

# Jednoletá prognóza pacientů s chronickým srdečním selháním v závislosti na AHEAD score a ledvinných funkcích (kreatinin a NGAL)

K. Lábr, J. Špinar, J. Pařenica, L. Špinarová,  
F. Málek, M. Špinarová, O. Ludka,  
J. Jarkovský, K. Benešová, J. Tomandl  
(Brno, Praha)

**XXVI. výroční sjezd ČKS**  
**8. května 2018, Brno**

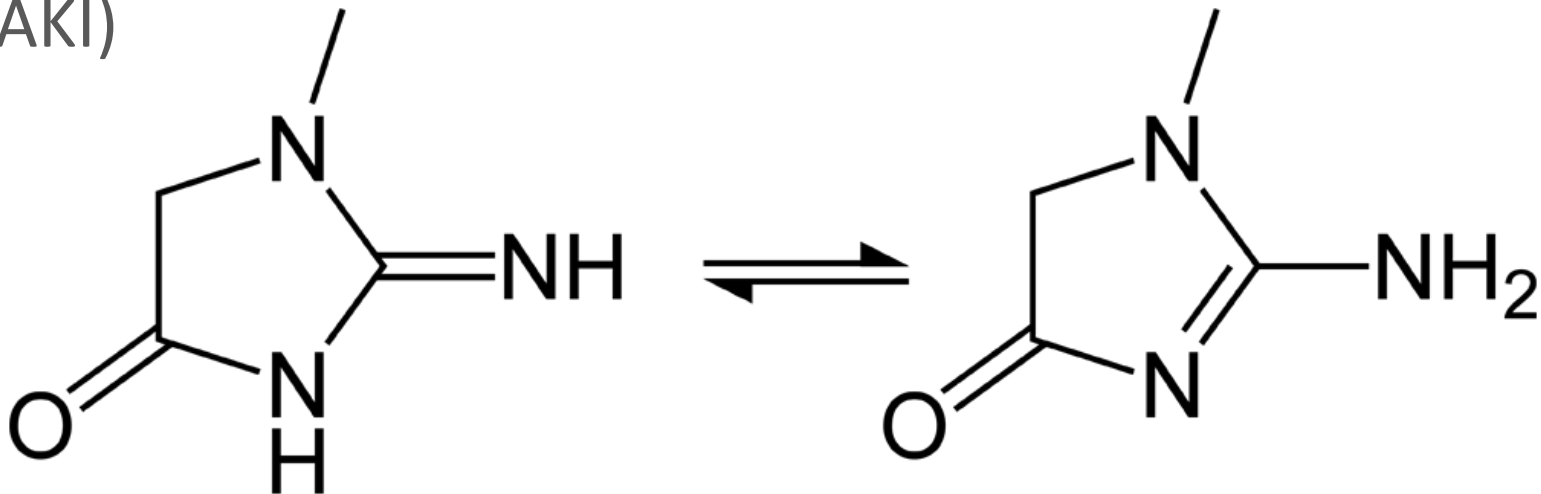


- U pacientů s chronickým srdečním selháním (CHF) se sníženou ejekční frakcí levé komory má velký vliv na prognózu pacientů jejich renální funkce.\*
- Stále roste incidence a prevalence akutního renálního selhání (AKI), společně s rostoucím počtem pacientů se srdečním selháním. Proto má predikce a detekce zhoršené funkce ledvin velký význam.

\* Hillege HL, Girbes AR, de Kam PJ, Boomsma F, De ZD, Charlesworth A, Hampton JR, van Veldhuisen DJ. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000;102:203–210.  
Dries DL, Exner DV, Domanski MJ, Greenberg B, Stevenson LW. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:681–689.

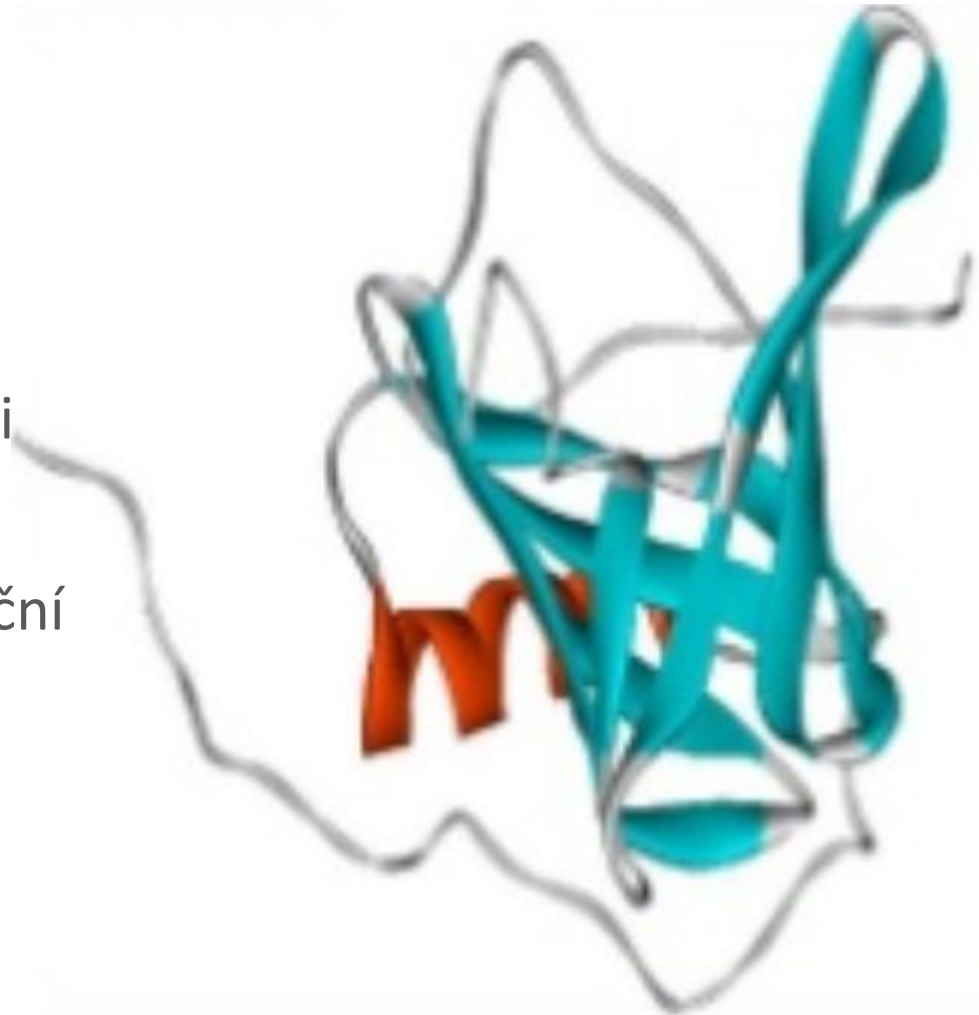
# Kreatinin

- cyklický amid vzniká ve svalech z kreatinfosfátu
- hladina se nezvýší dokud není snížena renální funkce na asi 50 %
- snížen typicky 48-72 hodin po akutním selhání ledvin (AKI)



# Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)

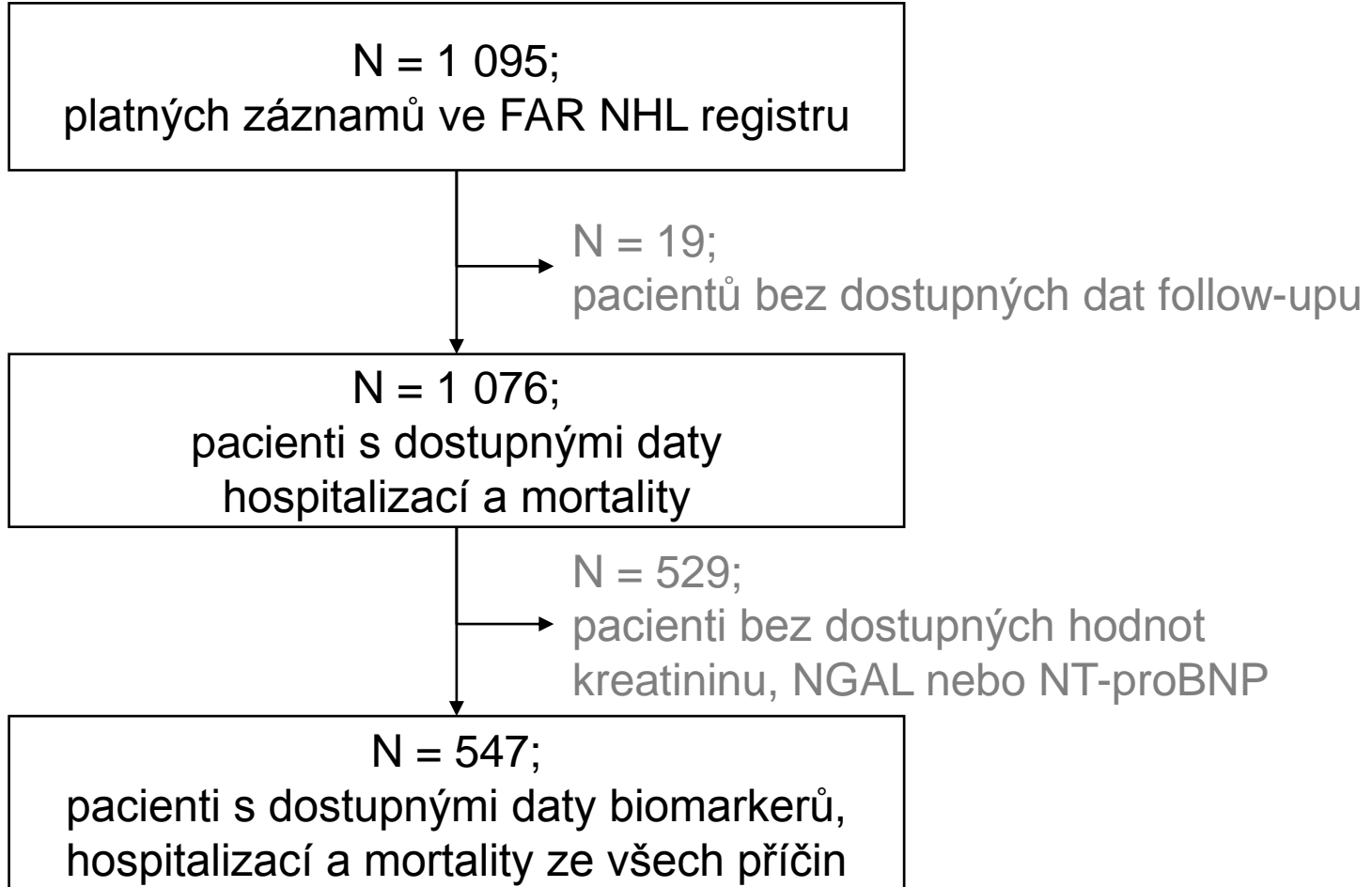
- 25 kDa epiteliální protein kovalentně se vázající ke gelatináze (siderofor, který je exprimován neutrofilními granulocyty a některými dalšími epiteliálními buňkami)
- z rodiny lipokalinů - malé sekreční se schopností vázat malé hydrofobní molekuly, a které se váží na specifické receptory buněčného povrchu a vytvářejí makromolekulární komplexy



# FARmakologie a NeuroHumorální aktivace



# Flowchart – selekce pacientů



# Základní charakteristika

Parametr		Celkem (N = 547) <sup>1</sup>
Pohlaví	Muži	439 (80,3%)
	Ženy	108 (19,7%)
Věk		66 (43; 84)
Hmotnost	(kg)	88 (62; 122)
BMI	(kg/m <sup>2</sup> )	29 (22; 38)
Systol. TK	(mmHg)	130 (100; 155)
Diastol. TK	(mmHg)	80 (64; 100)
Frekvence	(min <sup>-1</sup> )	72 (56; 96)
Rytmus	Sinusový	356 (65,1%)
	Fibr. síní	80 (14,6%)
	Stimulovaný	111 (20,3%)
Etiologie	ICHS	293 (53,6%)
	DKMP	218 (39,9%)
	Jiná	34 (6,2%)
NYHA	1	70 (12,8%)
	2	375 (68,6%)
	3–4	102 (18,6%)
EF LK	(%)	30,0 (18,0; 45,0)

<sup>1</sup>Continuous variables are described by median (5th percentile; 95th percentile); categorical variables are characterized by absolute and relative frequencies.

AF, atrial fibrillation;

BMI, body mass index;

DBP, diastolic blood pressure;

DCM, dilated cardiomyopathy;

IHD, ischaemic heart disease

LV EF, left ventricular ejection fraction;

SBP, systolic blood pressure.

# Anamnéza, laboratoř

Anamnéza	Celkem (N = 547) <sup>1</sup>
DM	222 (40,6 %)
Fibrilace síní	180 (32,9 %)
Infarkt myokardu	249 (45,5 %)
Implantován PM/ICD	148 (27,0 %)

Laboratoř		Celkem (N = 547) <sup>1</sup>
Urea	(mmol/l)	6,0 (3,5; 15,2)
Na	(mmol/l)	141 (134; 146)
K	(mmol/l)	4,5 (3,8; 5,3)
Albumin	(g/l)	43 (36; 49)
Hemoglobin	(g/l)	144 (114; 167)
NTproBNP	(pg/ml)	631 (41; 5 545)
NGAL	(ng/ml)	54 (27; 153)
Kreatinin	( $\mu$ mol/l)	96 (66; 184)
Kreatininová clearance (MDRD)	(ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	70 (32; 107)

<sup>1</sup>Continuous variables are described by mean  $\pm$  SD and median (5th percentile; 95th percentile); categorical variables are characterized by absolute and relative frequencies. AF, atrial fibrillation; BMI, body mass index; CRT, cardiac resynchronization therapy; DBP, diastolic blood pressure; DCM, dilated cardiomyopathy; ICD, implantable cardioverter defibrillator; IHD, ischaemic heart disease; LV EF, left ventricular ejection fraction; MI, myocardial infarction; PM, pace maker; SBP, systolic blood pressure.



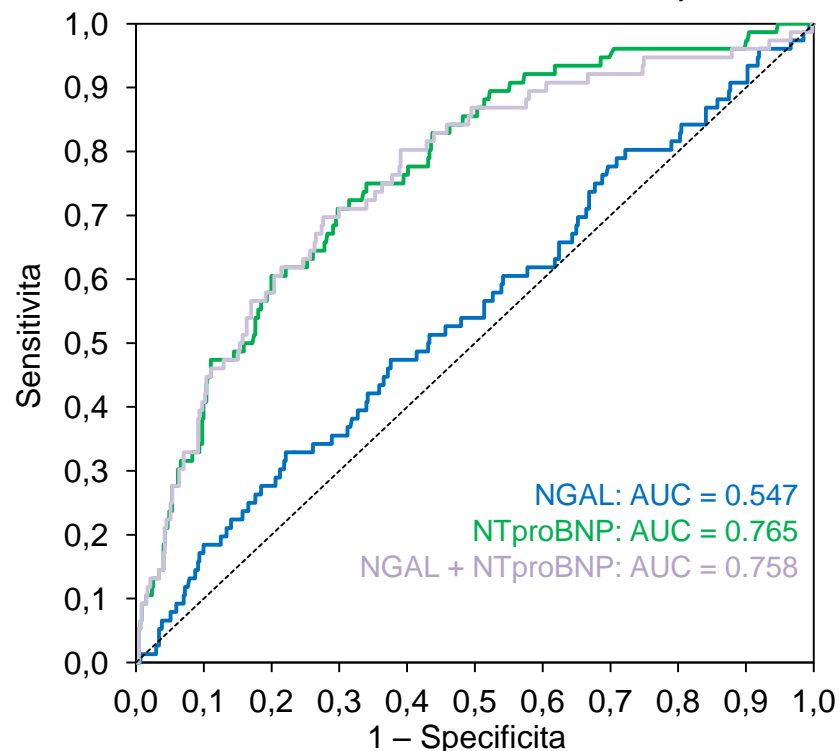
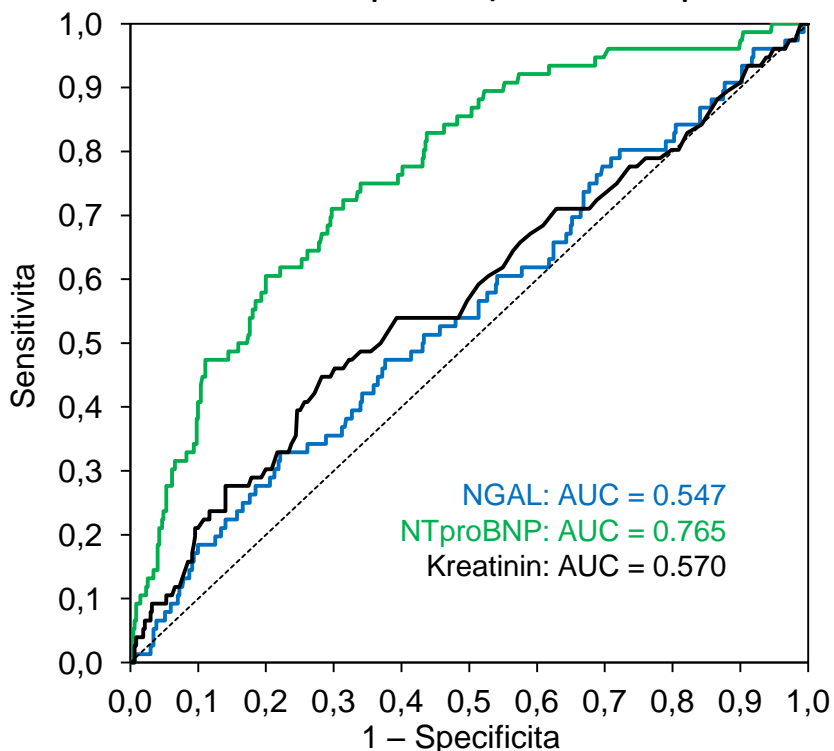
# Události v prvním roce

Události v prvním roce sledování	Počet pacientů (%)
<b>Primární endpoint (smrt/hospitalizace pro AHF/LVAD/OTS)</b>	<b>76 (13.9%)</b>
Smrt (ze všech příčin)	21 (3.8%)
OTS nebo LVAD	11 (2.0%)
Hospitalizace pro AHF	55 (10.1%)
<b>Další významné endpointy</b>	
Hospitalizace pro kardiovaskulární příčinu	117 (21.4%)
Hospitalizace pro kardiovaskulární příčinu nebo smrt	131 (23.9%)
Hospitalizace ze všech příčin (vyloučeny diagnostické hospitalizace) nebo smrt	171 (31.3%)
Hospitalizace ze všech příčin nebo smrt	181 (33.1%)

AHF, akutní srdeční selhání; LVAD, left ventricular assist device; OTS ortotopická transplantace srdce

# ROC analýza biomarkerů predikce primárního endpointu

Primární end-point (smrt, hospitalizace pro akutní srdeční selhání, LVAD, OHT)

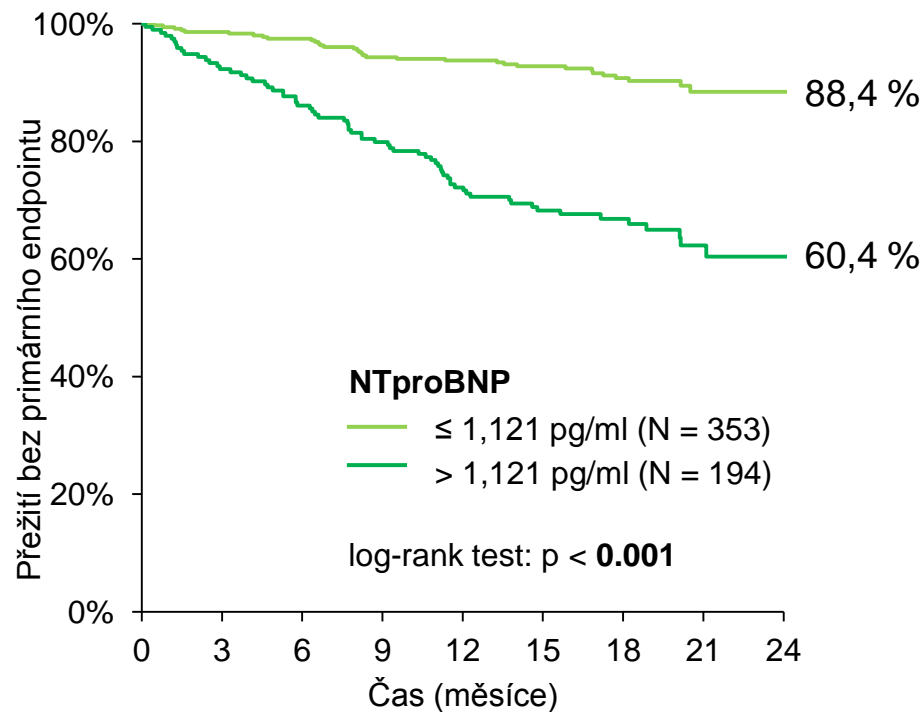
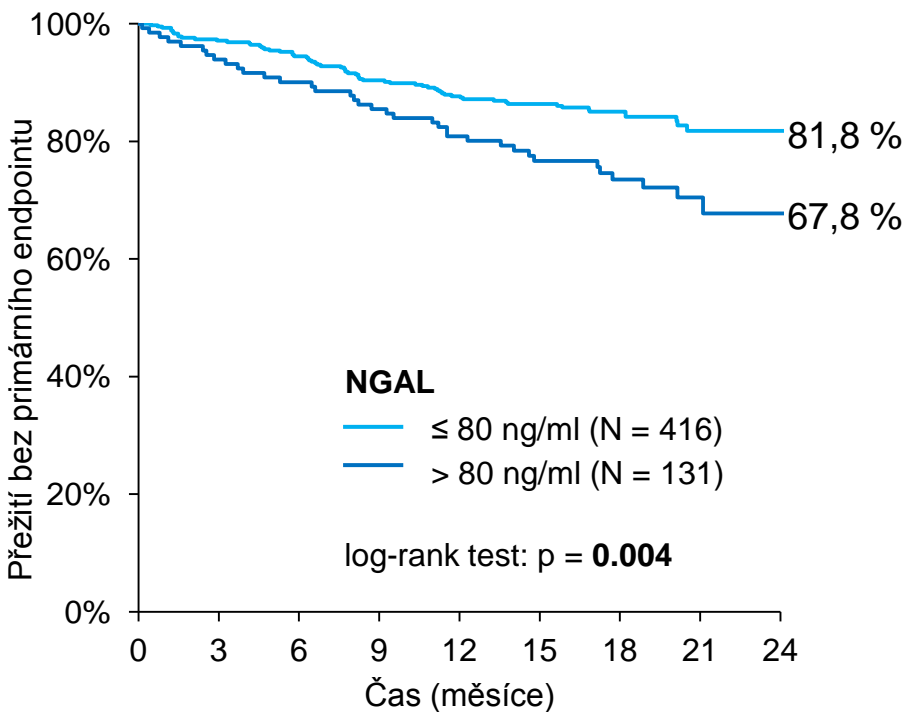


	AUC (95% IS)	P	Cut-off	Sensitivita	Specifická
NGAL (ng/ml)	0,547 (0,475; 0,618)	0,191	≥ 81	32,9%	77,9%
NT-proBNP (pg/ml)	0,765 (0,709; 0,822)	< 0,001	≥ 1 122	71,1%	70,3%
Kreatinin (μmol/l)	0,570 (0,496; 0,644)	0,051	≥ 109	44,7%	71,8%
Kreatininová clearance (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	0,543 (0,469; 0,617)	0,228	≤ 43	22,4%	89,2%
NGAL (ng/ml) + NTproBNP (pg/ml) <sup>1</sup>	0,758 (0,698; 0,818)	< 0,001	-	69,7%	72,4%

<sup>1</sup>Multivariate logistic regression was performed to combine influence of both biomarkers.

# Primární endpoint vzhledem ke cut-off NGAL a NT-proBNP

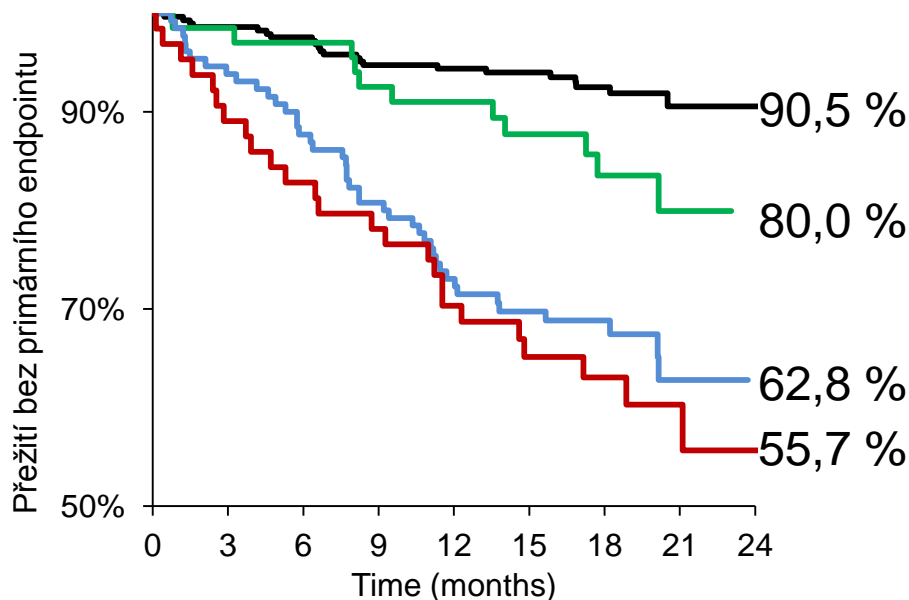
Primární end-point (smrt, hospitalizace pro akutní srdeční selhání, LVAD, OHT)



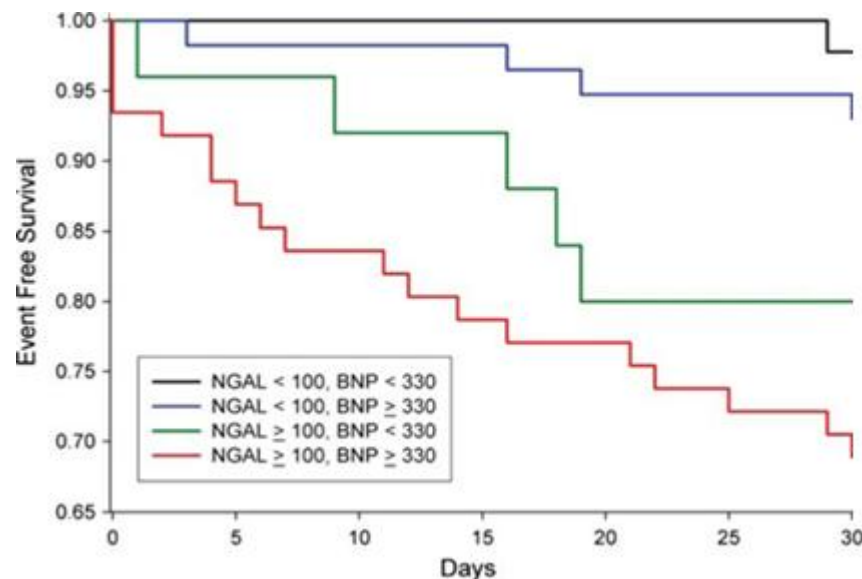
## vzhledem k NGAL a NT-proBNP

Přežívání bez primárnímu endpoitnu vzhledem k NGAL a NT-proBNP

**CHRONICKÉ SRDEČNÍ SELHÁNÍ  
(FAR NHL)**



**AKUTNÍ SRDEČNÍ SELHÁNÍ  
(GALLANT)**



**NGAL + NTproBNP:**

- NGAL ≤ 80 ng/mL + NTproBNP ≤ 1,121 pg/mL (N = 286)
- NGAL > 80 ng/mL + NTproBNP ≤ 1,121 pg/mL (N = 67)
- NGAL ≤ 80 ng/mL + NTproBNP > 1,121 pg/mL (N = 130)
- NGAL > 80 ng/mL + NTproBNP > 1,121 pg/mL (N = 64)

log-rank test: p < **0.001**

Maisel AS, Mueller C, Fitzgerald R, Brikhan R, Hiestand BC, Iqbal N, Clopton P, van Veldhuisen DJ. Prognostic utility of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with acute heart failure: the NGAL EvaLUation Along with B-type NaTriuretic Peptide in acutely decompensated heart failure (GALLANT) trial. *Eur J Heart Fail* 2011;13:846–851.

A

A = atrial fibrilation

H

H = haemoglobin (< 120g/l Ž, < 130g/l M)

E

E = elderly (> 70 let)

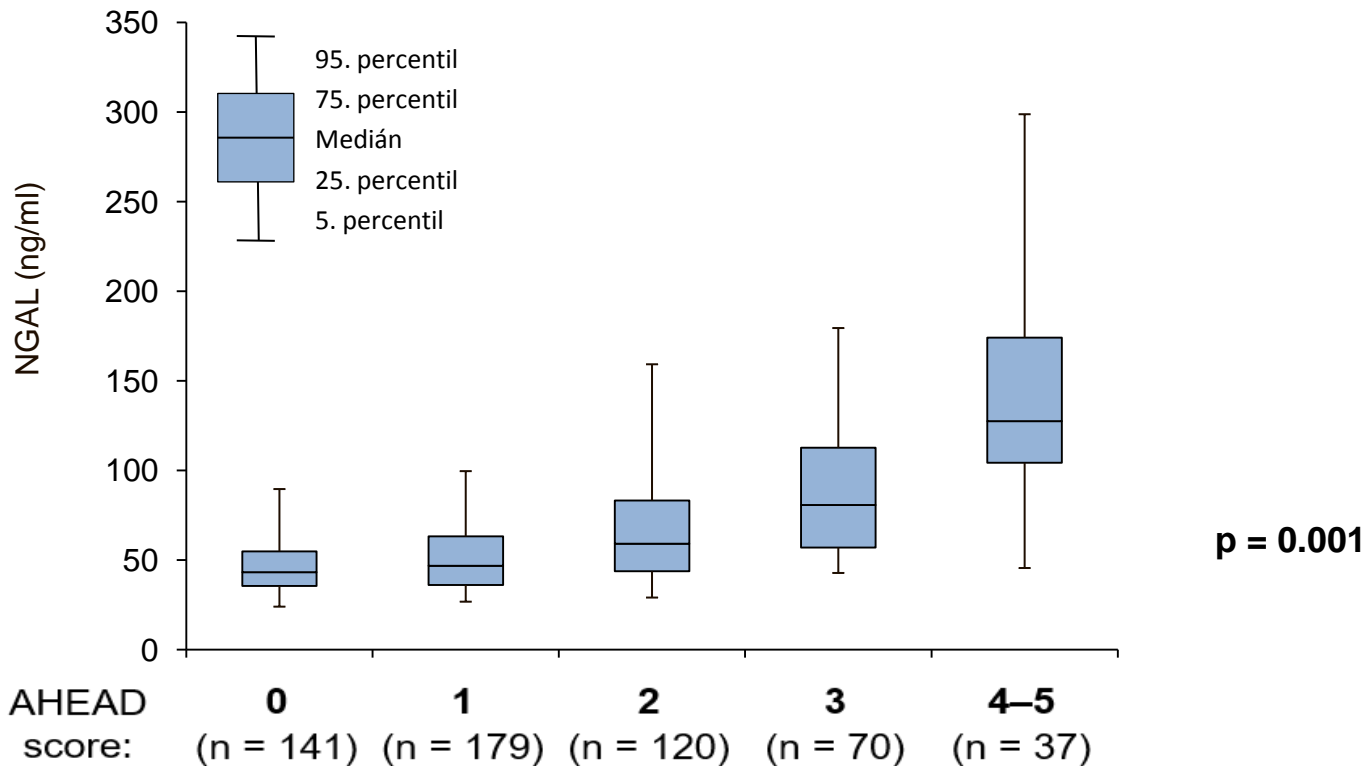
A

A = abnorm. renal func. (kreatinin > 130 μmol/l)

D

D = diabetes mellitus

# Distribuce hodnot NGAL v závislosti na AHEAD skóre



AHEAD score	NGAL (ng/ml)		
	N	Medián (5. perc.; 95. perc.)	Průměr (± SD)
0	141	43 (24; 90)	48 (± 21)
1	179	47 (27; 100)	54 (± 26)
2	120	59 (29; 159)	71 (± 38)
3	70	81 (43; 180)	91 (± 48)
4-5	37	128 (46; 299)	142 (± 72)

Primární end-point (smrt, hospitalizace pro akutní srdeční selhání, LVAD, OHT)

	AUC (95% IS)	p	Cut-off	Senzitivita	Specifická
<b>AHEAD skóre 0–1</b>					
NGAL [ng/ml]	0,456 (0,366; 0,546)	0,373	≥ 40,7	64,1 %	39,6 %
Kreatinin [μmol/l]	0,546 (0,476; 0,617)	0,192	≥ 108,5	25,0 %	86,5 %
<b>AHEAD skóre 2–3</b>					
NGAL [ng/ml]	0,624 (0,514; 0,733)	<b>0,032</b>	≥ 61,3	73,3 %	50,6 %
Kreatinin [μmol/l]	0,588 (0,505; 0,671)	<b>0,035</b>	≥ 119,5	52,6 %	65,3 %
<b>AHEAD skóre 4–5</b>					
NGAL [ng/ml]	0,562 (0,303; 0,821)	0,611	≥ 234,8	28,6 %	93,5 %
Kreatinin [μmol/l]	0,565 (0,385; 0,745)	0,505	≥ 138,5	90,9 %	34,0 %

# Závěr

---

- Kreatinin i NGAL mají samostatně špatnou schopnost predikovat jednoletý primární endpoint (úmrtí, hospitalizace pro AHF, LVAD/OTS).
- NGAL ve spojení s NT-proBNP je významný pro stratifikaci primárního endpointu
- U chronického srdečního selhání je prognosticky významnější hodnota NT-proBNP,  
u akutního srdečního selhání je významnější NGAL.



## Závěr II

---

- U pacientů s vyšším počtem komorbidit dosahuje NGAL vyšších hodnot.
- Ledvinné funkce vyjádřené kreatininem a NGAL mají nejlepší schopnost predikovat výskyt eventů u pacientů se středním počtem komorbidit (AHEAD 2-3).

Děkuji za pozornost!

Kontakt:

[karel.labr@fnusa.cz](mailto:karel.labr@fnusa.cz)

I. interní kardioangiologická klinika  
Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně  
Pekařská 53, Brno, 656 91

Lékařská fakulta, Masarykova univerzita  
Brno

Tel.: (+ 420) 54318 2217

[www.fnusa.cz](http://www.fnusa.cz)





Alan MAISEL  
(Solana Beach - US)

## A First Warning

- The use of Biomarkers for diagnosis and guiding therapy is always secondary to clinical judgment

