

FAKULTNÍ NEMOCNICE<sup>®</sup>  
OLOMOUC



Lékařská  
fakulta

Univerzita Palackého  
v Olomouci



KOMPLEXNÍ  
KARDIOVASKULÁRNÍ CENTRUM  
FAKULTNÍ NEMOCNICE OLOMOUC

# Natriuretické peptidy BNP nebo NT-proBNP?

Marie Lazárová

I. interní klinika-kardiologická

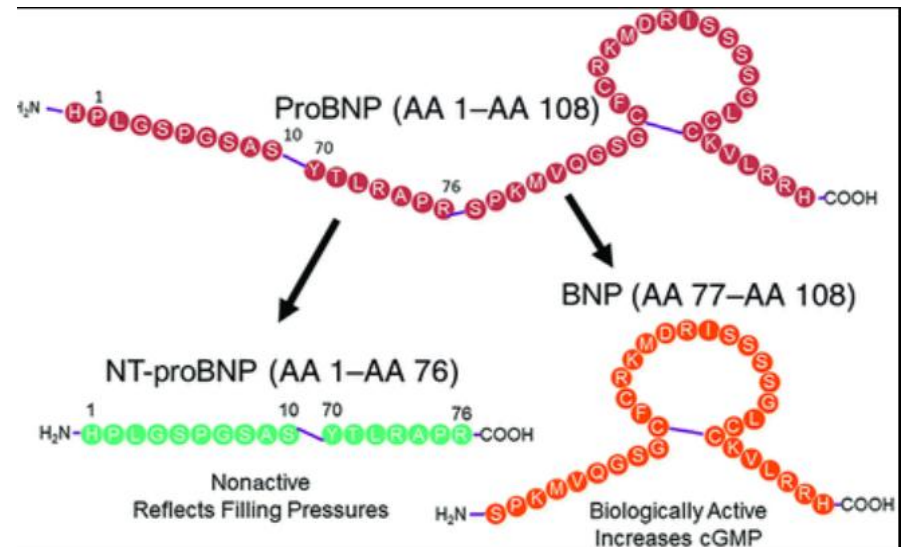
FN Olomouc

# Obsah sdělení

- patofyziologie natriuretických peptidů
- srovnání BNP a NT-pro BNP
- **praktické využití natriuretických peptidů + příklady z klinické praxe**

# Natriuretické peptidy

- bílkoviny, které se běžně vyskytují v těle
- zvyšují diurézu a natriurézu
- chrání srdce před přetížením a remodelací (ANP, BNP, CNP, urodilatin,...DNP,...)



# Natriuretické peptidy - historie

- r. 1981 – objev ANP (Bold et al., extrakt tkáně ze srdečních síní podaný krysám způsobil masivní diurézu)
- r. 1988 – objev BNP (mozek prasete)

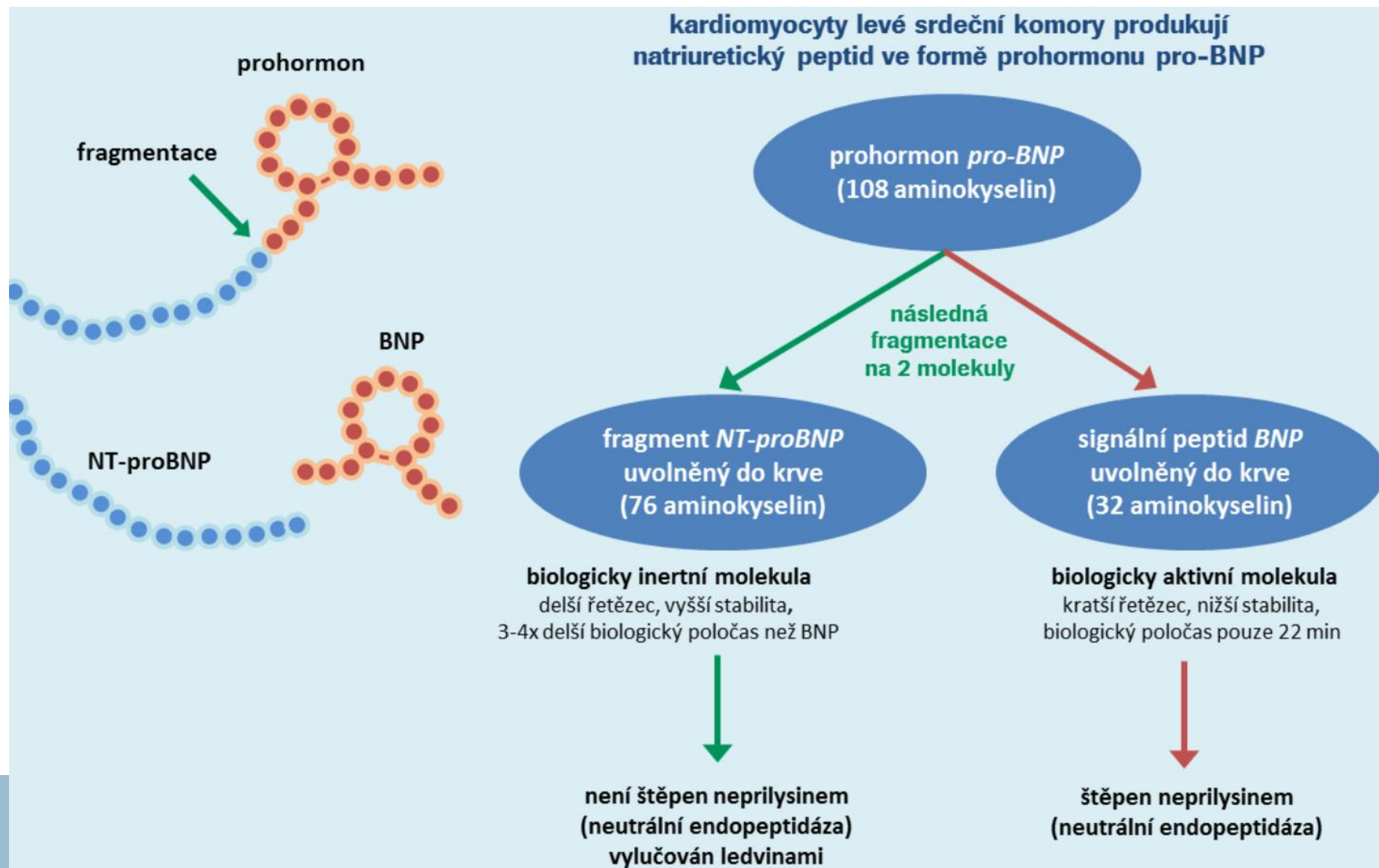


BNP (1-32), human

Sequence: Ser-Pro-Lys-Met-Val-Gln-Gly-Ser-  
Gly-Cys-Phe-Gly-Arg-Lys-Met-Asp-Arg-Ile-  
Ser-Ser-Ser-Ser-Gly-Leu-Gly-Cys-Lys-Val-Leu-  
Arg-Arg-His

# Produkce a dělení BNP

kardiomyocyty levé srdeční komory produkují natriuretický peptid ve formě prohormonu pro-BNP



# Natriuretické peptidy - účinky

- receptory (ledviny, mozek, cévy)
- aktivace přes cGMP
  
- **Zvýšení diurézy, natriurézy, inhibice RAAS, sympatiku, snížení fibroprodukce, vazodilatace, hypotenze**  
**=> protektivní úloha v patofyziologii CHSS**
  
- Hodnoty NP korelují s PCWP a LVEDP => odrážejí aktuální hemodynamický stav

# Rozdíly mezi BNP a NT-proBNP

	BNP	NT-proBNP
Váha	3,5 kD	8,5 kD
Biologická aktivita	ano	ne
Poločas	20 min	120 min
Odbourávání	NP receptory	renální clear.
Zvyšování s věkem	+	++++
Dokončené studie	1370	39
Vstup na US trh	11/2000	12/2002

# BNP v.s. NT-proBNP

- za fyziologických podmínek hodnota BNP je obdobná jako NT-proBNP
- v pokročilých fázích CHSS – výrazně (exponenciálně) narůstá NT-proBNP (až 10x)
- NT-proBNP více senzitivní v rámci detekce lehčích forem levokomorové dysfunkce



# BNP v.s. NT-proBNP

## Výhody stanovení NT-proBNP ve srovnání s BNP

- dvojnásobně delší řetězec aminokyselin, eliminace z organismu nezávislá na neprilysinu, delší biologický poločas
- **Vyšší stabilita molekuly NT-proBNP** - odebraný vzorek proto nemusí být okamžitě analyzován nebo zamrazen

# BNP v.s. NT-proBNP

Parametr	NT-proBNP	BNP
1. Podíl falešně negativních výsledků <sup>6</sup>	9 %	20 %
2. Negativní prediktivní hodnota (jistota vyloučení srdečního selhání) <sup>7</sup>	0,97**	0,87**
3. Stabilita molekuly ve vzorku při pokojové teplotě <sup>8,9</sup>	72 hod	4 hod
4. Biologický poločas <sup>10,11</sup>	1-2 hod	15-20 min
5. Biologická individuální variabilita <sup>12</sup>	25 %	40 %
6. Variační koeficient mezi metodami různých výrobců <sup>13</sup>	8,7 %	43 %
7. Predikce srdečního selhání u renální dysfunkce <sup>14</sup>	0,86**	0,7**

\*\* plocha AUC pod ROC křivkou

- 6. O'Donoghue, M., et al. (2005). J Card Fail 11, S9-14
- 7. Zaphiriou, A. et al. (2005). Eur J Heart Fail 7, 537-541
- 8. Yeo, K.T., et al. (2003). Clin Chim Acta 338, 107-115
- 9. Van de Merwe, D.E., et al. (2004). Clin Chem 50(4), 779-780
- 10. Clerico, A., et al. (2006). Clin Chem Lab Med 44, 366-378
- 11. Thygesen, K., et al. (2012). Eur Heart J 33, 2001-2006
- 12. Januzzi, J.L. & Troughton, R. (2013). Circulation 127, 500-508
- 13. Clerico, A. et al. (2012). Clinica Chimica Acta 414, 112-119
- 14. Jafri, L. et al. (2013). BMC Nephrology 14, 117

# Faktory ovlivňující hladinu natriuretických peptidů

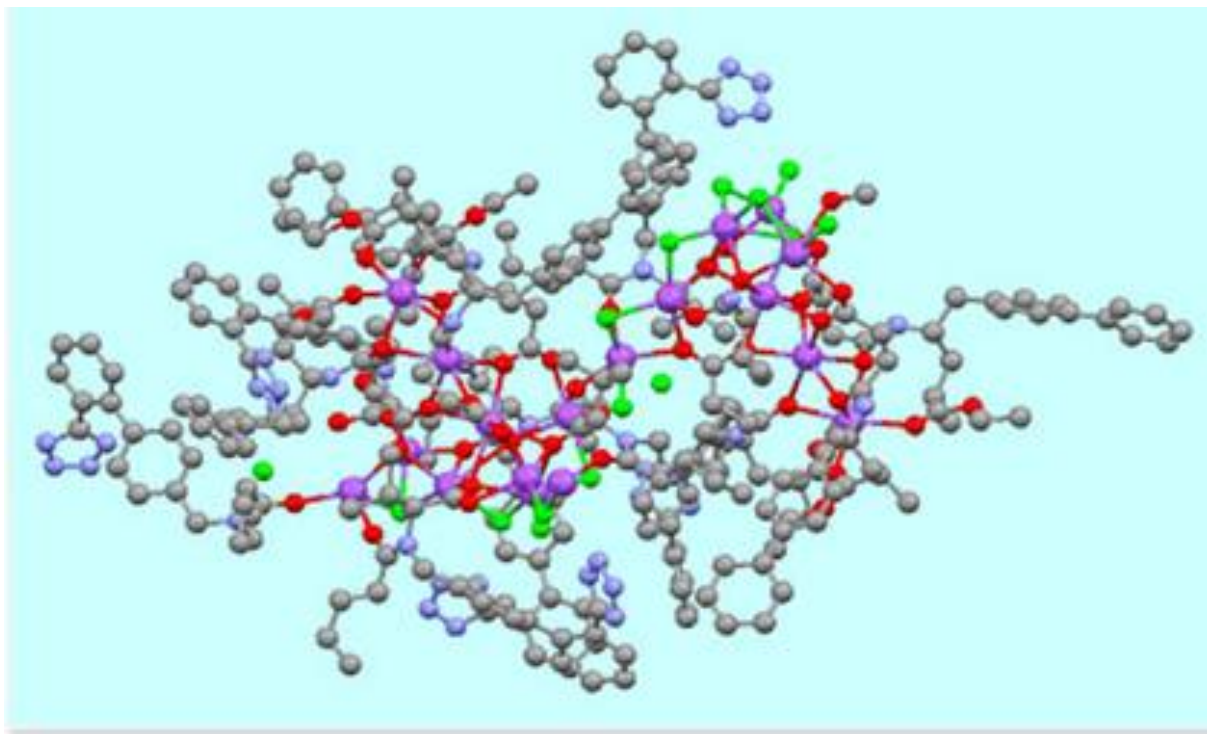
- Věk, pohlaví, obezita

(AF, chlopenní vady, mitrální stenóza, flash edémy...)

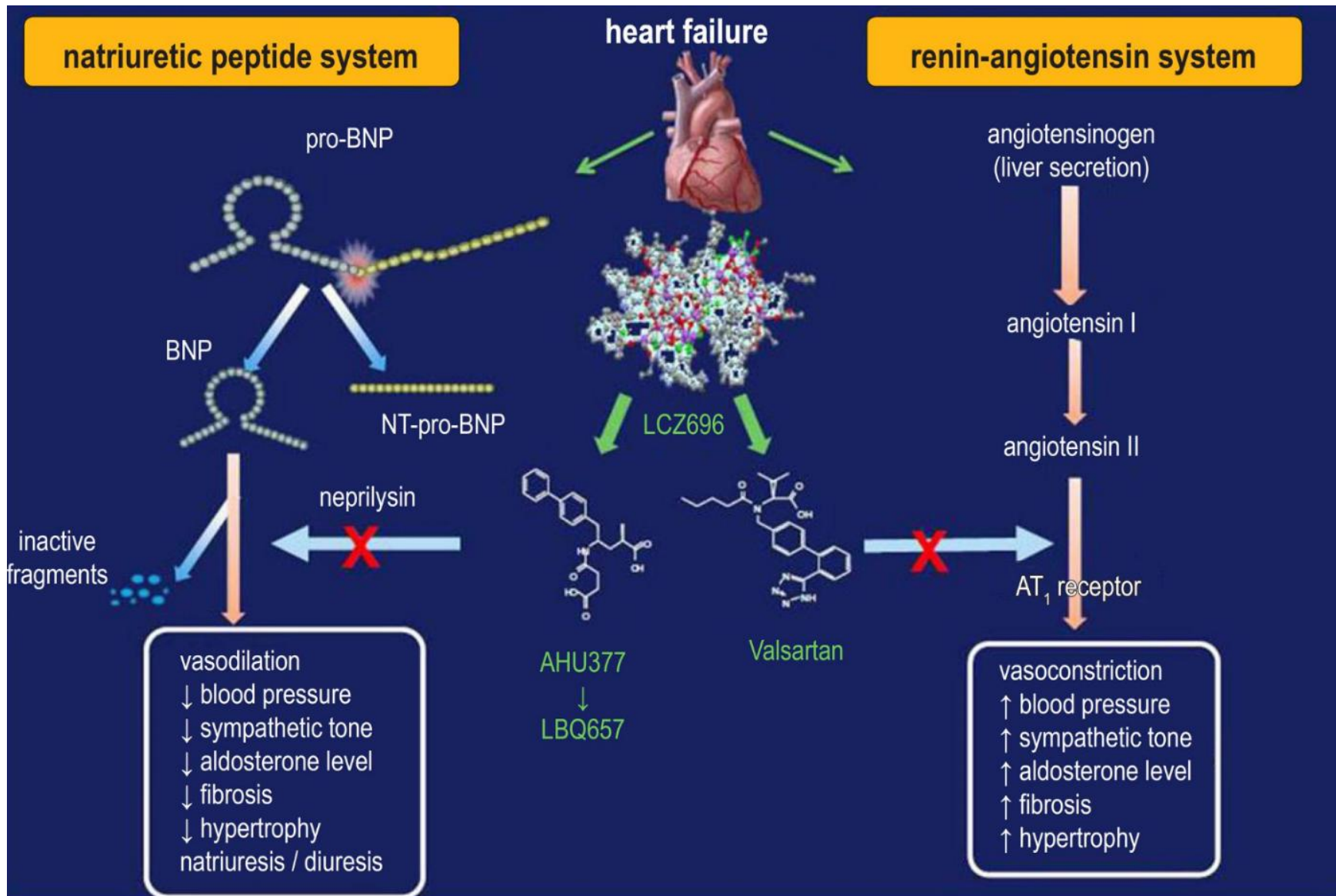
**obezita** – tuková tkáň, clearancové receptory => nižší hladiny NP (o 30-50%) => retence solí a vody u obézních pacientů => časná manifestace CHSS

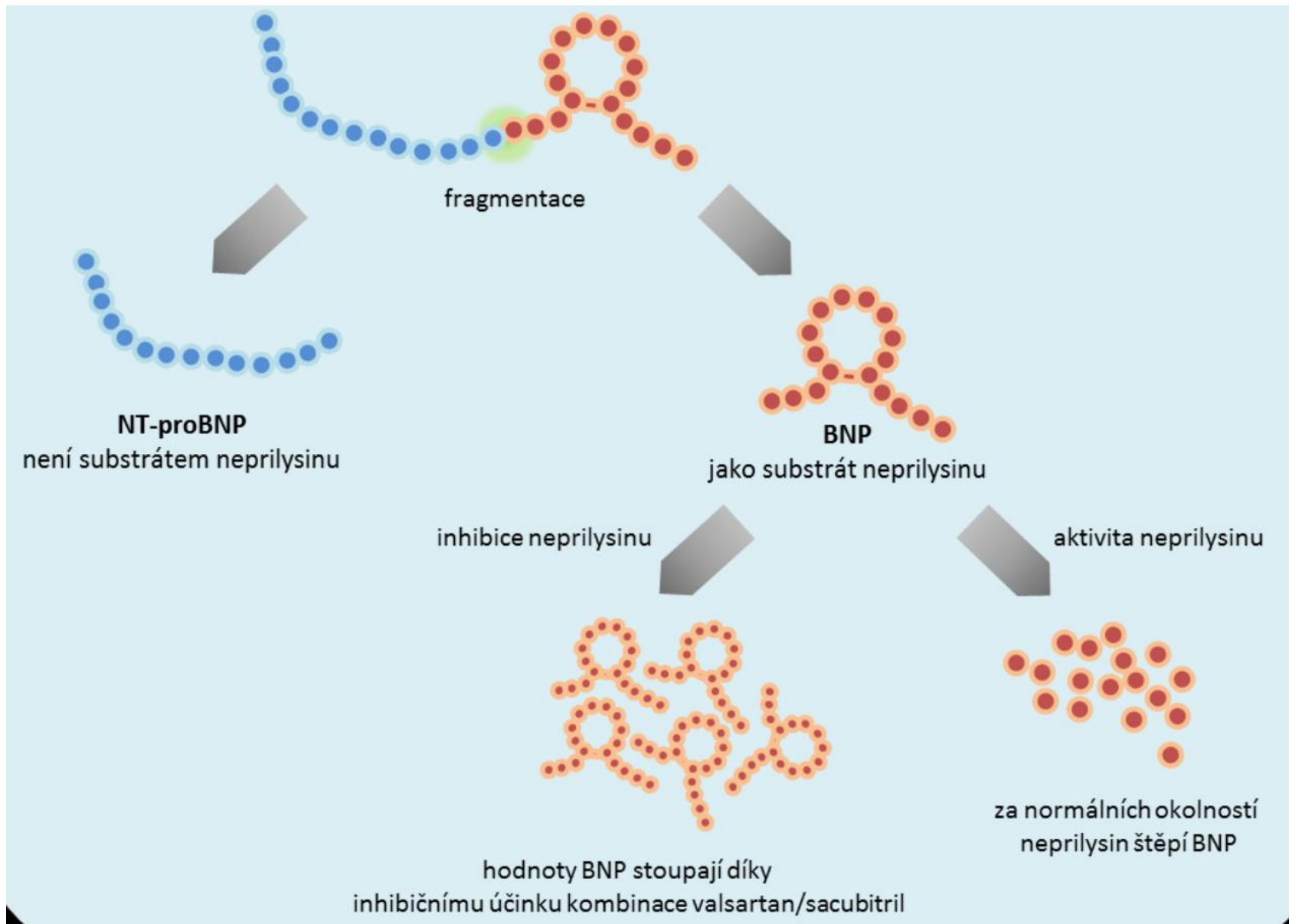
**ženy** – vyšší hladiny NP, souvislost s výraznější fibrotizací myokardu?... (Christ M, JACC 2006)

# BNP v.s. NT-proBNP v kontextu zavedení ARNI



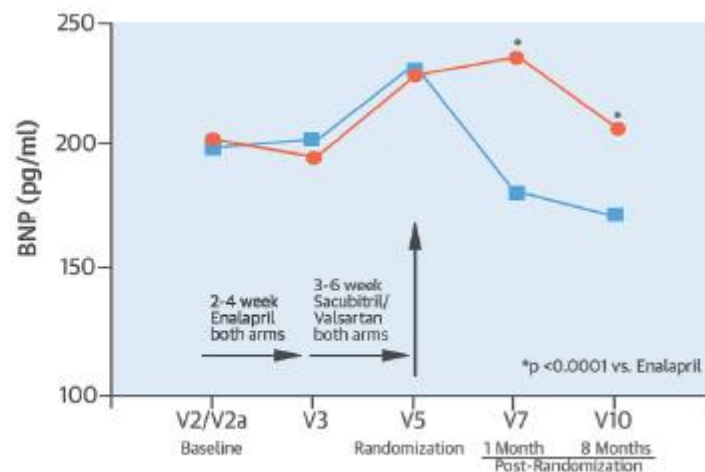
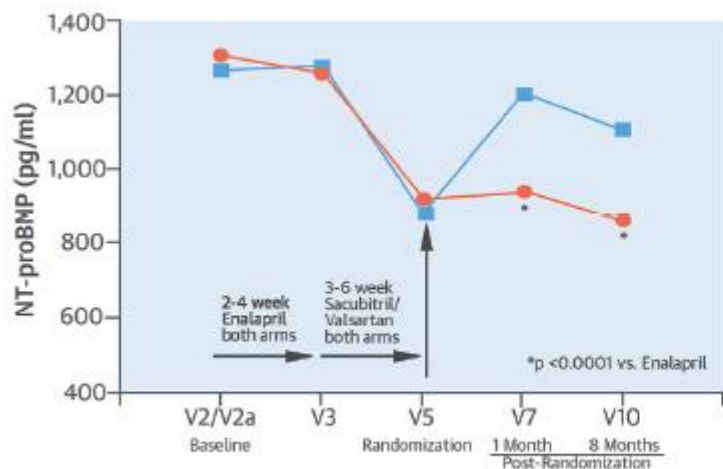
3D struktura sakubitril-valsartan





# BNP v.s. NT-proBNP v kontextu zavedení ARNI

- Hladina BNP s zvyšuje – efekt inhibice neprilysinu
- Aktivitu onemocnění odráží pouze hodnota NT-pBNP



—●— Sacubitril/Valsartan

—■— Enalapril

# BNP, NT-proBNP - využití v klinické praxi

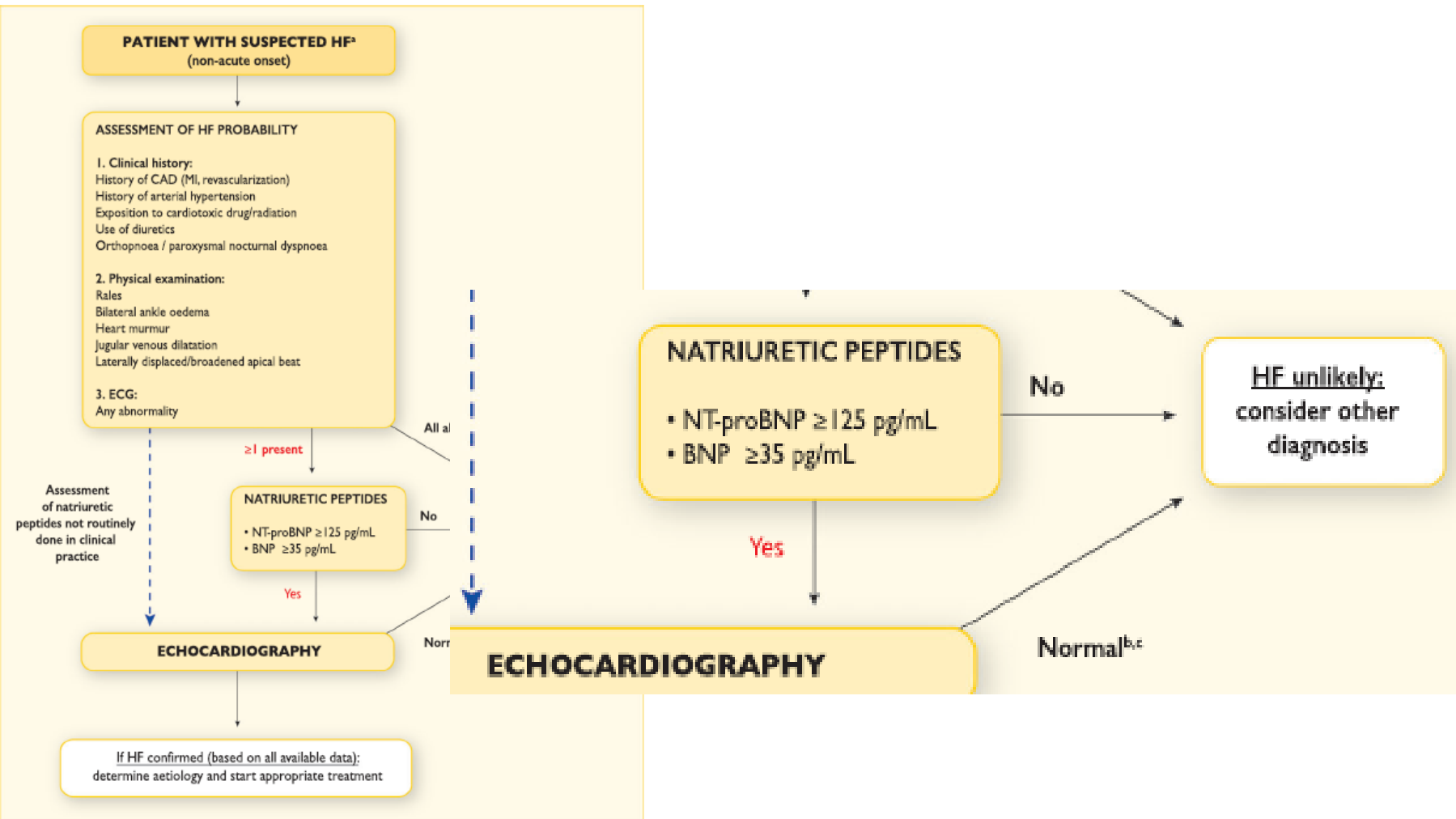
## srdeční selhání - diagnostika

- odhad prognózy
- (vedení terapie)

- Pravostranné srdeční selhání (EAP, IMPK, cor pulmonale)
- Plicní hypertenze
- AKS
- FS, chlopenní vady (vyjma MiS)
- (Sepse, renální insuficience)



# ESC Guidelines 2016



# Cut - off hodnoty pro akutní srdeční selhání

- Laboratory tests:
  - Natriuretic peptides.
  - Upon presentation to the ED or CCU/ICU, a plasma NP level (BNP, NT-proBNP or MR-proANP) should be measured in all patients with acute dyspnoea and suspected AHF to help in the differentiation of AHF from non-cardiac causes of acute dyspnoea. NPs have high sensitivity, and normal levels in patients with suspected AHF makes the diagnosis unlikely (thresholds: BNP < 100 pg/mL, NT-proBNP < 300 pg/mL, MR-proANP < 120 pg/mL).<sup>57-61,77,78,521</sup> However, elevated levels of NPs do not automatically confirm the diagnosis of AHF, as they may also be associated with a wide variety of cardiac and non-cardiac causes (Table 12.3). Unexpectedly low levels of NPs can be detected in some patients with decompensated end-stage HF, flash pulmonary oedema or right sided AHF.

# Poznámka z praxe

- cut – off hodnoty pro NT-proBNP v aktuálních Guidelines jsou validovány pro metodu Elecsys NT-proBNP
- při použití jiných metod stanovení NT-proBNP mohou být výsledky u téhož pacienta odlišné

Information from package inserts	Assays	Non-HF population – Age Groups				
		< 45	45-54	55-64	65-74	> 75
Mean NT-proBNP (pg/ml)	Roche Elecsys NT-proBNP <sup>1</sup>	35.6	49.3	72.6	107	211
	Siemens Advia Centaur NT-proBNP <sup>2</sup>	n.a.	61.9	170.2	219.6	197.2
	Alere NT-proBNP for Architect <sup>3</sup>	61.3	92.1	169.8	356.2	667.4
Median NT-proBNP (pg/ml)	Roche Elecsys NT-proBNP <sup>1</sup>	20.4	30.7	47.3	85.1	174
	Siemens Advia Centaur NT-proBNP <sup>2</sup>	n.a.	35.0	67.5	70.0	127.5
	Alere NT-proBNP for Architect <sup>3</sup>	43.7	57.9	74.8	161.0	345.7

Alere NT-proBNP for Architect. Version, August 2017. Available in CE-mark region only(Check CMP WebPage)  
 Advia Centaur Package Inserts (XP, XPT, CP). Version, August 2017. Available in CE-mark region only  
 Elecsys proBNP II package inserts (e411, e601,e602,e801)

# Poznámka z praxe

- stanovení natriuretických peptidů nyní možné 12 x ročně
- **pacient se známým srdečním selháním s nastavenou farmakoterapií může mít hodnoty natriuretických peptidů normální**

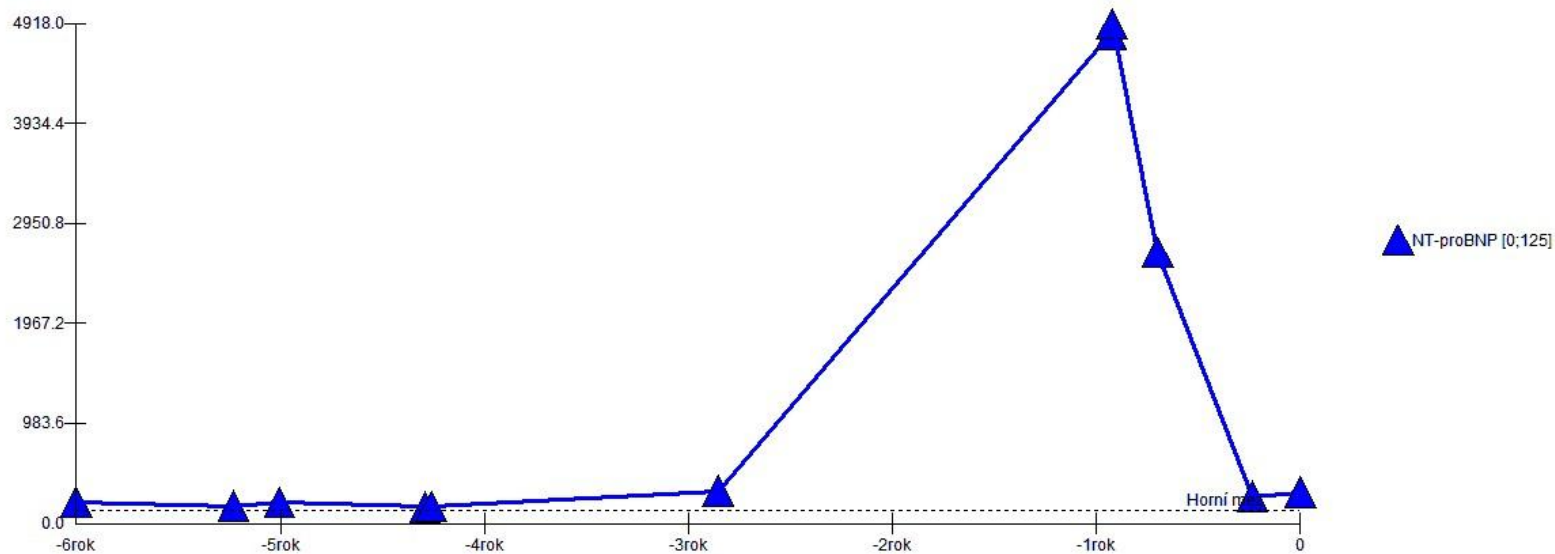
# Kazuistika 1

- Muž, ročník 1973
- DKMP, v.s. postmyokarditická, LBBB chron, dg v r. 2003
- EF LK 20% vstupně, zlepšení na 35%
- Dlouhodobě sledován, stabilní, NYHA I, bez potíží, opakovaně odmítl CRT-D
  
- Nastavena farmakoterapie:
- Eplerenon 50mg/den, Betaloc 100mg/den (více netoleruje, TF 65/min), Prestarium 10mg/den

# Kazuistika 1, pokračování

- 2/2017 dekompenzace, LCO sy, etiol. bronchopneumonie (dobutamin, furosemid i.v., ATB...)
- Postupná stabilizace
- Implantace CRT-D
- NYHA II, EF LK 25%
- Znovunastavení farmakoterapie, ARNI od 4/17
- Medikace: Eplerenon 50mg/den, Betaloc 200mg/den (up-titrace po CRT), Entresto 97/103 mg 2xden

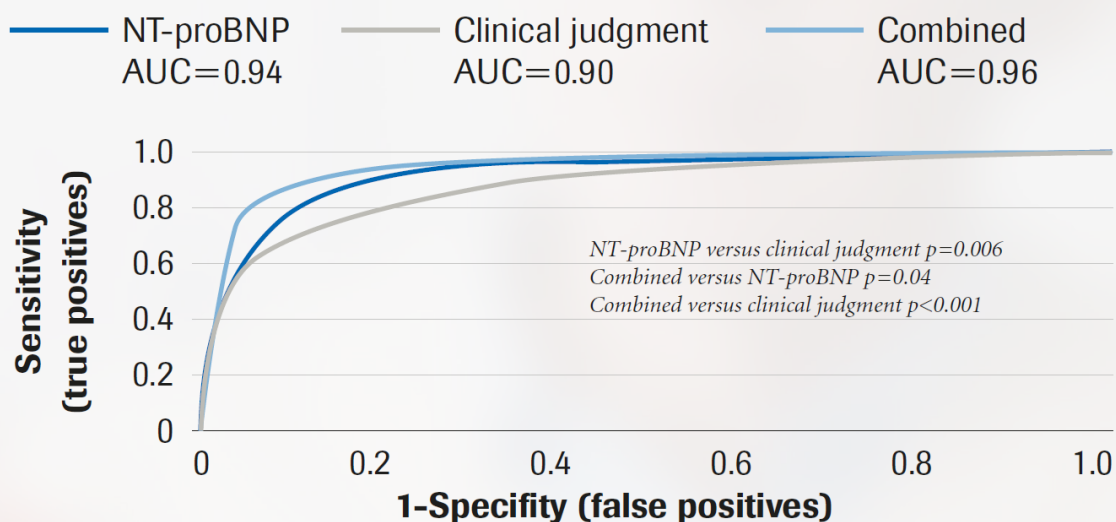
# Vývoj hodnot NT-proBNP



# NP při dif dg. dušnosti, šetření času a nákladů na ED

- na ED až v 20% chybně diagnostikována příčina dušnosti
- Negativní prediktivní hodnota (až 99%)
- NP přesnější v diagnostice srdečního selhání než klinický úsudek v rámci ED

**NT-proBNP vs. clinical judgement and the combination of both**





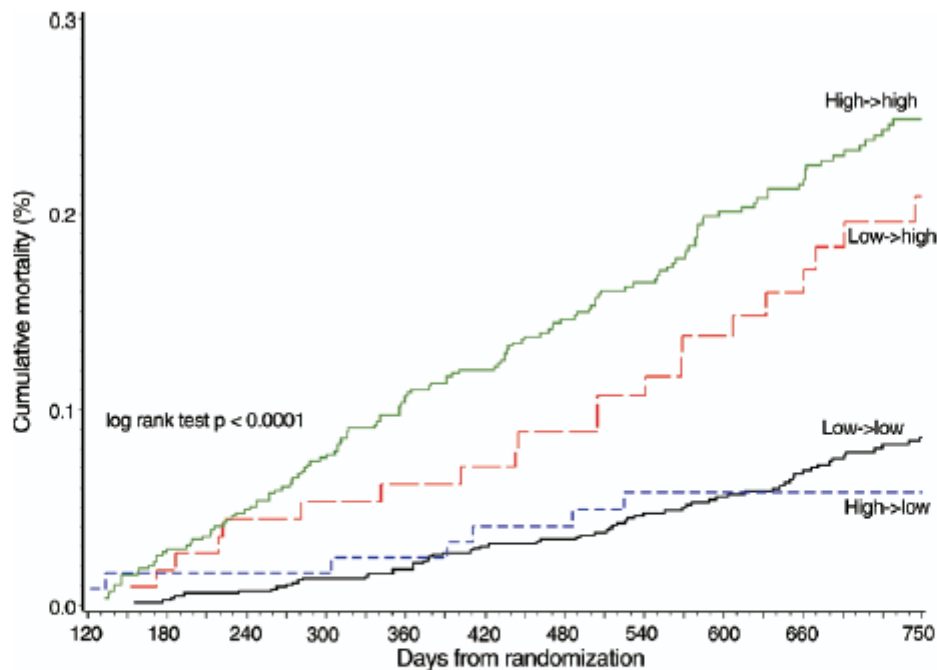
# NP při dif dg. dušnosti, šetření času a nákladů na ED

## Improving outcomes while reducing costs: IMPROVE-CHF trail <sup>12</sup>, n = 500

	NT-proBNP	Usual care	p-value
ED visit (hours)*	5.6 (4.0 – 8.0)	6.3 (4.3 – 8.6)	0.0309
Patients rehospitalized by day 60 (%)	13	20	0.0463
Cost of all ED visits, hospitalizations and out-patient services (USD)**	5,180 (3,005 – 8,416)	6,129 (3,384 – 9,991)	0.0232

**21 % reduction in time spent in ED and 35 % reduction in rehospitalization translated to a 15 % reduction in total direct costs <sup>12</sup>**

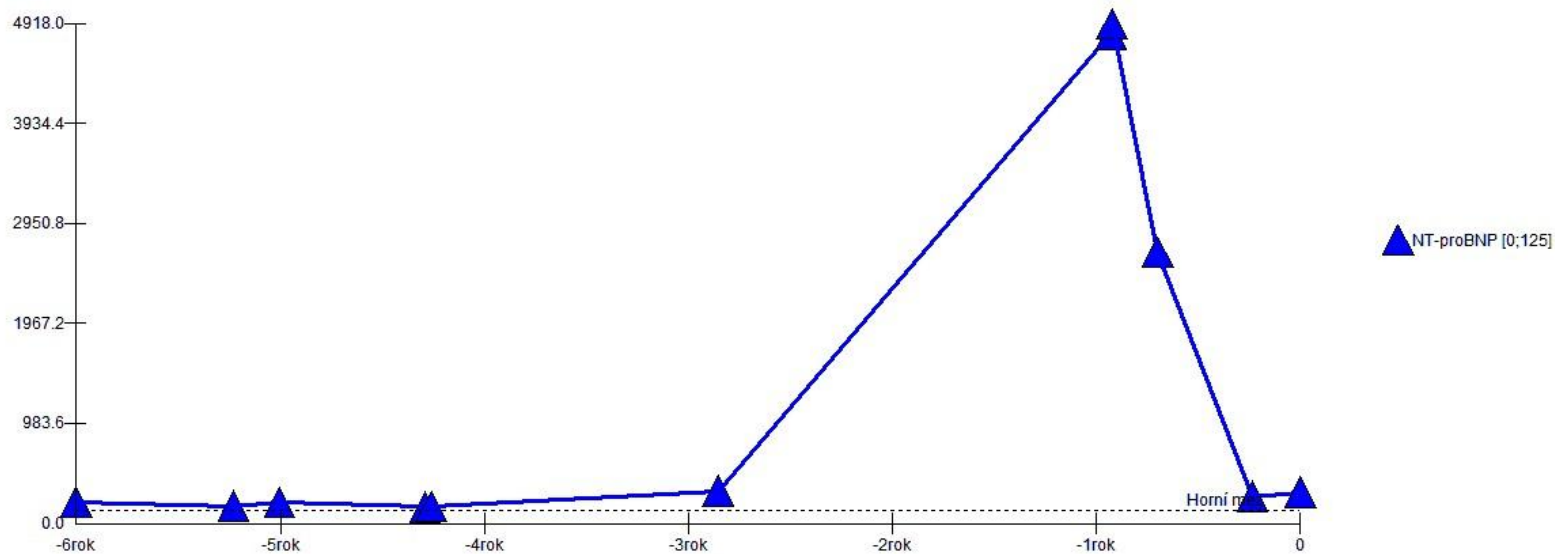
# VaL-HeFT – prognóza HF pacientů v závislosti na hodnotě NT-proBNP



**Figure 3** Kaplan-Meier Curves for All-Cause Mortality in the 4 Categories of Patients

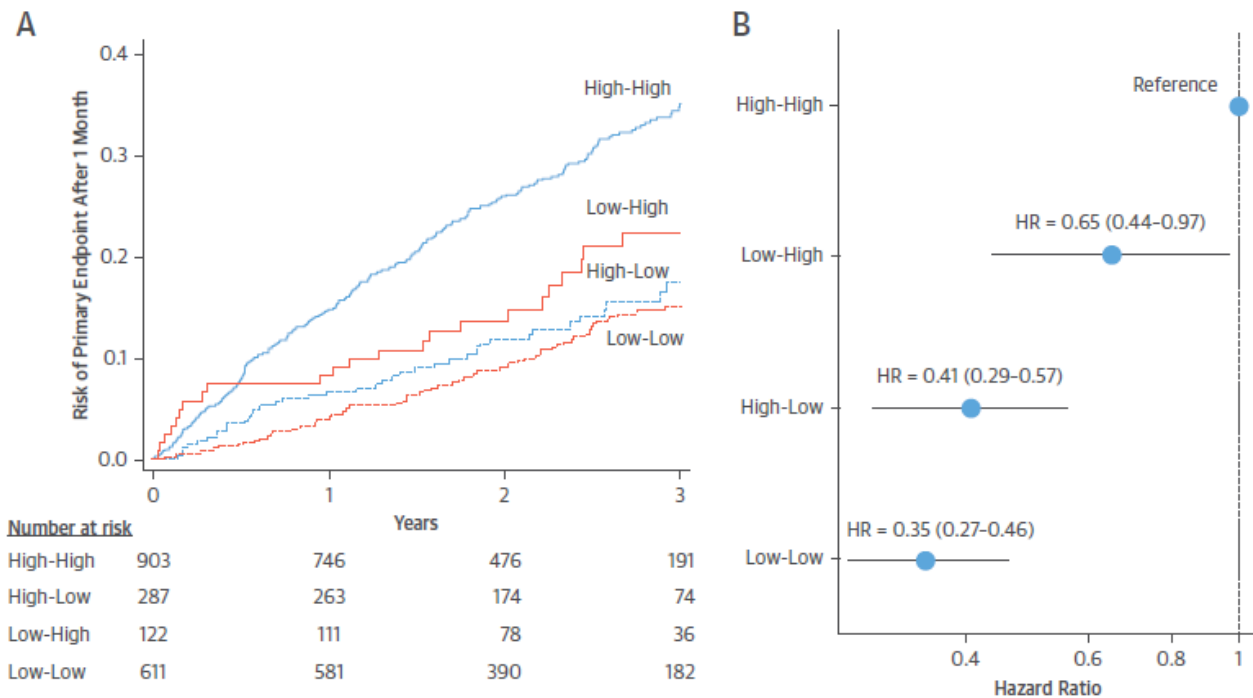
Patients were divided into 4 categories according to NT-proBNP concentrations at baseline and 4 months relative to a threshold (1,078 pg/ml) determined by ROC curves. Low→low (patients with NT-proBNP below threshold at baseline and 4 months, n = 904 patients), high→high (patients with NT-proBNP above threshold at baseline and 4 months, n = 599), high→low (NT-proBNP above to below threshold, n = 125), and low→high (NT-proBNP below to above threshold, n = 114). Log-rank test,  $\chi^2 = 96.5$ ,  $p < 0.0001$ . NT-proBNP = N-terminal pro-brain natriuretic peptide; ROC = receiver-operator characteristic.

# Vývoj hodnot NT-proBNP



# PARADIGM-HF – prognóza HF pacientů v závislosti na hodnotě NT-proBNP

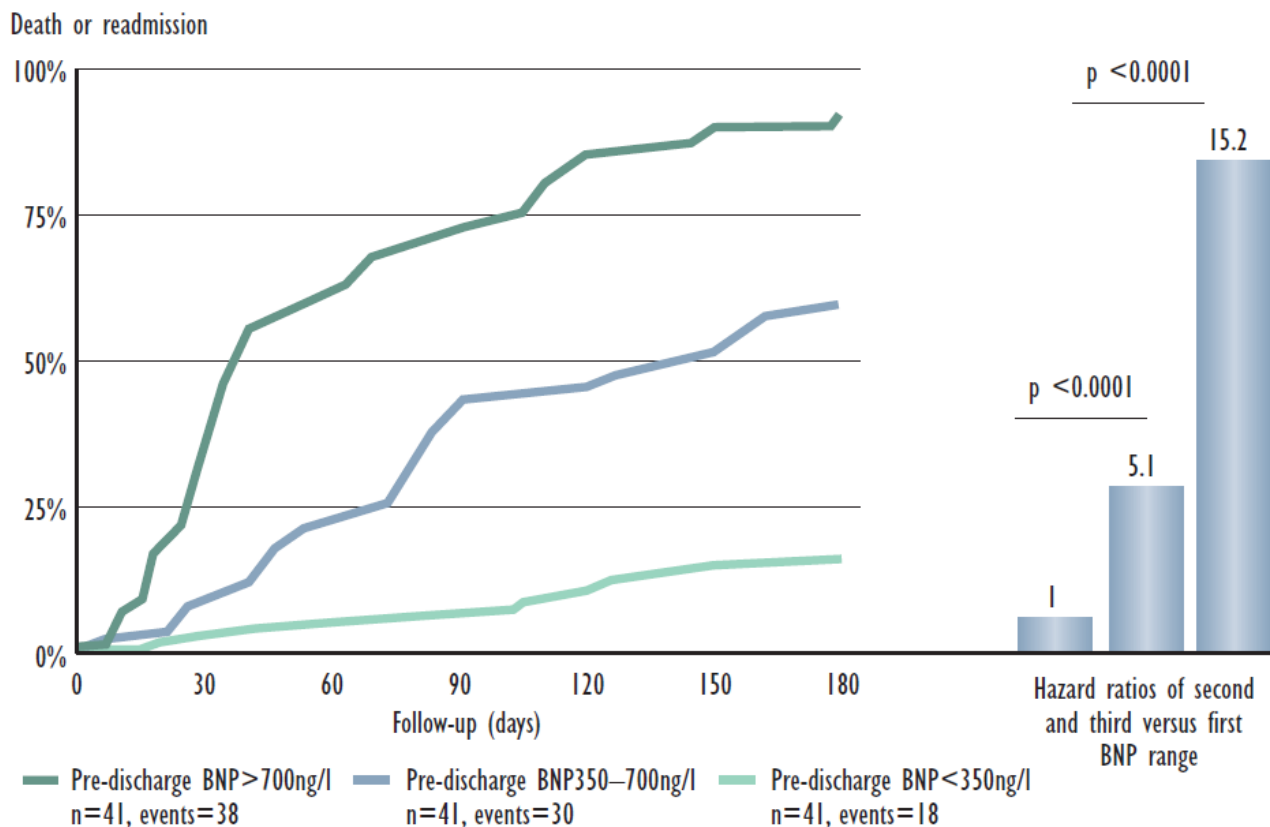
**FIGURE 2** Effects on Risk of Primary Endpoint if N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Changed From Baseline to 1 Month After Randomization: High-High, High-Low, Low-High Analysis



Categorical analysis. Patients were divided into 4 categorical groups described in the Methods. **(A)** The lowest primary event rate occurred in the Low-Low group; the highest primary event rate occurred in the High-High group; the High-Low and Low-High groups had intermediate primary event rates. **(B)** Hazard ratio (HR) and 95% confidence intervals for each category, with High-High serving as a reference.

# Hodnota NP před dimisí – prediktor prognózy

Figure 4: Prognosis Based on Discharge Levels of BNP in Patients Admitted with HF



## Kazuistika 2

- Muž, 46 let
- DKMP, dg. od roku 2007, RA negat., NYHA I, bez medikace (absence symptomů, léčbu odmítl...)
- **Předán do poradny pro CHSS 3/2013**
- NYHA III, EF LK 20%, LVEDD 85 mm
- NT-proBNP: 1697,0 ng/l

# Kazuistika 2, pokračování

## Medikace:

- Carvedilol 25 mg 1-0-1, Ramipril 10 mg 1-0-0, Spironolakton 25 mg 0-2-0, Furosemid 40 mg 1-0-0
- Po 9 měsících – stabilizace, NYHA II-III, echo beze změny, SR, LBBB
- => primoimplantace biventrikulárního defibrilátoru z primárně preventivní indikace v 01/2014

## Kazuistika 2, pokračování

- Po implantaci BiV ICD subjektivní zlepšení, NYHA II, ale objektivně beze změny, echo nálezný identický (responder CRT)
- 2016: vysazen Ramipril, nově Entresto 49/51 mg 1-0-1, nepodařilo se dotitrovat pro symptomatickou hypotenzi



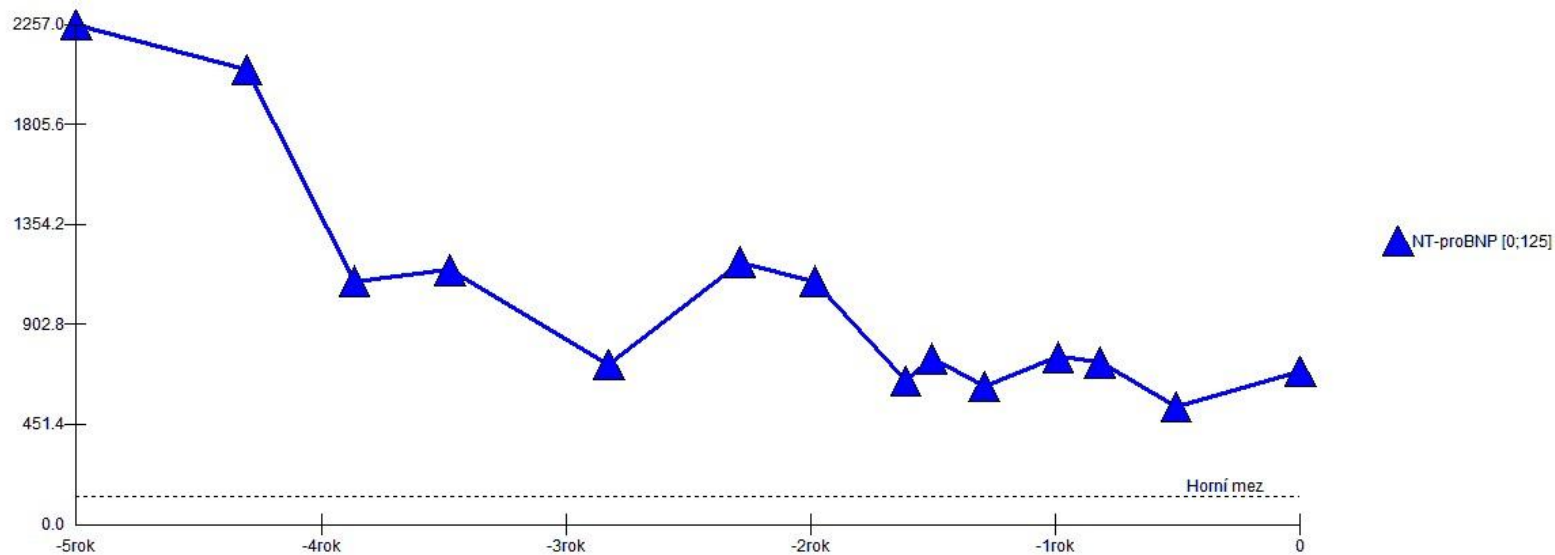
## Kazuistika 2, aktuální stav

- NYHA I, TK 115/69 mmHg, TF 67/min, bez klin. známek kongesce
- $VO_2$  max: 22,4 ml/kg/min – odpovídá **Weber A**

**ALE: NT-proBNP: 593,5 ng/l**

- ECHO – beze změny, EF LK 20%, LVEDD 89 mm  
**(nepodařilo se dosáhnout reverzní remodelace LK)**

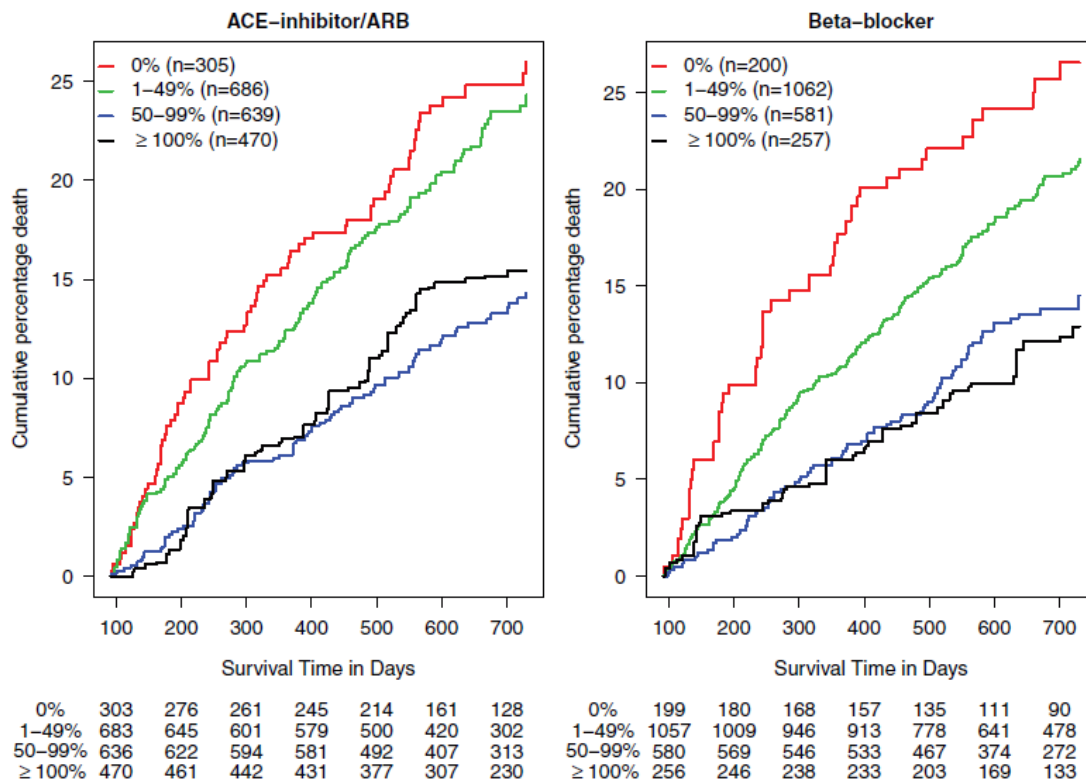
# Vývoj hodnot NT-proBNP



# NP - guided therapy

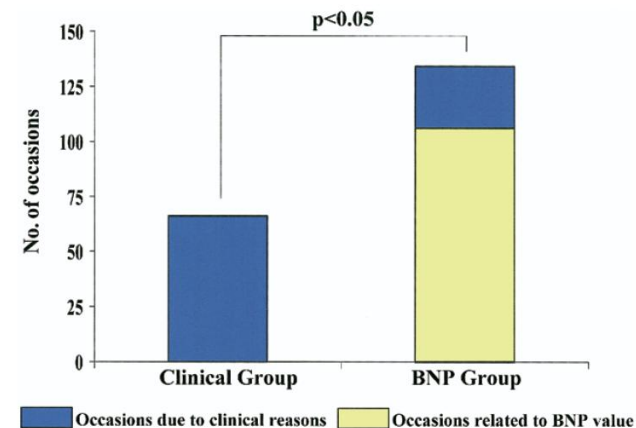
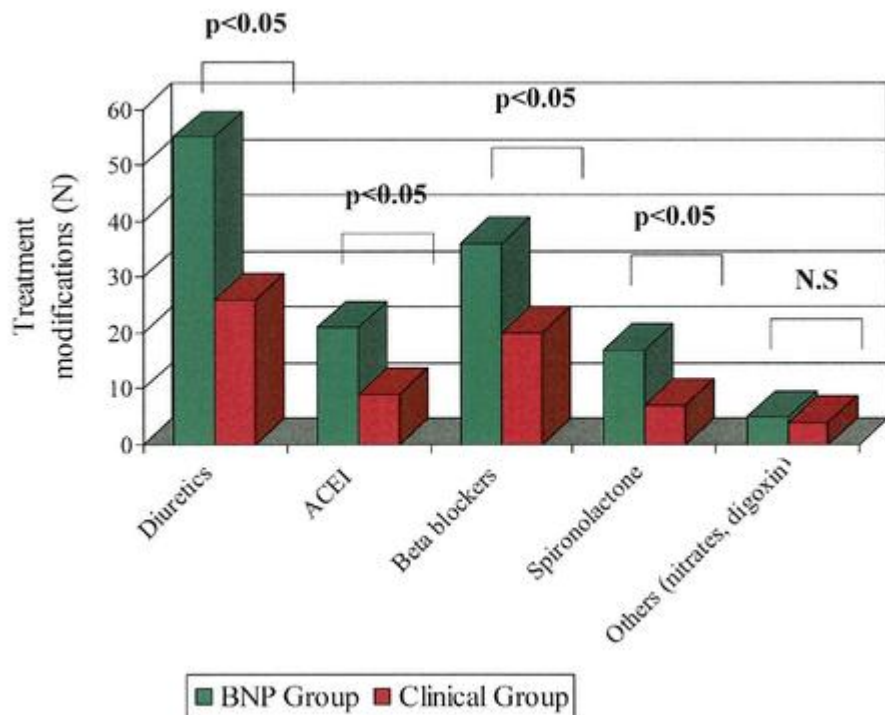
- nejednoznačné výsledky
  - metaanalýzy spíše favorizují NP-guided therapy
  - zejm. u mladších pacientů s méně komorbiditami
- 
- **NP - guided therapy vede k častější up-titraci farmakoterapie srdečního selhání**

# Cílová dávka farmakoterapie HFrEF a mortalita



**Figure 2** Adjusted mortality rate for patients receiving 0, 1-49, 50-99% or ≥ 100% of the recommended ACE-inhibitor/ARBs or beta-blocker dose, together with the risk set sizes at each time point.

# Titrace terapie u BNP-guided therapy



**Figure 1** Number of Changes in Medical Therapy During the First 3 Months

Changes were related to high brain natriuretic peptide (BNP) value according to protocol or clinical reasons.

## Kazuistika 3

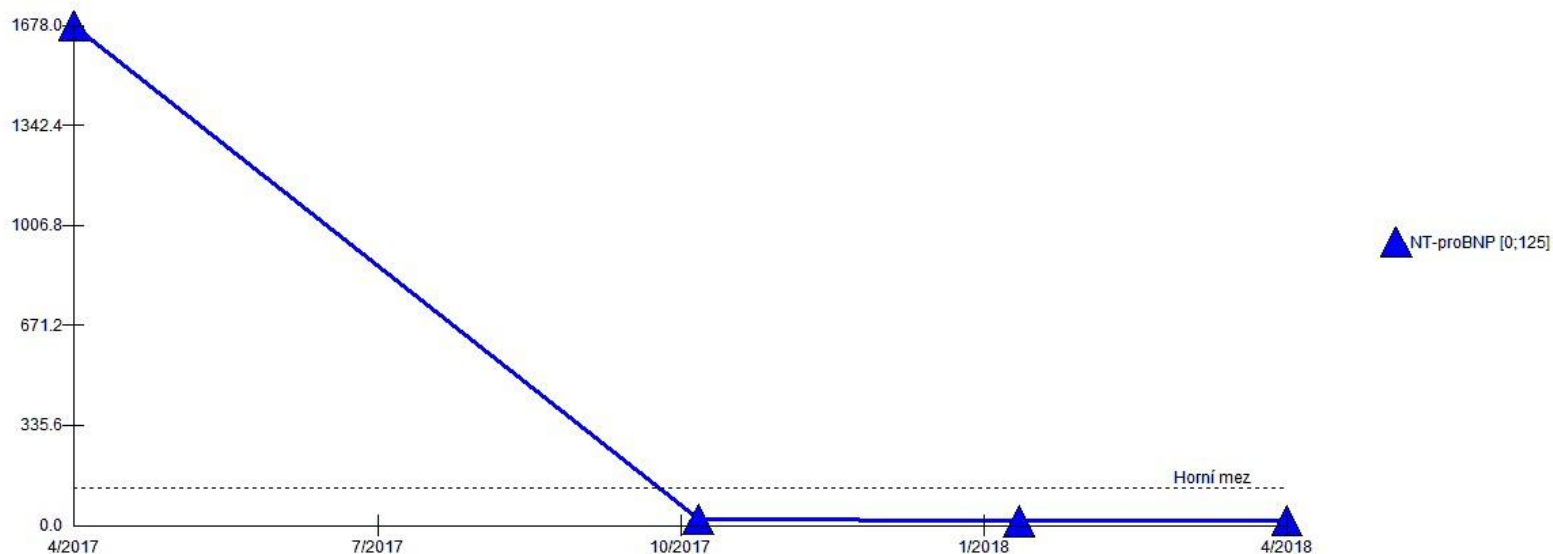
- Muž, ročník 1980
- DKMP, dg. 4/2017
- 1x hospitalizace pro dekompenzaci
- vstupně NYHA III, EF LK 25%
- Nyní NYHA I, EF LK 40%



- Postupně nastaven na farmakoterapii:

Betaloc ZOK 50mg/den (TF 56/min), Eplerenon 50mg/den, Entresto 97/103 mg 2xdenně

# Vývoj hodnot NT-proBNP



# Natriuretické peptidy – BNP nebo NT-proBNP?

## Shrnutí pro praxi

- Ve světle nových doporučení pro farmakoterapii CHSS (zavedení ARNI), a i vzhledem k vlastnostem obou molekul, současná klinická situace spíše favorizuje využití NT-BNP

### Nicméně:

- Stanovení natriuretických peptidů (BNP či NT-proBNP) v běžné klinické praxi má zásadní význam





# Natriuretické peptidy – BNP nebo NT-proBNP?

## Shrnutí pro praxi

- **diferenciální diagnostika dušnosti (až 99% negativní prediktivní hodnota pro HF)**
- **prognostický marker u pacientů s CHSS**

Význam pro:

- up-titraci terapie CHSS
- redukce rehospitalizací, redukce mortality, zlepšení kvality života pacientů s CHSS



**Děkuji za pozornost**