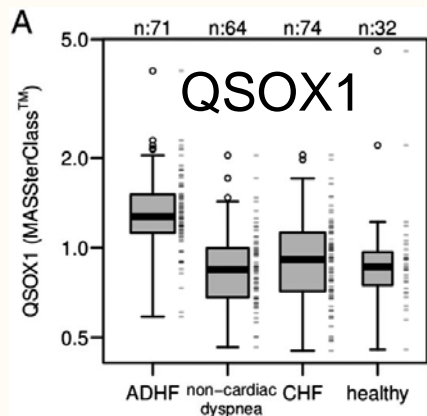


# Quiescin Q6 (QSOX1)

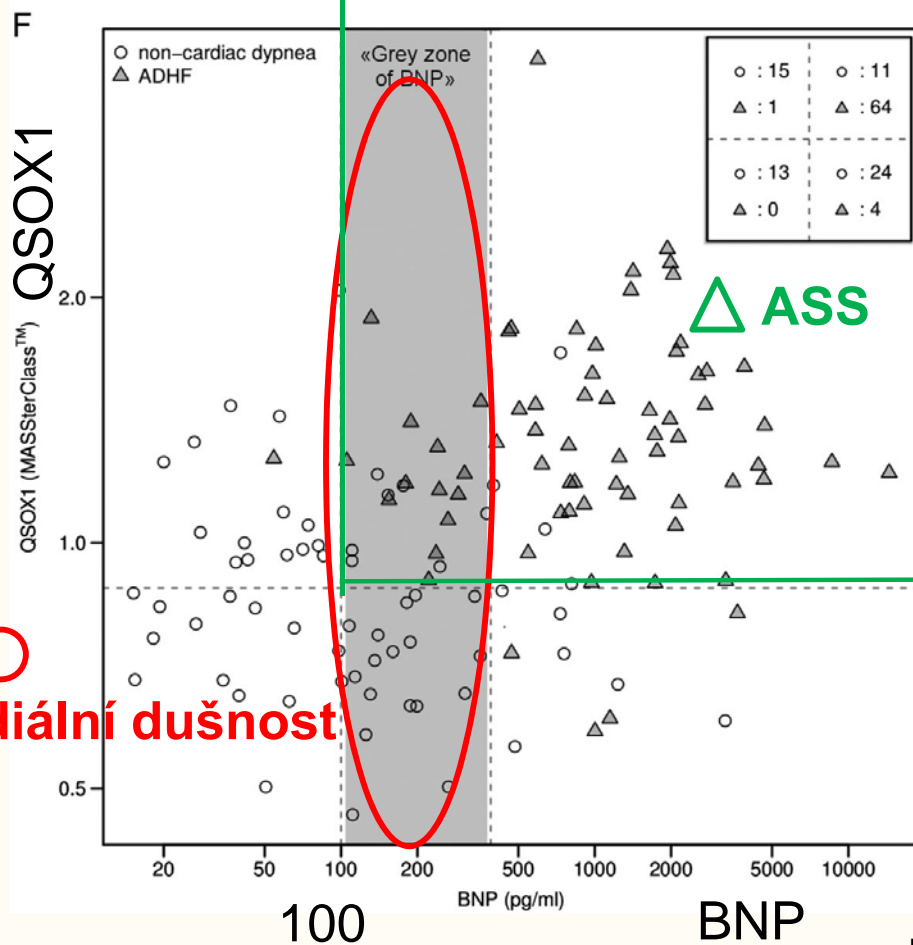
Metodika stanovení kandidátních biomarkerů u pacientů s akutní dušností.



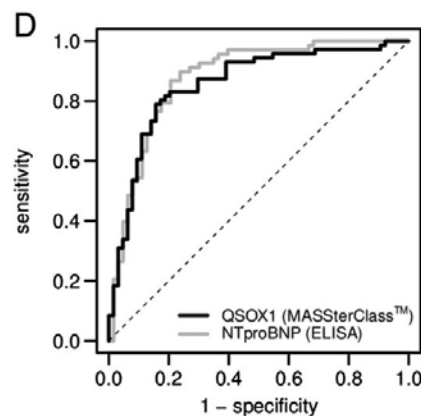
# Quiescin Q6 – diagnostika ASS u pacientů s akutní dušností



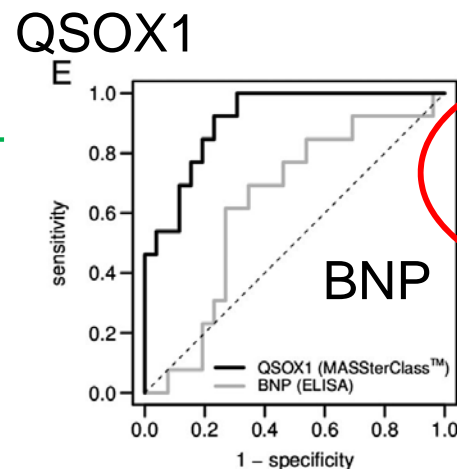
BNP vs QSOX1  
AUC 0,90 vs 0,86



○ Ne-kardiální dušnost



NT-proBNP vs QSOX1  
AUC 0,88 vs 0,86



**BNP 100-400 pg/ml**  
BNP vs QSOX1  
AUC **0,63 vs 0,91**

# **Budoucnost diagnostiky ASS u pacientů s akutní dušností??**

## **Kombinace NP a QSOX1**

**Hodnota quescinu 6 není ovlivněna renální insuficiencí, ischemií, významně napomáhá k diagnostice ASS při BNP 100-400 pg/ml.**

**Kombinace BNP a QSOX1 mělo senzitivitu 93% a specificitu 83% k diagnostice ASS (AUC 0.95)**

# Prognostické markery u ASS

Nové biochemické markery by měly přinést informaci navíc ke stávajícímu klinickému prognostickému modelu ( např. EFFECT Heart Failure Mortality Prediction)

Conventional (U.S) units Score	
Age (year)	<input type="text"/>
Respiratory Rate (breaths/min) (minimal 20;maximal 45)	<input type="text"/>
Systolic blood pressure (mmHg)	Select one ▾
Blood Urea Nitrogen (maximal, 60 mg/dL)	<input type="text"/>
Sodium Concentration <136 mEq/L	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Cerebrovascular Disease	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Dementia	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
COPD	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Hepatic Cirrhosis	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Cancer	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Hemoglobin <10.0 g/dL (not required for 30-day Score)	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
<input type="button" value="Calculate"/> <input type="button" value="Clear"/>	
30-day	<input type="text"/>
One-year	<input type="text"/>

Mortality risk at 30 days:

30-Day Score	30-Day Mortality Rate (%)
< 60	0.4
61-90	3.4
91-120	12.2
121-150	32.7
> 150	59.0

Mortality risk at one year:

One-Year Score	One-Year Mortality Rate (%)
< 60	7.8
61-90	12.9
91-120	32.5
121-150	59.3
> 150	78.8

ROC-AUC

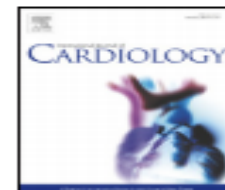
30D mortalita – 0,80

1-letá mortalita – 0,77



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

International Journal of Cardiology

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/ijcard](http://www.elsevier.com/locate/ijcard)

## Incremental value of biomarkers to clinical variables for mortality prediction in acutely decompensated heart failure: The Multinational Observational Cohort on Acute Heart Failure (MOCA) study

Johan Lassus <sup>a,b,1</sup>, Etienne Gayat <sup>c,d,1</sup>, Christian Mueller <sup>e</sup>, W.Frank Peacock <sup>f</sup>, Jindrich Spinar <sup>g,h</sup>, Veli-Pekka Harjola <sup>a</sup>, Roland van Kimmenade <sup>i</sup>, Atul Pathak <sup>j</sup>, Thomas Mueller <sup>k</sup>, Salvatore diSomma <sup>l</sup>, Marco Metra <sup>m</sup>, Domingo Pascual-Figal <sup>n,o</sup>, Said Laribi <sup>b,p</sup>, Damien Logeart <sup>b,q</sup>, Semir Nourira <sup>r</sup>, Naoki Sato <sup>s</sup>, Michael Potocki <sup>e</sup>, Jiri Parenica <sup>g,h</sup>, Corinne Collet <sup>b</sup>, Alain Cohen-Solal <sup>b,q</sup>, James L. Januzzi Jr. <sup>t</sup>, Alexandre Mebazaa <sup>b,c,\*</sup>  
and for the GREAT-network <sup>2</sup>

5306 pacientů hospitalizovaných pro ASS  
- klinický model (věk, pohlaví, TK, eGF, Na, Hgb, TF)

ROC-AUC 30D mortalita 0,74

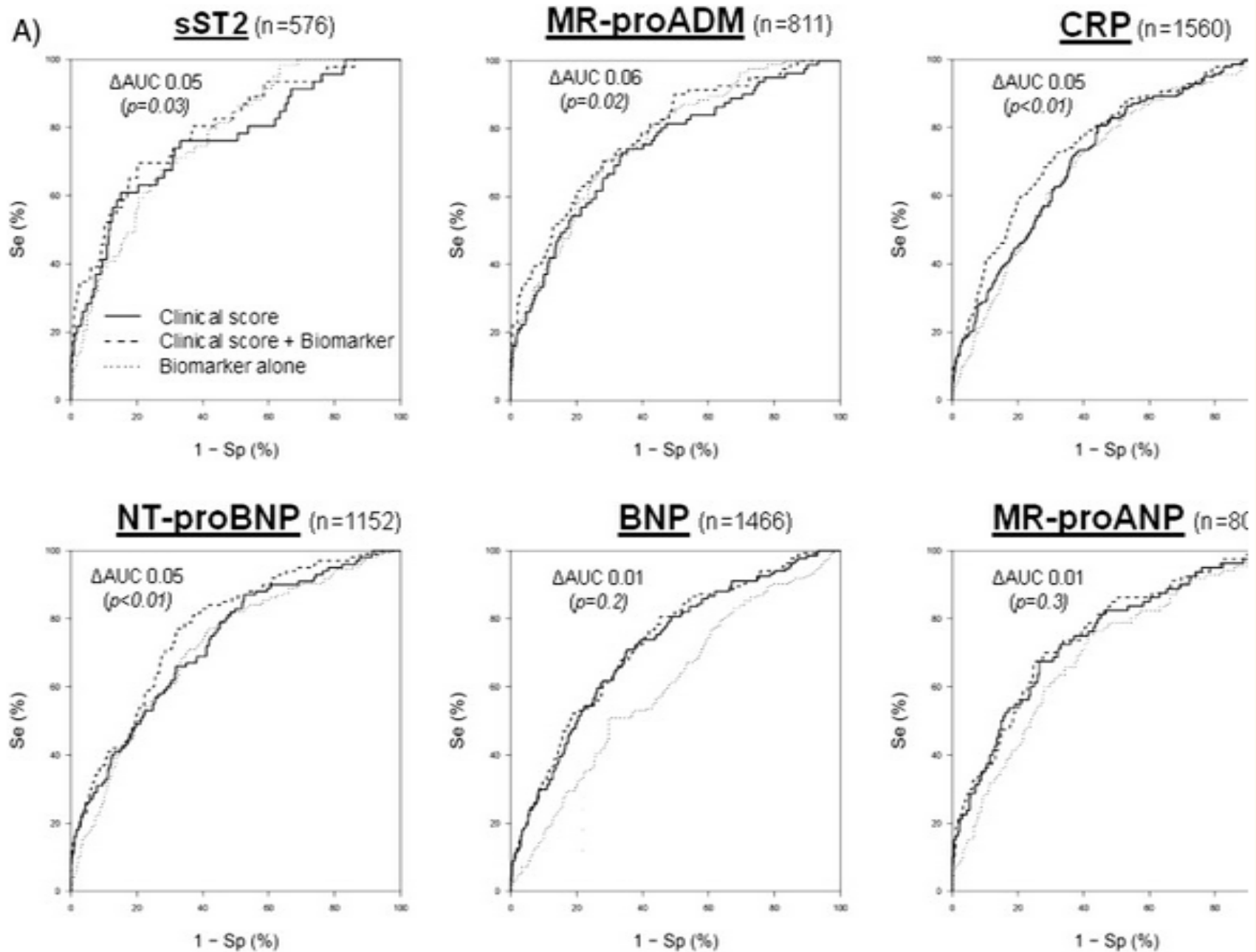
1-letá mortalita 0,73

BNP, NT-proBNP, sST2, MR-proADM, MR-proANP, CRP

Adrenomedulin – peptid s vasodilatačním účinkem

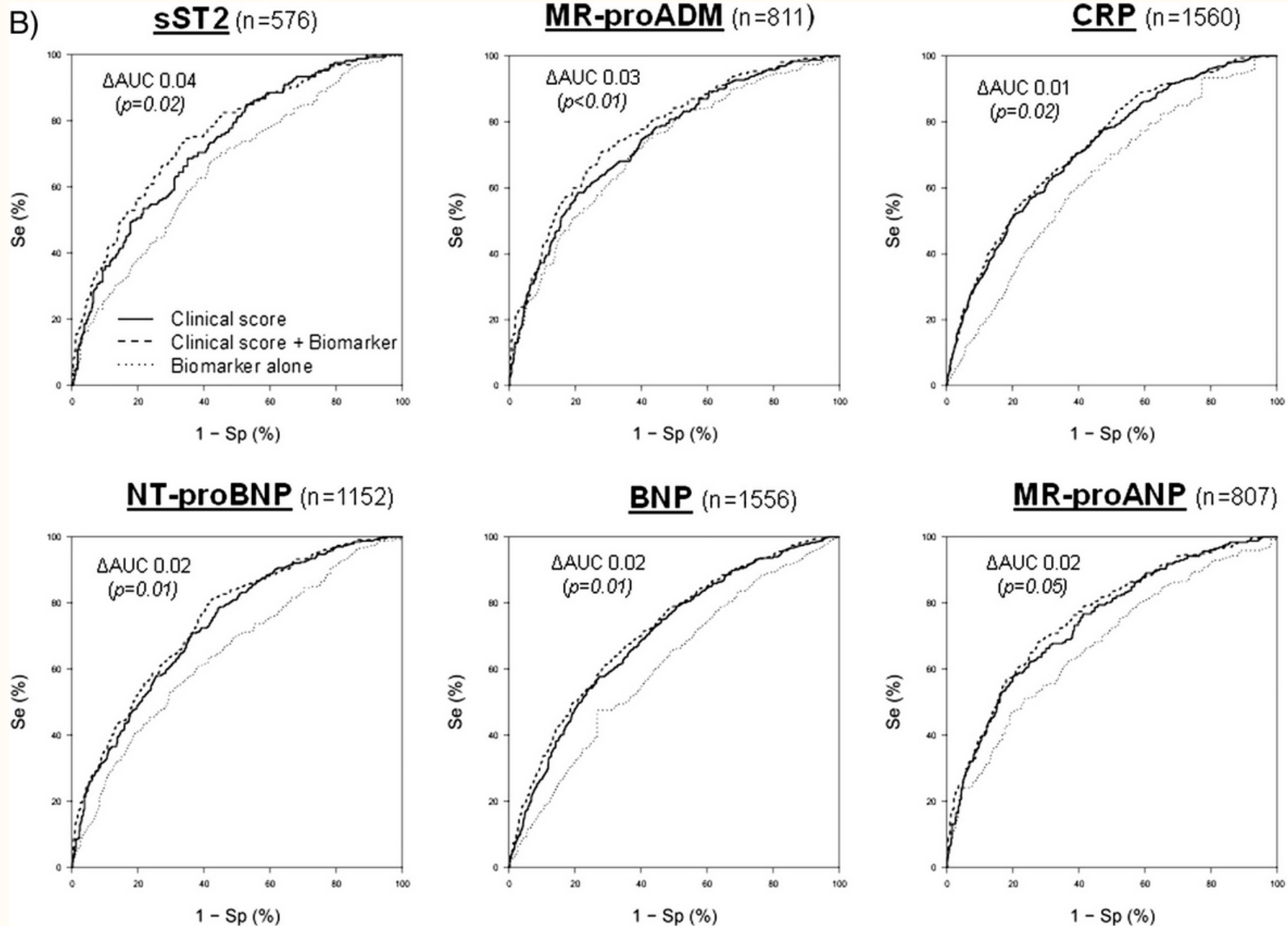
sST2 – solubilní forma receptoru IL-33

# ROC-analýza 30D mortalita





# ROC-analýza 1-letá mortalita



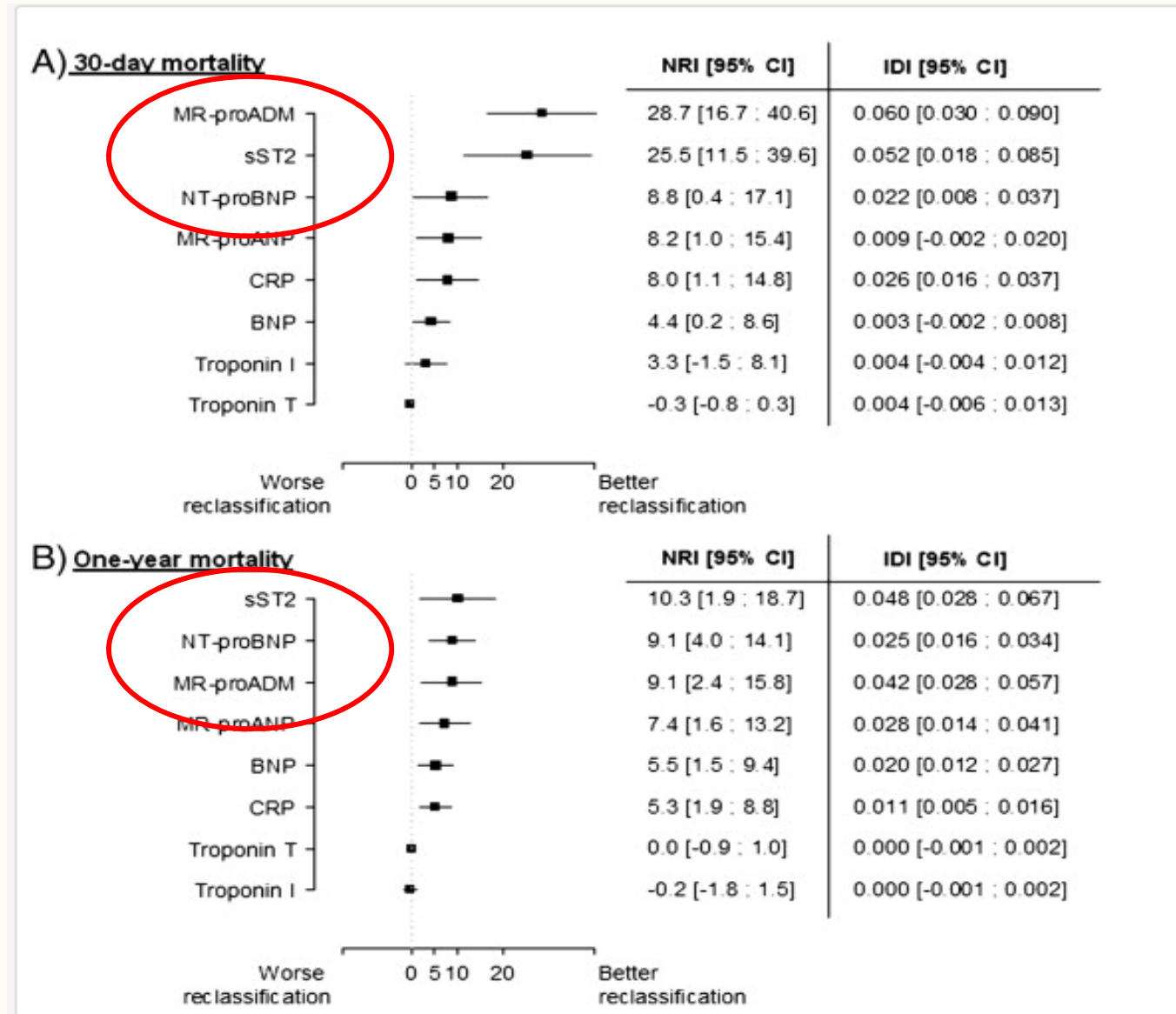
# Reklasifikační analýza

## NRI (net reclassification improvement)

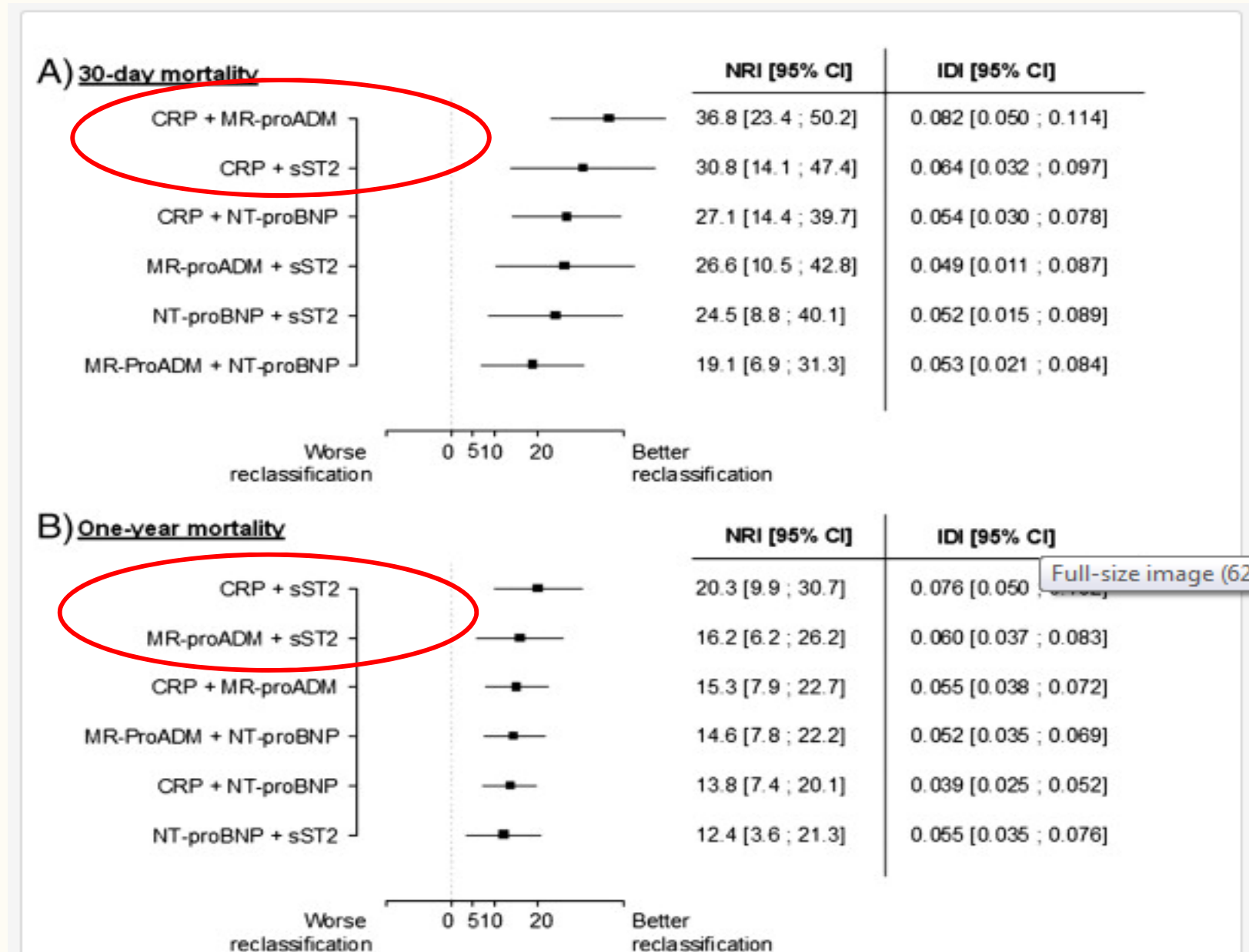
Popisuje nárůst součtu sensitivity a specificity modelu po přidání nového markeru

## IDI (integrated discrimination improvement)

Popisuje nárůst rozdílu v pravděpodobnosti zařazení správných pacientů do správné skupiny po přidání nového markeru(ů) = čím větší rozdíl, tím lépe model odlišuje skupiny pacientů



# Reklasifikační analýza NRI a IDI - kombinace biomarkerů



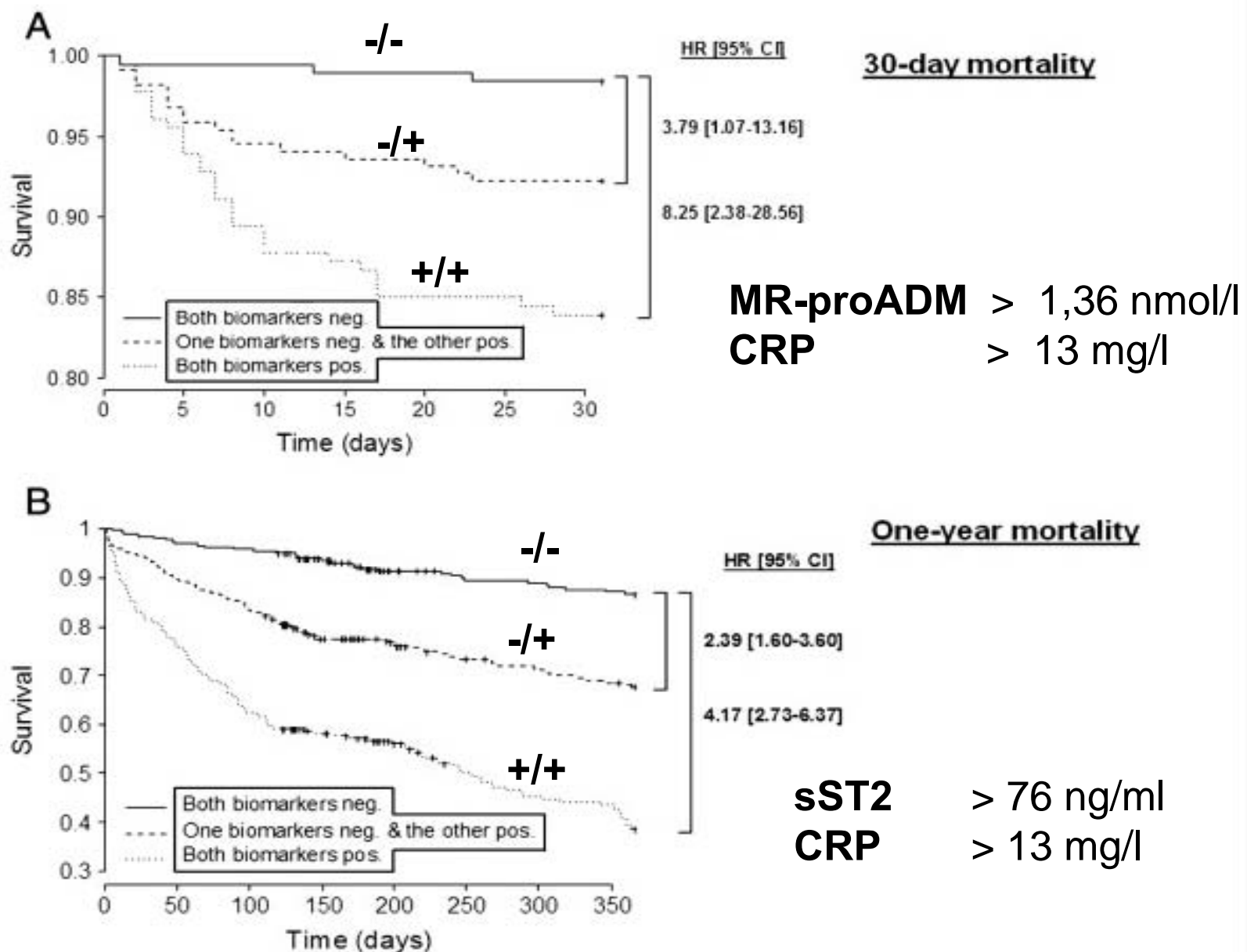


Fig. 4. Survival curves for patients risk stratified by dual biomarker levels. Panel A for the combination of CRP and MR-proADM and 30-day mortality, panel B for the combination of CRP and sST2 and one-year mortality. Survival curves for patients with both biomarkers below median (both negative), both biomarkers above median (both positive) or either marker above median (one positive/one negative). The median values were 76 ng/mL for sST2, 13 mg/L for CRP and 1,36 nmol/L for MR-proADM. NB. Y-axis does not start from zero.

# ZÁVĚR – diagnostický přínos

- NP mají vysokou NPH k vyloučení ASS. MR-proANP a zejména nový **quescin 6** by mohli výrazně zlepšit diagnostiku ASS u pacientů s dušností a hodnotou BNP 100-400 pg/ml.

# ZÁVĚR – prognostický přínos

Biomarkery musí přinést informaci navíc ke klinickému prognostickému modelu.

- krátkodobá prognóza – **CRP + MRproADM**
- dlouhodobá prognóza – **sST2 + CRP**

