

Heart failure 2012

MEZINÁRODNÍ KONGRES O SRDEČNÍM SELHÁNÍ, BĚLEHRAD, SRBSKO, 19. – 22. KVĚTNA 2012

Část 1.

A. Jabor, J. Franeková

Středně velký evropský kongres, pořádaný Heart Failure Association (společnost je součástí European Society of Cardiology, ESC), European Section of the International Society for Heart Research a ESC Working Group on Myocardial Infarction. Na kongresu bylo více než 3600 registrovaných účastníků, přednášky probíhaly až v sedmi sekcích současně. Celkem bylo prezentováno 1242 ústních sdělení a vystaveno 1436 posterů. Výstava byla velmi malá, pouze 24 vystavovatelů, chyběla řada významných producentů léčiv. Z laboratorních firem byly v podstatě zastoupeny pouze dvě: ALERE, představující POCT technologie pro měření kardiálních markerů (kromě jiných také současné měření BNP a NGAL POCT technologií v plné EDTA krvi nebo plazmě), a BG Medicine, s nabídkou stanovení galectinu-3. Biomarkerům se věnovala řada přednášek a posterů, z nichž nejzajímavější se pokusíme popsat.

SPECIAL SESSION 2011&2012 Best of the European Journal on Heart Failure and European Heart Journal

Speciální sekce věnovaná nejlepším publikacím v European Journal on Heart Failure a European Heart Journal. Přednášku věnovanou biomarkerům (*Biomarkers*) přednesl Alan Maisel (USA). V úvodu charakterizoval požadavky na ideální biomarker, jak se změnila za posledních 5 let (především s důrazem na vztah k patofyziologii, prognóze, řízení terapie a monitorování). Upozornil na novinky, které při použití biomarkerů přinesly ESC guidelines pro srdeční selhání, hlavně roli biomarkerů ve specifických a jasně definovaných situacích (resp. subpopulacích pacientů), kde mohou jak používané, tak nové biomarkery přinést profit pacientům. V další části přednášky se věnoval kardiorenálnímu syndromu, kde poskytuje stanovení kreatininu nepochybně pozdní informaci, ale stanovení NGAL by mohlo přinést informaci o poškození ledvin s vyšší senzitivitou. Ve studii GALLANT u pacientů s akutně dekompenzovaným srdečním selháním se kombinovaně uplatnily NGAL (v plazmě) a BNP,

nejhorší klinický stav byl u pacientů s BNP nad 330 ng/l a NGAL nad 100 µg/l. V části přednášky věnované stanovení troponinů ultrasenzitivními metodami zopakoval současnou úroveň znalostí: hs metody představují výzvu, probíhající studie budou převedeny do klinických algoritmů pro potvrzení nebo vyloučení AMI, a to specificky pro jednotlivé diagnostické soupravy. Pravděpodobně bude možné vyloučit AMI mezi 1. až 3. hodinou po přijetí pacienta s akutní bolestí na hrudi, přičemž význam senzitivních metod pro diagnostiku AMI u pacientů bez akutních symptomů není zcela jasný. Pochopitelně část pacientů s mírně zvýšenými cTn může mít AMI, u ostatních je třeba určit vhodné terapeutické strategie. V části týkající se srdečního selhání u pacientů s plicními chorobami se věnoval roli procalcitoninu (PCT). Ve studii BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) se zvýšila spolehlivost klinického odhadu přítomnosti pneumonie i u pacientů se srdečním selháním, pokud byly k dispozici koncentrace PCT. U pacientů v nejvyšším kvartilu PCT byla nejvyšší úmrtnost. Naprosto nejzajímavější část studie se týkala prognózy pacientů ve vztahu k použití antibiotik: u pacientů s PCT nad 0,21 µg/l byl jasný profit z použití antibiotik, ale jejich aplikace u pacientů s PCT pod 0,21 µg/l jasně zvýšila pravděpodobnost úmrtí. U pacientů se srdečním selháním a zvýšenými koncentracemi BNP tedy může – v případě přítomnosti pneumonie – stanovení PCT přinést novou informaci do terapeutické strategie. ST-2 jako perspektivní biomarker se vztahem k fibrotizaci myokardu byl zmíněn v rámci multimarkerové strategie společně s NT-proBNP. Přednášku uzavřel Alan Maisel poznámkami k významu pohlaví, rasy, BMI a věku pro správnou interpretaci natriuretických peptidů (lepší predikce u mužů, černé rasy, u mladších).

SYMPOSIUM Heart failure with preserved ejection fraction – update 2012

V části věnované biomarkerům (*Biomarkers and imaging – can they assure the diagnosis?*) se S. Solomon věnoval významu natriuretických peptidů u srdečního selhání se zachovanou ejekční frakcí (HFpEF): NP mají význam, potvrzují, že pacient má srdeční selhání, se zvyšujícími se koncentracemi BNP a NT-proBNP se zhoršuje mortalita a rehospitalizace pro srdeční selhání. Navržené cut-off hodnoty pro diagnostiku HFpEF (BNP 200 ng/l, NT-proBNP 220 ng/l) mají význam v kontextu zobrazovacích metod. Další přednášky se zmínily o problematice definice HFpEF (dosud není obecný konsensus), byly zmíněny nové guidelines pro srdeč-

ní selhání (2012), význam zvýšených koncentrací natriuretických peptidů u atriální fibrilace (25 % pacientů má NT-proBNP nad 900 ng/l, zatímco 75 % pacientů bez atriální fibrilace má NT-proBNP kolem 250 ng/l), vztah mezi onemocněním ledvin, anemií a depresí (jako nejvýznamnějšími komorbiditami) a HFpEF.

SATELLITE SYMPOSIUM

The use of biomarkers to aid in the management of the heart failure patient

V první přednášce zahájil Dirk van Veldhuisen (*The impact of cardiorenal syndrome on prognosis in HF*) problematiku srdečního selhání vztahem k renální dysfunkci: mortalita pacientů se srdečním selháním je nejvyšší u pacientů s eGFR pod 0,73 ml/s (44 ml/min, citoval práci Hillege, Circulation, 2000). Relativní riziko mortality se přitom více zvyšuje s poklesem eGFR než s poklesem LVEF. Podkladem rizika je jak pokles renálního průtoku (projevující se primárně jako pokles GFR z prerenálních příčin), tak kongesce v ledvinách (rovněž s omezením GFR). Průtok krve ledvinou a tlak v pravé síni měly ve vícozměrné analýze signifikantní vztah k poruše glomerulární filtrace u srdečního selhání (Damman, Eur. J. Heart Fail., 9, 2007, s. 872-878). Pokud se současně hodnotila kongesce v ledvinách a glomerulární filtrace, zvyšující se hodnoty obou ukazatelů predikovaly horší prognózu (Damman, Eur. J. Heart Fail., 2010). Vztah k hodnotě GFR u srdečního selhání má ale řada dalších biomarkerů: kardiorenální oběhové parametry, zánětlivé markery a markery funkce endotelu. Patofyziologickým podkladem jednotlivých typů kardiorenálního syndromu jsou obdobné procesy, ale identifikovat riziko nebo nástup poškození ledvin pomocí změn sérového kreatininu je málo citlivé a příliš pozdní. Pozornost se proto obrací k markerům tubulární dysfunkce, z nichž uvedl KIM-1, NAG a NGAL (většina v přednášce prezentovaných výsledků se ale týkala hlavně NGAL). U **akutního** srdečního selhání predikuje NGAL zhoršení funkce ledvin (Aghel, 2010), 30denní prognózu pacientů dimittovaných po zvládnutí akutního srdečního selhání (úmrtí nebo rehospitalizace pro srdeční selhání) nejlépe predikoval NGAL stanovený v plazmě (AUC 0,731) a BNP (AUC 0,646), neuplatnily se sérový kreatinin a eGFR. Nejhorší prognózu měli pacienti s NGAL nad 100 µg/l a současně BNP nad 330 ng/l (studie GALLANT, Maisel, 2011). U **chronického** srdečního selhání je výpovědní hodnota KIM-1, NAG a NGAL prakticky totožná (Damman, Heart, 96, 2010, s. 1297-1302). Výhodou NGAL je, že ho

lze stanovit v plazmě. V závěrech byla zdůrazněna role diagnostiky tubulární dysfunkce pro časnou detekci poškození ledvin u akutního i chronického srdečního selhání.

Mark Richards (*Guiding therapy in the complex HF patient*) v úvodu prezentoval charakteristiku komplexního (polymorbidního) pacienta: nejčastěji jde o hypertenzi, diabetes, dyslipidemii, onemocnění koronárních tepen, cerebrovaskulární choroby, onemocnění periferních cév, chronickou obstrukční chorobu plic, poškození ledvin, srdeční selhání, demenci (nebo afektivní choroby), arthritis a anemii. Tři a více z uvedených jednotek je přítomno u více než 75 % všech přijatých pacientů nad 65 let věku. Nejvyšší riziko představují pro pacienty se srdečním selháním onemocnění plic, akutní a blíže nespecifikovaná poškození ledvin, chronické selhání ledvin, Alzheimerova choroba/demence, cerebrovaskulární choroby s pozdními následky, chronická obstrukční choroba plic (COPD) nebo bronchiektázie, deprese nebo afektivní choroby a diabetes mellitus (podle registru Medicare). Jedním z nejzávažnějších klinických stavů je koexistence srdečního selhání a COPD. Vyskytuje se u necelé třetiny pacientů a v této skupině narůstá především význam stanovení natriuretických peptidů, které přidává hodnotu ke klinickému hodnocení příčiny dušnosti. Další přidanou hodnotu přináší určení anemie, jejíž přítomnost nezávisle na BNP a synergisticky s BNP zvyšuje spolehlivost predikce mortality u pacientů s akutním srdečním selháním. Další komplikací srdečního selhání je poškození ledvin, kumulativní přežití je nejnižší u pacientů se zvýšenými koncentracemi BNP/NT-proBNP a zvýšením plazmatického kreatininu během hospitalizace (asi o 30 µmol/l = 0,3 mg/dl). V poslední části sdělení se Richards věnoval terapii srdečního selhání řízené pomocí natriuretických peptidů. Z provedených studií vyplynulo, že pacienti, kteří reagovali dobře na léčbu (responders), byli na počátku studií obvykle mladší, byli v nižších stupních symptomatické klasifikace NYHA, měli relativně zachované funkce ledvin a nižší vstupní BNP nebo NT-proBNP. Ve vlastní metaanalýze 8 studií byla terapie řízená NT-proBNP spojena s lepším přežíváním, ale pouze u pacientů do 75 let věku. V závěrech zdůraznil, že většina pacientů nad 65 let je komplexních, hlavní komorbidity spojené s horší prognózou u srdečního selhání jsou COPD, poškození ledvin, anemie, diabetes a deprese. Natriuretické peptidy mohou stratifikovat riziko u pacientů s komorbiditami a pokud se je terapií srdečního selhání daří snížit, prognóza nemocných se zlepšuje. Odpověď na terapii je horší u pacientů starších, se závažným srdečním selháním (a tedy

i více zvýšenými koncentracemi BNP/NT-proBNP), u pacientů s více než jednou významnou komorbiditou a s poškozením ledvin.

Alan Maisel (*The future of home monitoring in HF care*) přednesl futuristickou přednášku o využití home-monitoring BNP (domácí přístroj firmy Alere). Jedním z východisek studie byla skutečnost, že hodnoty BNP při dimisi nepředikují spolehlivě prognózu pacienta, ale hodnoty měřené 30 dnů po dimisi mají podstatně lepší vypovídací schopnost. Dalším východiskem je fakt, že při monitorování doma nebyla zjištěna korelace mezi hmotností a BNP. Pokud se během monitorování koncentrace zvyšovaly, rostla závažnost obtíží pacientů. Celkem studii dokončilo 150 pacientů, kteří si denně doma měřili BNP a hmotnost (celkem 10 035 „pacientodnů“). Studie teprve bude analyzována, předpokládá se, že data zjištěná v jiných studiích (pozitivní benefit při řízení terapie pomocí natriuretických peptidů) se projeví i při selfmonitoringu BNP. Na závěr ale zdůraznil, že podobné monitorování musí být spojeno s poučeností pacienta i lékaře. Celou sekcí uzavřel Mark Richards (Closing remarks).

SATELLITE SYMPOSIUM

Galectin-3 finding the disease in heart failure – concept, status and path forward

Satelitní symposium bylo v programu uvedeno s poznámkou „Sponsored by BG Medicine“, ve skutečnosti se ale na organizaci podílely další diagnostické společnosti: Abbott, Siemens a BioMerieux. Lze tedy spekulovat, že originální výrobce souprav ELISA na stanovení galectinu-3 (tj. BG Medicine) předal (resp. prodal) know-how dalším společnostem, které v blízké budoucnosti stanovení galectinu-3 nabídnou uživatelům. První z nich bude podle kuloárových informací firma Abbott. Symposium zahájil Alan Maisel několika obrázky, které se později v originálním provedení objevily v přednáškách hlavních řečníků.

Natalia López-Andrés (Francie) v krásném přehledu (*Galectin-3: mediator of aldosterone-induced cardiovascular fibrosis – results of in vitro and preclinical studies*) referovala o vlastnostech galectinu-3, patofyziologii, vztahu k aldosteronu, remodelaci a fibrotizaci myokardu. Galectin jako živočišný lektin je produkován buňkami hladkého svalstva, makrofágy a endotelovými buňkami. Tvorba GAL-3 v hladkých svalových buňkách vede k fibrotizaci; aldosteron řídí produkci GAL-3, blokáci tvorby aldosteronu nebo mineralokortikoidního receptoru lze tvorbu GAL-3 zablokovat a zabránit fibrotizaci. GAL-3 se vyskytuje jako nativní molekula se schopností vytvářet multimery, nebo jako zkrácená (trun-

cated) forma bez schopnosti multimerizace. Pouze nativní forma indukuje fibrotizaci (poznámka - která forma se měří v soupravě BG Medicine?). Další možnost blokování účinku GAL-3 je použití látek izolovaných z pektinu citrusů. Výsledkem blokování v různých etážích patofyziologické dráhy je pokles tvorby kolagenu při zachování produkce elastinu a zabránění remodelace myokardu a cév.

Rudolf de Boer (Nizozemí) zahájil přednášku (*Galectin-3: clinical update on galectin-3 in heart failure development, progression and management*) základními klinickými údaji o vlastnostech galectinu-3 u pacientů se srdečním onemocněním. Referoval o GAL-3 ve studii PREVENT: asociace GAL-3 s věkem, pohlavím, obezitou (BMI), hypertenzí, hypercholesterolémií, diabetem, funkcí ledvin a kouřením. Po adjustaci na klasické kardiovaskulární rizikové faktory byly zvýšené koncentrace GAL-3 spojeny až s trojnásobným rizikem celkové mortality proti normálním koncentracím. Kumulativní incidence srdečního selhání je nejvyšší pro pacienty s nevyššími hodnotami GAL-3. U pacientů, kteří po akutním koronárním syndromu dospěli do srdečního selhání, měli významně horší prognózu pouze při současně zvýšených koncentracích BNP a GAL-3, samostatně prognózu nepředikovalo zvýšení pouze jednoho biomarkeru. Rovněž úmrtí nebo rekurentní akutní srdeční selhání se častěji vyskytovalo u pacientů, kde byly současně zvýšeny oba biomarkery (NT-proBNP a GAL-3). Ve studii Ananda se ale GAL-3 po úplné adjustaci neuplatnil ani jako biomarker úmrtí, ani rehospitalizace. Může záviset na typu srdečního selhání, na vlastních datech de Boer demonstroval lepší efektivitu GAL-3 u pacientů s HFpEF než u pacientů se srdečním selháním se snížením LVEF. V další části přednášky prezentoval subanalýzu studie CORONA, kde bylo cílem zjistit, zda GAL-3 společně s CRP a NT-proBNP identifikuje pacienty, kteří by mohli profitovat z terapie rosuvastatinem. Ukázalo se, že profit mají pacienti s nižší výchozí hodnotou GAL-3 (pod 19 µg/l). Pokud byl GAL-3 zvýšen nad tuto mez, nebyl rozdíl mezi rosuvastatinem a placebem. Obdobně ve studii s valsartanem byl profit u pacientů s hodnotami GAL-3 pod mediánem (rehospitalizace a první morbidita). Při monitorování je rozhodující změna GAL-3, nejvyšší celková úmrtnost nebo rehospitalizace pro srdeční selhání jsou u pacientů se setrvalou zvýšenou hodnotou GAL-3 nebo se vzestupem GAL-3. Sumárně je galectin-3 markerem pro identifikaci nemocných se sklonem k rozvoji srdečního selhání, je zajímavý u pacientů s HFpEF, přidává další hodnotu k BNP/NT-proBNP a může identifikovat pacienty, kteří profitují z terapie statiny nebo sartany.

John G. F. Cleland (UK) přednesl klinicky velmi pěkně zaměřenou a přitom střídavě podanou přednášku (***Galectin-3: path from biomarker mediator to drug target***) charakterizující galectin-3 jako marker pro terapeutická rozhodnutí při přesněji definovaném riziku pacienta s možností posoudit efekt terapie. Přestože jsou určité paralely ve změnách NT-proBNP a galectinu-3 v čase, každý biomarker reaguje jinak na terapeutické modalitty: zavedení mechanické podpory oběhu (TAH, total artificial heart

nebo VAD, ventricular assist device) vede k poklesu NT-proBNP, ale hodnoty galectinu-3 se nemění, podobně na koncentraci galectinu-3 nemá vliv ani CRT (cardiac resynchronisation therapy), které úspěšně snižuje NT-proBNP (sledování v délce 18 měsíců). Zajímavá je možnost inhibice galectinu-3, v úvahu přichází blokování sekrece aldosteronu, blokování mineralokortikoidního receptoru a inhibice aktivity galectinu-3 N-acetyl-laktózáminem nebo modifikovaným pektinem citrusových plodů.

Dokončení v dalším čísle.