

Heart failure 2012

MEZINÁRODNÍ KONGRES
O SRDEČNÍM SELHÁNÍ,
BĚLEHRAD, SRBSKO,
19. - 22. KVĚTNA 2012 – ČÁST 2.

Dokončení z minulého čísla.

A. Jabor, J. Franeková

SYMPOSIUM

The added value of biomarkers in heart failure

Arno Hoes jako první přednášející v bloku zahájil své sdělení (*Application of new biomarkers in daily practice: what evidence is needed?*) upozorněním na rozdíl mezi zaváděním nových léků (silně regulovaná oblast) a zaváděním nových biomarkerů (neregulovaná oblast, často s absencí důkazů o efektivitě), zmínkou o málo se vyskytujících randomizovaných studiích o nových biomarkerech a konečně i poznámkou o často sporné přidané hodnotě (added value) nových biomarkerů k paletě současně používaných. Pokud se zavádí nový biomarker, musí se jednoznačně vyřešit i otázka interpretační implementace v praxi (skóre, diagnostické algoritmy, postupy pro odhad rizika), logistiky biologických vzorků (preanalytická fáze) a cost-efektivity. Zvýraznil nesmyslné porovnávání nových biomarkerů u nemocné populace a populace zdravých osob (nikoli diferenciaci diagnostických skupin, jak je tomu v běžné klinické praxi), věnoval se problému falešné pozitivity a falešné negativity stanovení diagnózy srdečního selhání, je-li stanovena pouze na základě klinických ukazatelů. Upozornil, jak spolehlivost stoupá při použití natriuretických peptidů v kombinaci s klinickými známkami, podrobněji rozebral novější problematiku hodnocení každého nového biomarkeru: problémy diskriminace, kalibrace a reklasifikace. Index čisté reklasifikace hodnotil ve vztahu k možnostem změny péče o pacienta se srdečním selháním, jako příklady zvolil galectin-3, MR-proANP (Mid-regional proANP), BNP, NT-proBNP a prokalcitonin. V závěru znovu zopakoval stesk nad kvalitou řady studií, které hodnotí nové biomarkery. Šlo o velmi kvalitní a zajímavé zamyšlení nad problémy hodnocení efektivity diagnostických testů.

Adriaan A. Voors rozdělil oblasti nástrah při použití biomarkerů ve svém sdělení (*Pitfalls in the use of biomarkers in heart failure*) do tří oblastí: diagnostika srdečního selhání, určení prognózy a řízení terapie srdečního selhání pomocí biomarkerů.

Protože současně na kongresu byly představeny nové guidelines pro diagnostiku a léčbu akutního a chronického selhání (ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure, Committee for practice guidelines, European Society of Cardiology, 2012) a Voors je jedním ze spoluautorů, krátce představil části guidelines týkající se použití natriuretických peptidů. Mezi natriuretické peptidy se do guidelines kromě běžně uváděných BNP a NT-proBNP „probojoval“ také MR-proANP. Natriuretické peptidy – podle guidelines – vyhrazeny pro dvě situace: a) vyloučit alternativní příčiny dušnosti (pokud je hodnota pod cut-off, je srdeční selhání velmi nepravděpodobné), b) získat prognostickou informaci. V diagnostickém procesu, v guidelines popsáném pomocí algoritmu, je natriuretickým peptidům vyhrazeno postavení „rule-out“ biomarkeru, nikoli „rule-in“. Při normálním EKG se **současně** „normálními“ natriuretickými peptidy (pod cut-off NT-proBNP 300 ng/l u akutního počátku obtíží, resp. 125 ng/l u neakutního počátku obtíží, analogicky BNP pod 100 ng/l u akutního a pod 35 ng/l u neakutního počátku obtíží) je srdeční selhání nepravděpodobné. Při abnormálním EKG **nebo** při NT-proBNP / BNP nad uvedené cut-off hodnoty je diagnostickou metodou echokardiografie, která ovšem může být indikována na začátku algoritmu, bez použití natriuretických peptidů. V problematice prognózy je velmi zajímavá role MR-proANP, který významně posiluje prognostickou roli BNP nebo NT-proBNP, ale toto neplatí naopak (Maisel, 2011). Také copeptin může mít zajímavou prognostickou výpověď v porovnání s BNP nebo NT-proBNP. Zmíněna byla i role multimarkerové strategie, kde troponiny a NT-proBNP zlepšily c-statistiku proti skupině konvenčních rizikových faktorů pro kardiovaskulární úmrtí a celkovou mortalitu, zatímco CRP a cystatin C zlepšily c-statistiku jen pro celkovou mortalitu. Všechny uvedené biomarkery však přispěly k identifikaci rizikových pacientů vysoce významně; autor ale tento příspěvek označil za „velmi limitovaný“. Podobně se vyjádřil k roli natriuretických peptidů pro řízení terapie, kde sice uvedl známé studie, ale domnívá se, že může jít jen o „finančně náročnou cestu jak připomenout lékařům jeho základní povinnosti“. Celkově byla přednáška koncipována tak, že akcentovala situace, kdy je použití biomarkerů spojeno s nejasnostmi a nepoučený posluchač si mohl odnést dojem, že tento skeptický přístup platí obecně.

Alan Maisel prezentoval na kongresu řadu sdělení, ve kterých často využíval obdoby obrázky nebo upozorňoval na přednášky svých spolupracovníků. Ve sdělení o využití biomarkerů (*Natriuretic peptides:*

how to use them) se věnoval kromě jiného i ekonomickým ukazatelům: použití natriuretických peptidů na urgentním příjmu nemocných zkracuje dobu mezi přijetím a dimisí, snižuje počet pacientů přijatých k hospitalizaci (z 85 % na 75 %) a snižuje počet přijatých na jednotky intenzivní péče (z 24 % na 15 %). Zkrácení pobytu na lůžku z 11 dnů na 8 dnů díky použití BNP snížilo náklady ze 7264 USD na 5410 USD. V další části se zaměřil na využití BNP při monitorované terapii, s mnohem optimističtější postojem než zaznělo v předchozím sdělení. Doporučil hodnotit trendy koncentrací BNP a jako velmi výpovědní vyšetření považuje koncentraci BNP při propuštění pacienta.

Wolfram Doehner se zabýval jasným a opakovaně prokázaným vztahem mezi koncentrací hemoglobinu, poruchou metabolismu železa a indikátory poruch metabolismu železa u pacientů se srdečním selháním (**Biomarkers guided therapy: targeting iron**). Upozornil na dlouho přehlíženou problematiku, kdy se dokonce ani stanovení hemoglobinu nevyskytovalo v guidelineech jako faktor rizika srdečního selhání a zmínil i dlouho přezívaný historický koncept benefitu pro pacienty ze snížené viskozity krve při anemii. Pokles koncentrace hemoglobinu je ale spojen u srdečního selhání s vyššími kategoriemi NYHA klasifikace (mediány 137 g/l hemoglobinu u NYHA I, 135 g/l NYHA II, 120 g/l NYHA III a 110 g/l NYHA IV). Anemie se u pacientů se srdečním selháním vyskytuje často (mezi 10 až 30 % pacientů, průměrně 17 %), existují doklady o zhoršené prognóze, vyšší mortalitě a vyšším výskytu komorbidit či komplikací vyžadujících hospitalizaci u pacientů se srdečním selháním, pokud měli anemii. Nejčastěji (téměř v 80 %) se u pacientů se srdečním selháním vyskytuje anemie způsobená absolutním (21 %) nebo funkčním (58 %) deficitem železa. Hlavním diagnostickým markerem absolutního deficitu železa je stále ferritin (pod 30 µg/l), u funkčního deficitu je nutné vyšetřovat nejméně ferritin a saturaci transferinu: kritériem je ferritin pod 100 µg/l nebo ferritin 100 – 299 µg/l a **současně** saturace transferinu pod 20 %. Při tom nemusí být anemie; zhoršení spotřeby kyslíku je již u pacientů s deficitem železa ale dosud bez anemie a nejhorší fyzickou kapacitu měli pacienti s anemií a současně s deficitem železa (Jankowska, 2010). Vysvětlení spočívá ve dvojnásobném vlivu deficitu železa na organismus – kromě snížení hemoglobinu se deficit železa podílí na snížené kapacitě enzymů aerobního metabolismu, vážnoucí oxidativní fosforylaci a snížené utilizaci kyslíku. V závěru zmínil možnosti terapie deficitu železa, roli hepcidinu, CRP, solubilních transferinových receptorů a procenta hypochromních erytrocytů. Uzavřel ale imperati-

vem monitorovat u srdečního selhání tři ukazatele – hemoglobin, ferritin a saturaci transferinu. Jako nový „biomarker“ srdečního selhání proto označil hodnocení stavu železa v organismu. Šlo o velmi instruktivní a prakticky zaměřené sdělení klinika.

Gerasimos Filippatos ve svém sdělení (**Recent additions to the biomarker portfolio in heart failure**) porovnával efektivitu různých biomarkerů se vztahem k srdečnímu selhání. Zatímco MR-proANP, BNP a NT-proBNP mají obdobnou výpovědní hodnotu pro predikci 3měsíční mortality, MR-proANP nejlépe predikuje krátkodobé (30denní) přežívání. Pro predikci 12měsíční mortality se obdobně chovají CT-proAVP (copeptin), MR-proANP, BNP, NT-proBNP i CT-proEndotelin-1). GDF-15 má dobrý vztah k celkové mortalitě pacientů se srdečním selháním, galectin 3 je zvýšen u pacientů s remodelací myokardu a relativně horší prognózou. Kombinace měření natremie a copeptinu má také prognostický potenciál (nejhorší prognóza byla logicky zjištěna u pacientů s hyponatremií a vysokým copeptinem). V závěru přednášky se věnoval cross-talku mezi srdcem a ledvinami, a proto upozornil na možnou roli NGAL v hodnocení pacientů s akutní srdeční dekompenzací. V přednášce bohužel nezmínil situace, kdy nový biomarker přináší další, podstatnou nebo přídatnou informaci k dosud používaným biomarkerům, ale řada studií se zmíněnými biomarkery je velmi slibná.

Celý kongres měl další přednášky, které měly k srdečnímu selhání a biomarkerům nepřímý vztah. Velmi zajímavé a plnění sdělení přednesl Claudio Ronco (**Pathophysiology of cardio-renal interactions**), který podrobně popsal patofyziologii kardiorenálního syndromu ve všech aspektech včetně terapie. Přednáška byla bohužel narušena výpadkem promítání, který naneštěstí řečník nezaznamenal. I tak se jednalo o tradičně vynikající sdělení tohoto nefrologa s hlubokou orientací na problematiku intenzivní medicíny. Nesmírně zajímavá přednáška Douglase Manna se týkala toll-like receptorů, byla zasazena do „imunologického“ bloku (**Inflammation and autoimmune reactions in heart failure: biomarker, bystander or mediator**), kde zazněla další zajímavá sdělení o problematice autoimunity, imunoabsorpce, metabolických důsledcích zánětu pro myokard a podobně. Posterová sekce byla velmi bohatá, pochopitelně možnost účasti v Bělehradu využilo také mnoho mladých kolegů nebo pracovníků z bývalého východního bloku. Postery tak měly heterogenní úroveň, ale každý den se našla zajímavá informace. Celý kongres byl zdařilý, nesmírně působivé je i setkání s městem, kde proběhla poslední válka v Evropě.