

GDF-15: nový kardiální marker a jeho prognostický význam

Jiří Pařenica
Petr Lokaj

**Interní kardiologická klinika FN Brno
koronární jednotka IKK**

Přednosta : Prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc.

Growth Differentiation Factor-15 ***(GDF-15)***

Cytokinin (protein) s pleiotropním účinkem, produkováný v nízkých koncentracích v řadě orgánů (játra, srdce, ledviny, plíce), tkání (tuková) a buněk (makrofágy, endotel, fibroblasty a další).

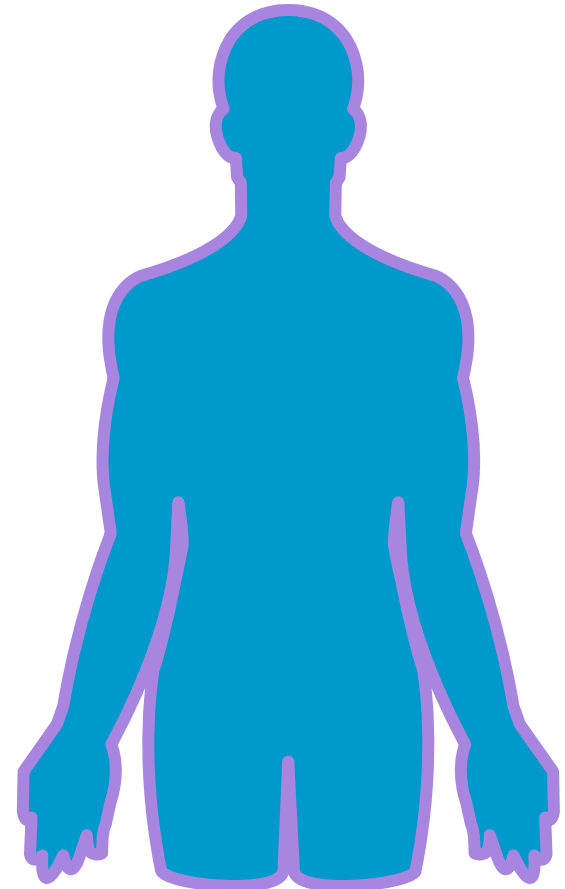
Fyziologická funkce souvisí s regulací **stresové** odpovědi na poškození buněk (mechanické, hypoxií, oxidačním stresem nebo prozánětlivými cytokiny).

Finální efekt – potlačení exprese TNF alfa, IL-6.

Převážně protektivní, anti-apoptický efekt, ale může potencovat i pro-apoptické faktory.

Zvýšená hladina GDF-15

KV onemocnění
Ateroskleróza
Cévní mozková příhoda
Plicní hypertenze
Diabetes mellitus 2. typu
Infekce
Jaterní cirhóza
Nádorová onemocnění
Renální selhání
Revmatická onemocnění



GDF-15 a KV onemocnění

Kardiovaskulární onemocnění

- ICHS, ICHDKK, CMP
- akutní IM, Ao stenóza
- Srdeční selhání, FiSi, EFLK

Další onemocnění

- Diabetes mellitus
- Renální insuficience
- Anémie, krvácení
- Nádorová onemocnění

Rizikové faktory

- Věk
- Mužské pohlaví
- Kouření
- Fyzická inaktivita
- Endotheliální dysfunkce

GDF-15

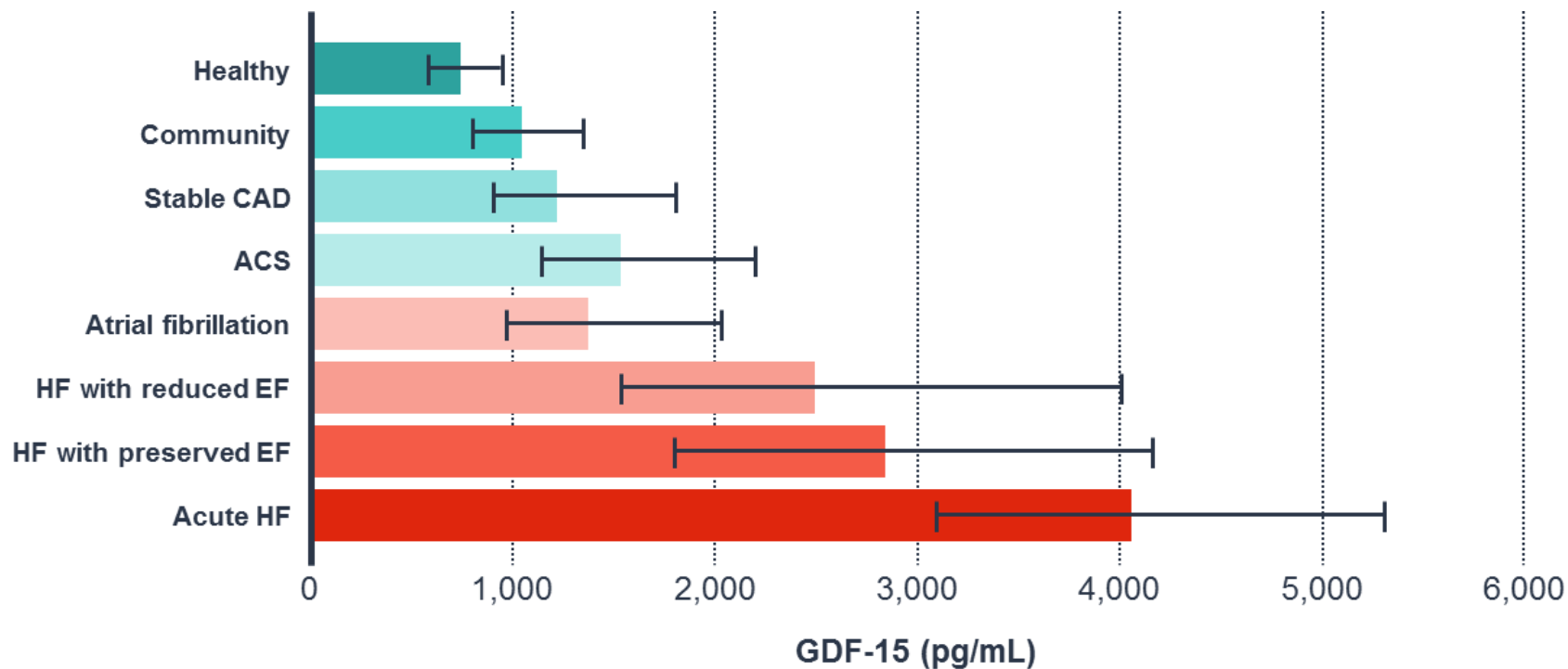
Genetická regulace

Expres je zvýšena

- oxidačním stresem
- Ischémií
- prozánětlivými faktory

- Zvýšená CV morbidita a mortalita
- Zvýšená nádorová morbidita a mortalita
- Zvýšené riziko krvácení při antitrombotické/antikoagulační léčba

GDF-15 a KV onemocnění



Prediktivní hodnota GDF-15

Studie	Populace	Follow-up	Riziko spojené s elevací GDF-15					
			Median/ mean	KV složený end-point	Celková mortalita	KV mortalita	Úmrtí na nádor	IM/CMP
Women's Health ¹	514 c/c women	4	++					
Swedish pop. and twin registry ²	876 men 324 twins	5.3 9.1		++	+		+	
Rancho Bernardo ³	1391	11.0		++		++	++	
Dallas Heart ⁴	3219	7.3		++		+		
Framingham ⁵	3428	11.3	++	++				++
ULSAM ⁶	940 men	9.8	++	++		++	++	

GDF-15: fyziologická role v krvácení

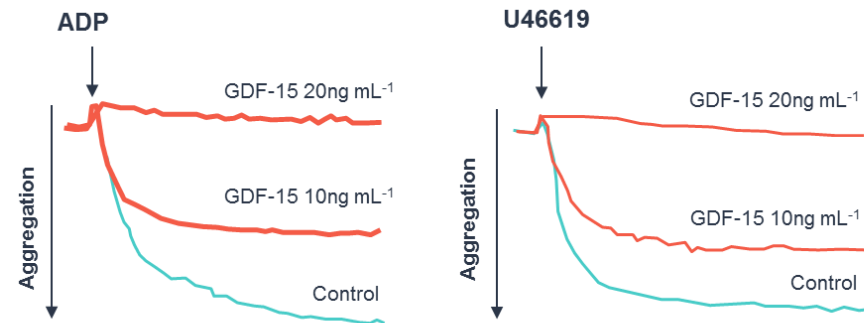


GDF-15 zabraňuje aktivaci integrinu a tím aktivaci agregace trombocytů



Vyšší hladiny GDF-15 jsou spojeny s prodlouženým časem krvácení

WT mice pre-treated with recombinant GDF-15

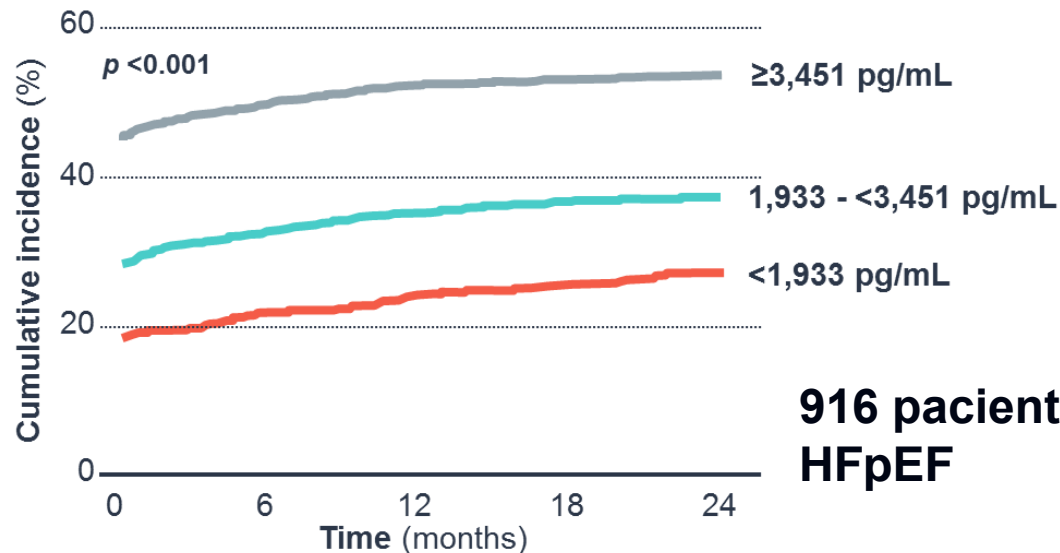
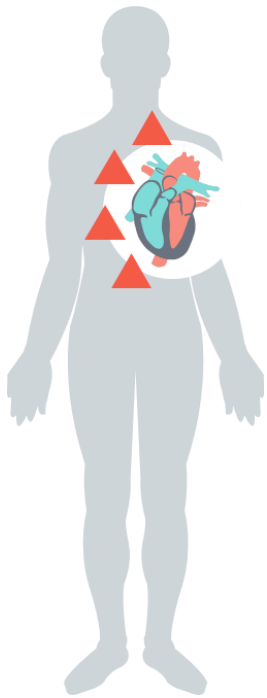


- 1. Riziková stratifikace pacientů se srdečním selháním***
- 2. Riziko krvácení pacientů po AKS s DAPT a jejich prognóza***
- 3. Riziková stratifikace pacientů s FiSi***
- 4. Riziko krvácení pacientů s FiSi na antikoagulační léčbě***

Riziková stratifikace pacientů se srdečním selháním

GDF-15 odráží všechny nepříznivé patofyziologické aspekty srdečního selhání: zánět, oxidační stres, periferní hypoperfúze, ischemie, poškození orgánů, CHRI....

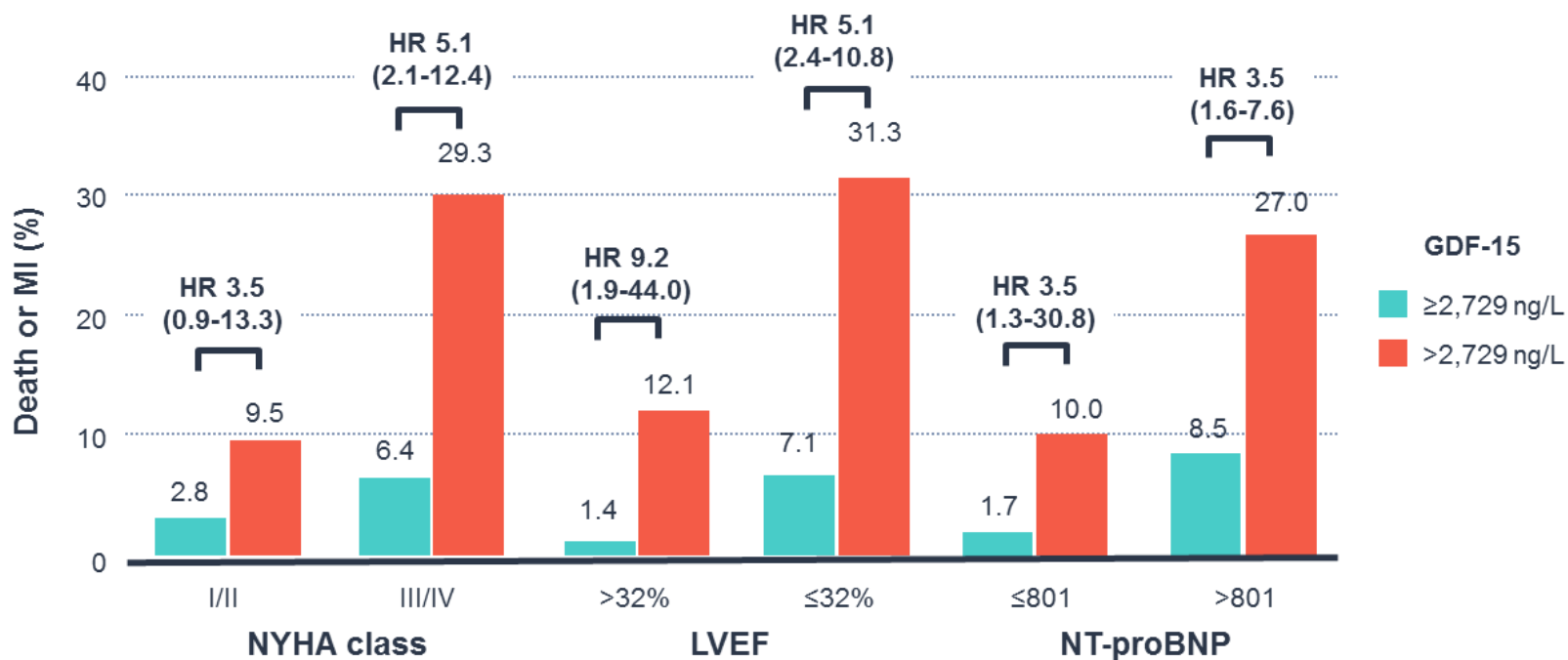
GDF-15 nezávislý prediktor mortality/hospitalizace pro srdeční selhání po adjustaci klinické parametry i další biomarkery (NTproBNP a hsTnT)



916 pacientů s HFrEF i HFpEF

Riziková stratifikace pacientů se srdečním selháním (HFrEF, HFmrEF a HFpEF)

Jedno-roční mortalita/IM podle NYHA, EFLK, NT-proBNP a hladiny GDF-15



Vstupní hodnota GDF-15 a její změna po 8M u pacientů s HFrEF (PARADIGM-HF) predikoval výskyt KV-úmrtní/hospitalizace pro ASS i po adjustaci na NTproBNP, hs-TnT a klinické parametry.

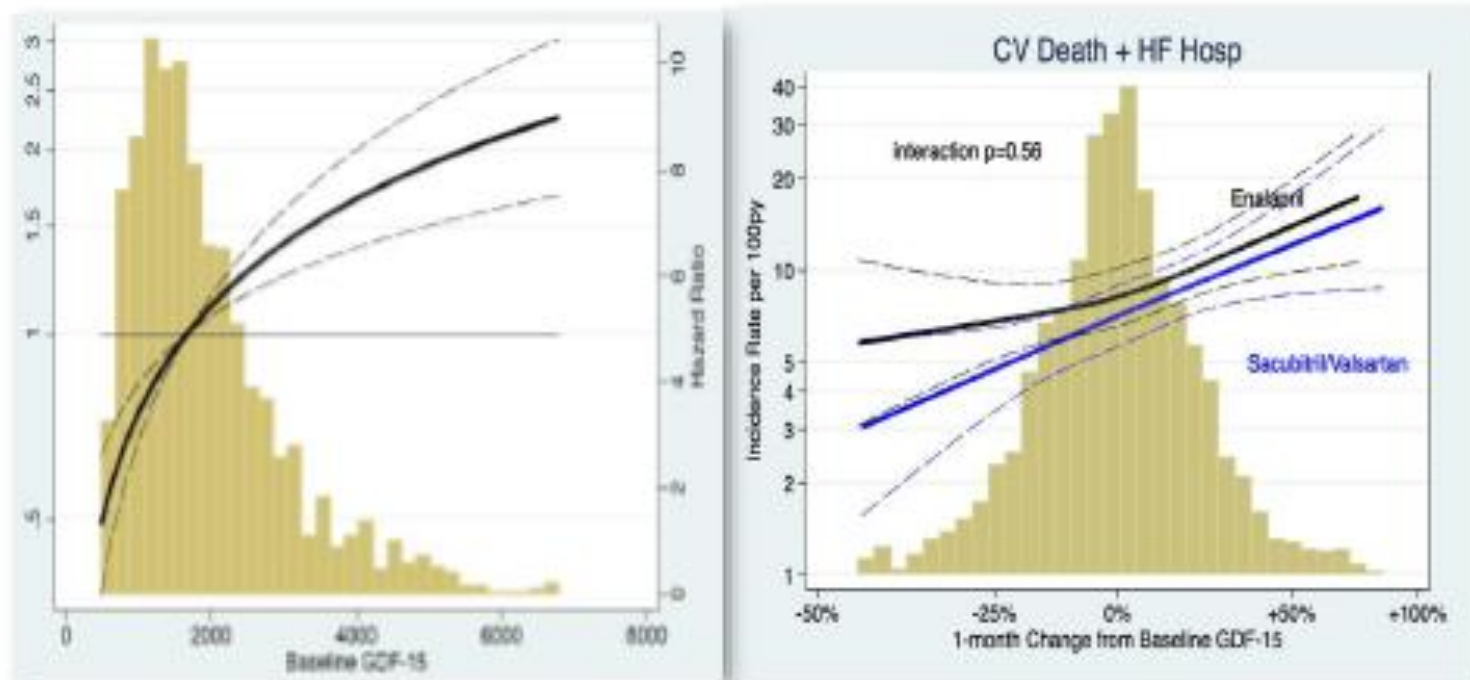


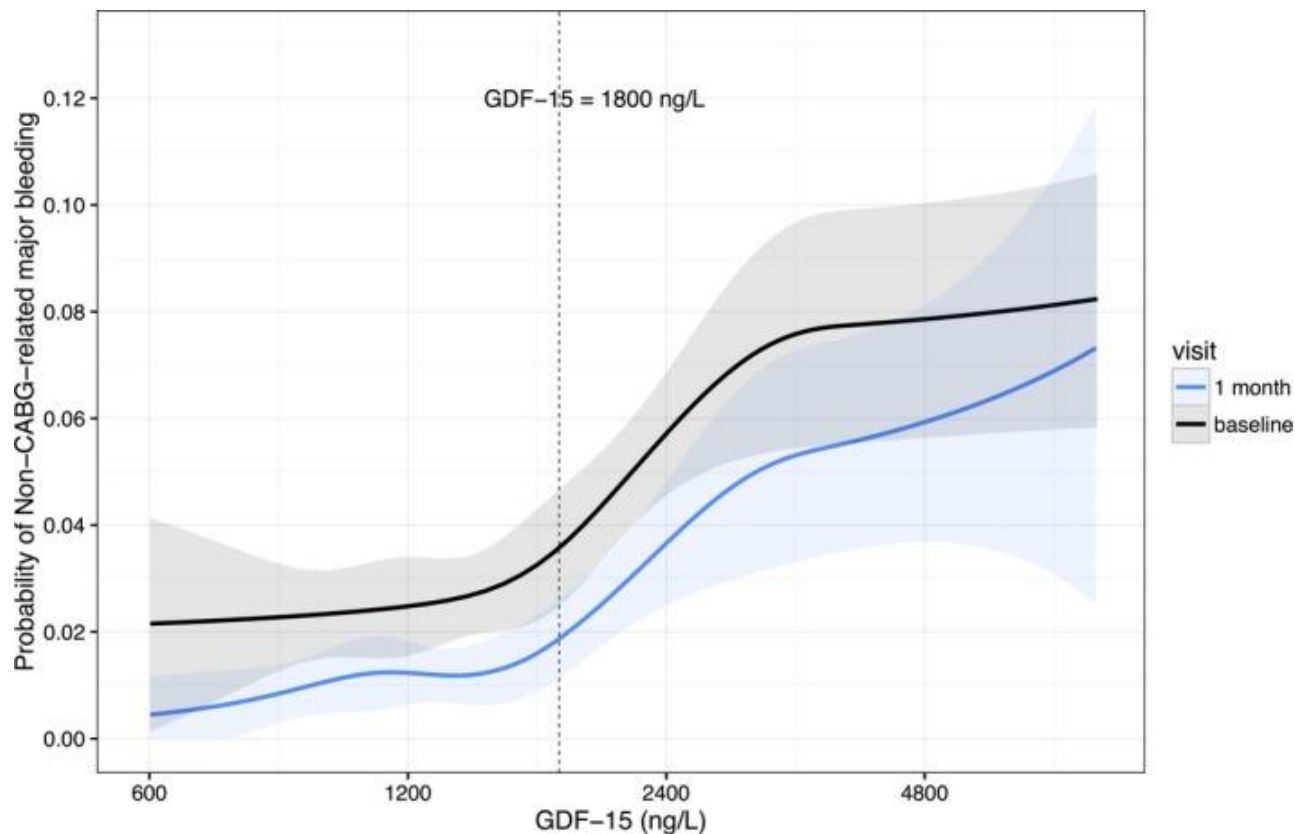
Figure 1 : Relationship between baseline GDF 15 (left) and change in GDF-15 and outcomes (adjusted for baseline covariates (excluding race), NT-proBNP, hs-TnT, and randomized treatment, and for 1 month change (right), also adjusted for baseline GDF-15 values.

Riziková stratifikace pacientů se srdečním selháním

GDF-15 :

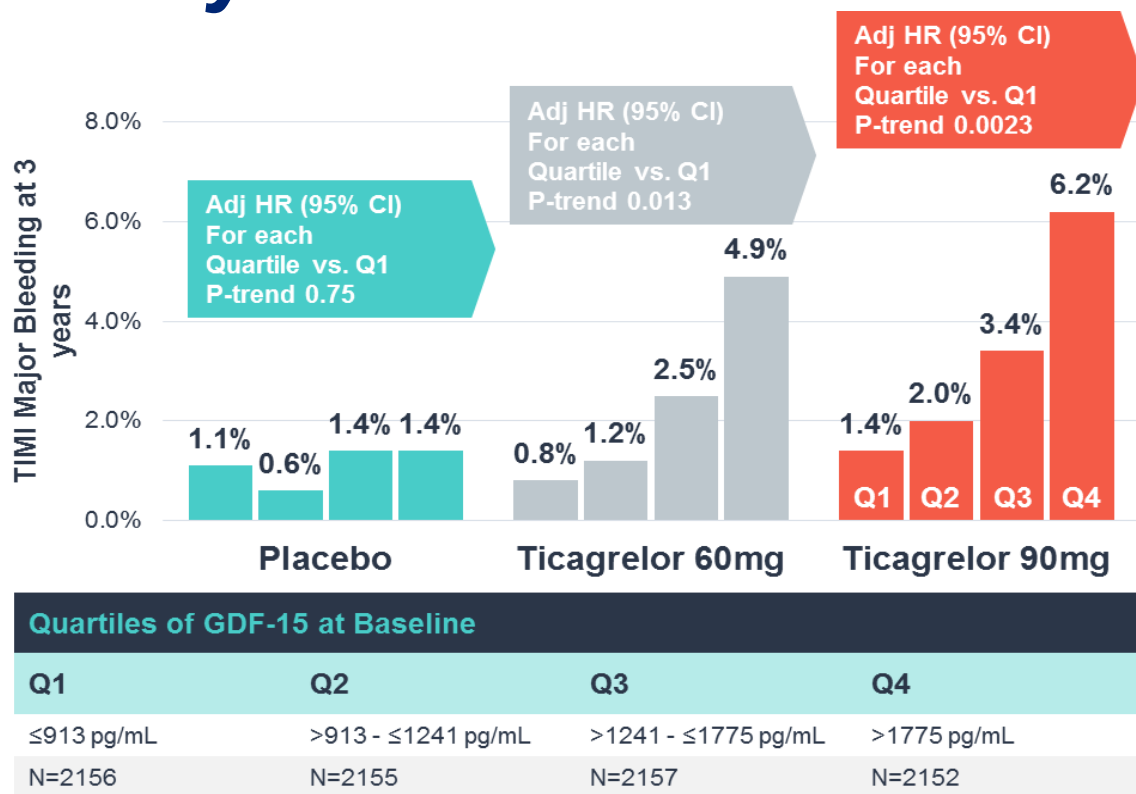
- 1. Přidává prognostickou informaci navíc k NT-proBNP, EFLK, NYHA a klinickým parametrům.**
- 2. Stratifikuje pacienty bez ohledu na EFLK**
- 3. Vyhodnocuje rizikovost mortality (celkové i KV) i hospitalizace pro srdeční selhání.**
- 4. Není vhodný k diagnostice srdečního selhání, využití v klinické praxi se zatím hledá**

2. Riziko krvácení pacientů s DAPT (sub-analýza studie Plato)



GDF-15 > 1800 ng/l – zvyšuje se riziko krvácení, nezávisle na věku, anémii, CHRI, anamnéza GIT krvácení a pohlaví

Riziko krvácení pacientů s DAPT (sub-analýza studie PEGASUS-TIMI 54)



Korelace mezi vstupní GDF-15 a 3-letým riziko velkého krvácení. Potenciální přínos v rizikové stratifikaci krvácení při dlouhodobé léčba DAPT

PRECIZE-DAPT score



Home WebCalculator Disclaimer About Contact Us

Haemoglobin unit
 g/dl mmol/L

Age (years)

White blood cells unit
 u/mL 10⁹/L

Creatinine Clearance (ml/min)

Prior Bleeding

CALCULATE

RESET

RESULT:
Cluster of risk:
High
Score Calculated
51
12 months risk of TIMI major or minor Bleeding
> 4.14%
12 months risk of TIMI Major Bleeding
> 2.06%

Copy to clipboard

High PRECISE-DAPT Score (score≥25)
Short DAPT (3-6 months) vs. Long DAPT (12-24 months)

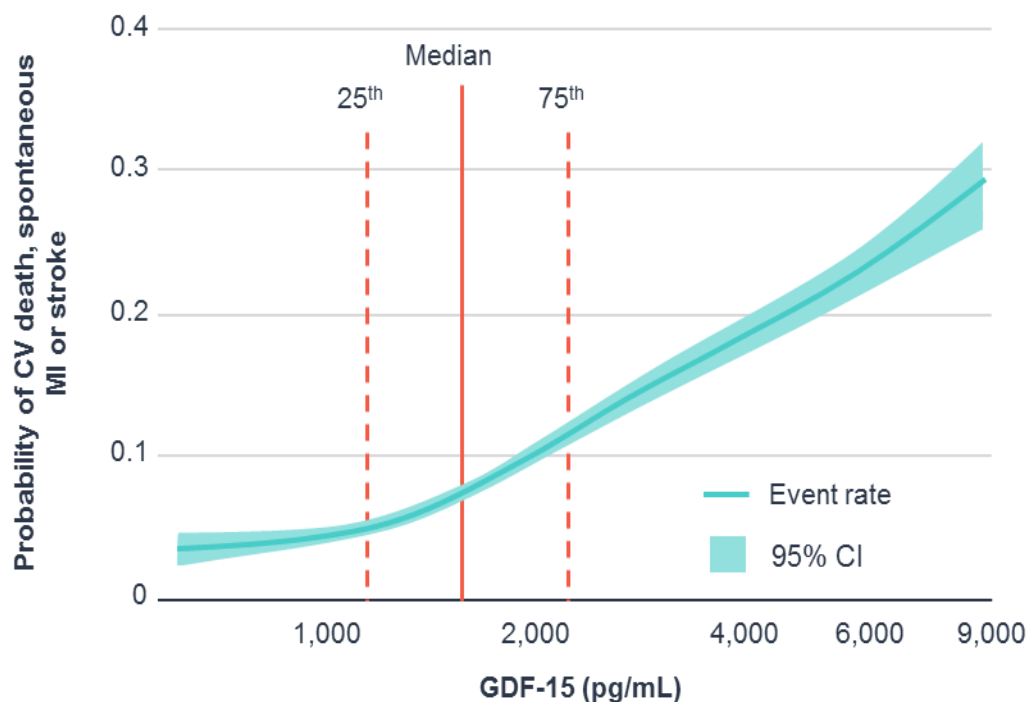
Endpoint	ARD	P-value
ISCHAEMIA	-1.41%	0.48
BLEEDING	-2.59%	0.005

In patients with high PRECISE-DAPT score (Score≥25) a short DAPT (3-6 months) as compared with a long DAPT (12-24 months) was associated with lower TIMI major and minor bleeding and similar rate of the composite ischaemic endpoint.

Predikce krváčení AUC 0,66-0,73

PRECISE-DAPT_{≥25} – DAPT 6M; skóre<25 – DAPT 12-24M

Riziková stratifikace pacientů s AKS



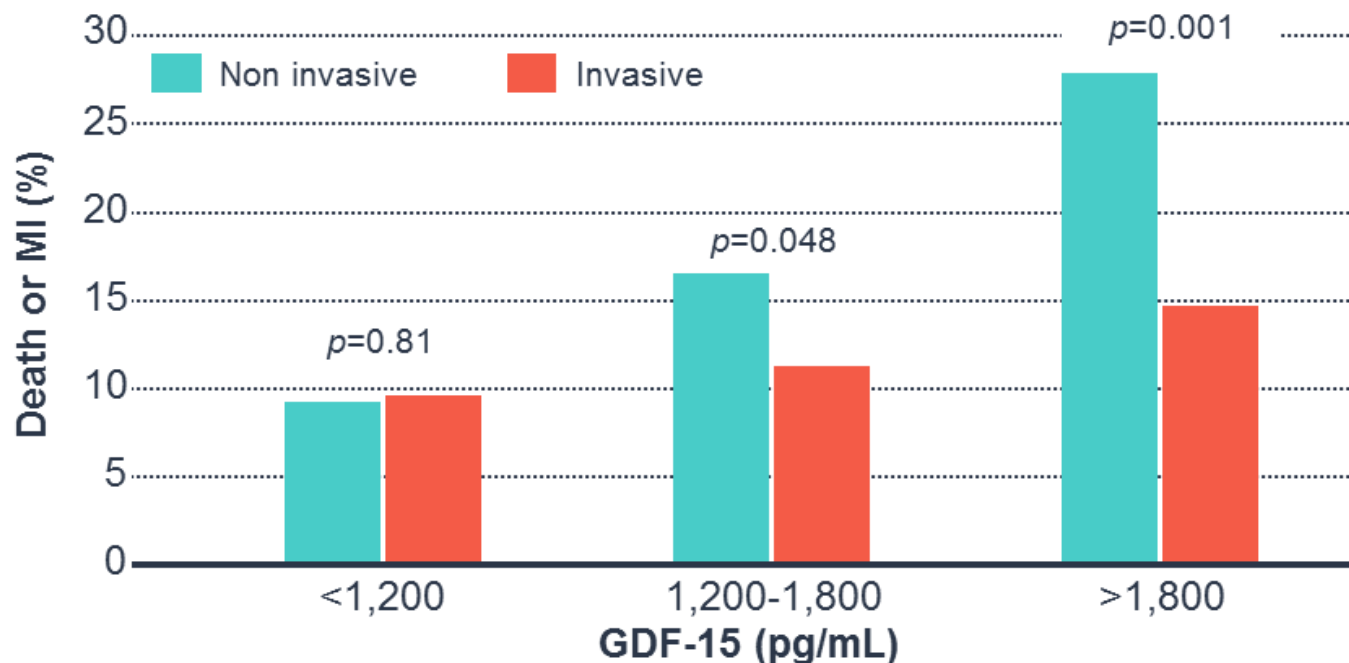
GDF-15 predikuje

- Mortalitu
- Reinfarkt
- Srdeční selhání, CMP

Prediktivní hodnota
nezávislá na dalších
prediktorech včetně
NT-proBNP a hsTnT

**Pravděpodobnost KV mortalita/ reinfarktu/CMP
během 12M (16 tis pacientů ze studie Plato)**

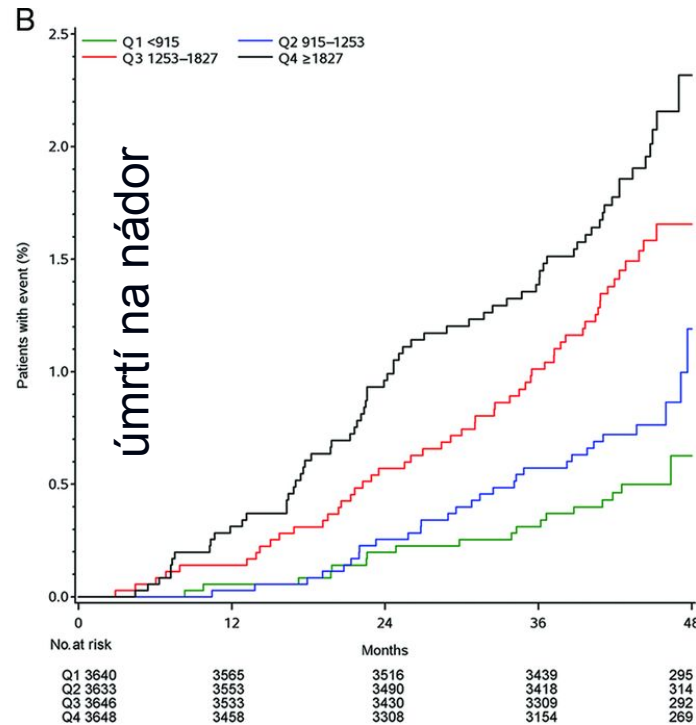
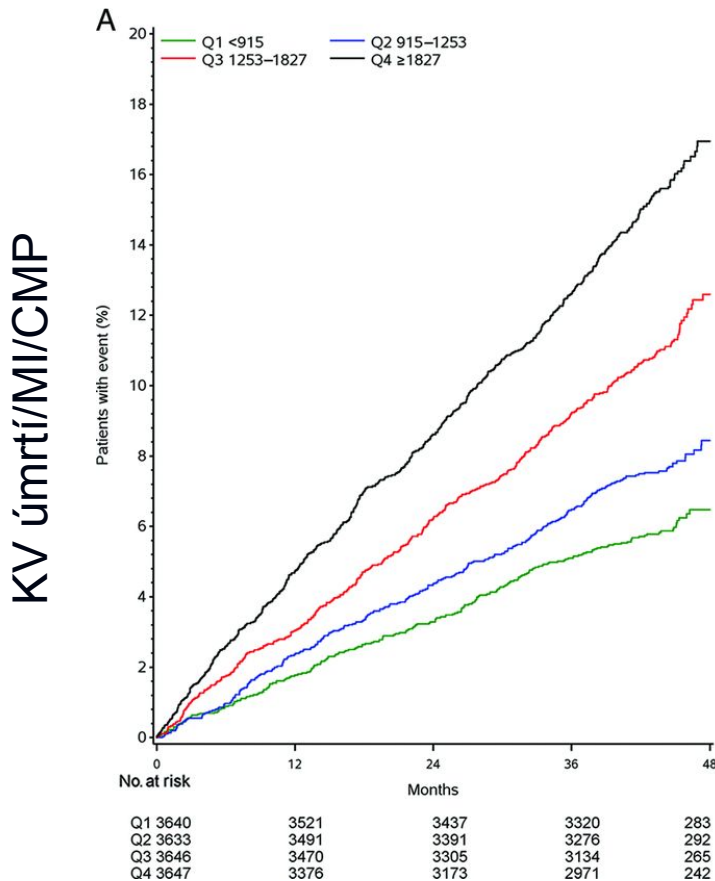
Riziková stratifikace pacientů s AKS



Zvýšená hodnota GDF-15 identifikovala rizikové pacienty s NSTEMI ze studie FRISC-2, která randomizovala pacienty k časně invazivní a neinvazivní léčbě

GDF-15 je nezávislým prediktorem KV příhod u stabilní ICHS

14,5 tis pacientů studie STABILITY (daraplabid u stabilní ICHS)



2. Riziková stratifikace pacientů s AKS

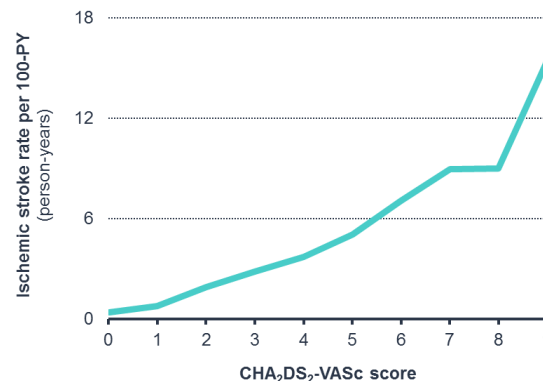
Zvýšená hodnota GDF-15 :

- 1. Identifikuje pacienty se zvýšeným rizikem krvácení při DAPT navíc k tradičním rizikovým faktorům krvácení. V budoucnu může individualizovat riziko krvácení a může pomoci rozhodnout o délce DAPT u pacientů po AKS.**
- 2. Je prediktorem kardiovaskulární mortality, reinfarktu, srdečního selhání. Může identifikovat pacienty ve zvýšeném riziku KV příhody, kteří nejvíce profitují z časné intervenční léčby.**

3. Léčba fibrilace síní – snížit riziko iCMP, nezvýšit riziko krvácení

CHA₂DS₂-Vasc –
riziko CMP

Věk, žena, HF, HT, CMP/TIA,
Cévní onemocnění, DM



HAS-BLED, ORBIT –
riziko krvácení

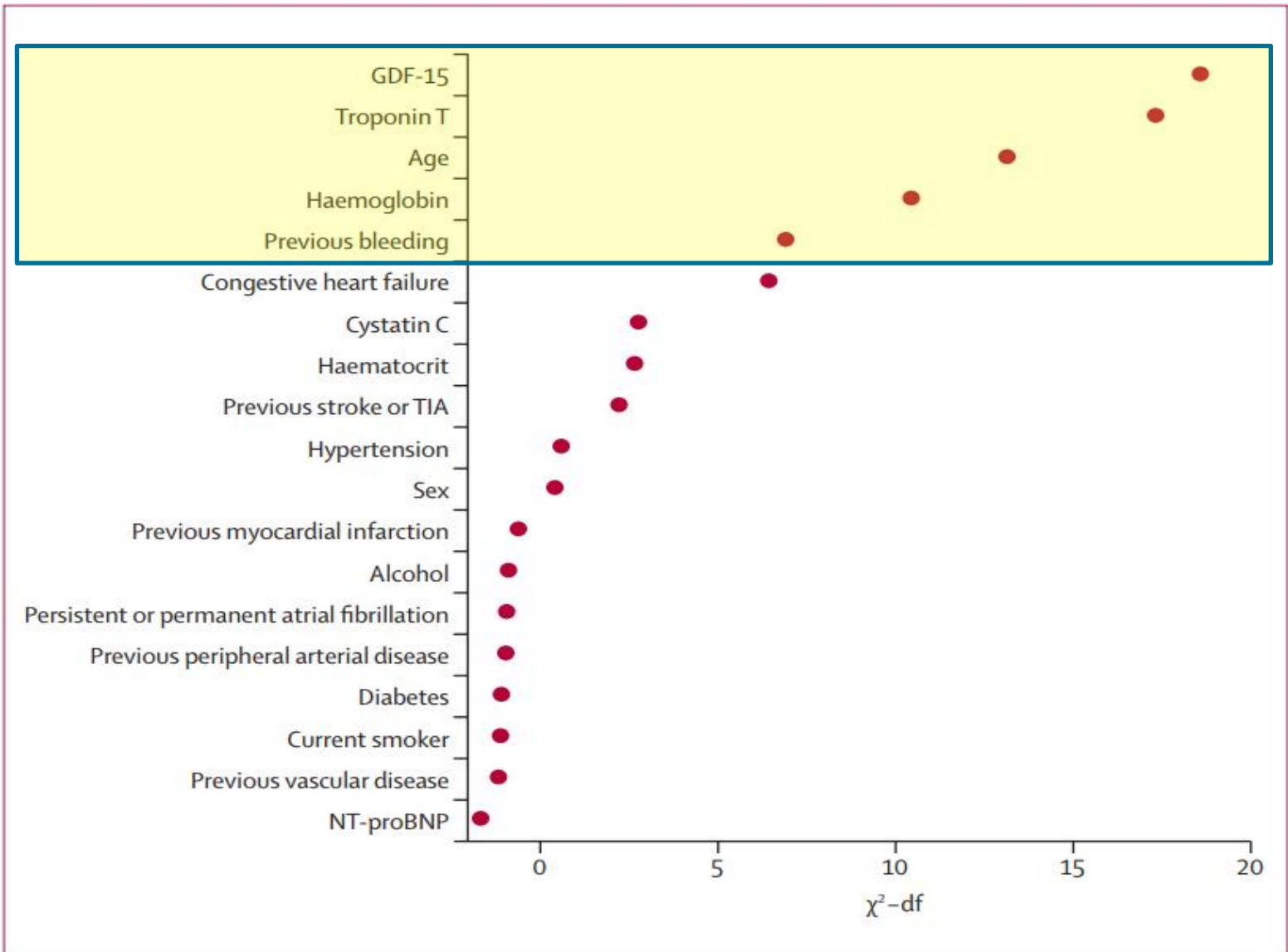
HT, CHRI, Hepar, CMP, krvácení,
labilní INR, věk, NSAIDs, alkohol



Fibrilace síní – riziko krvácení

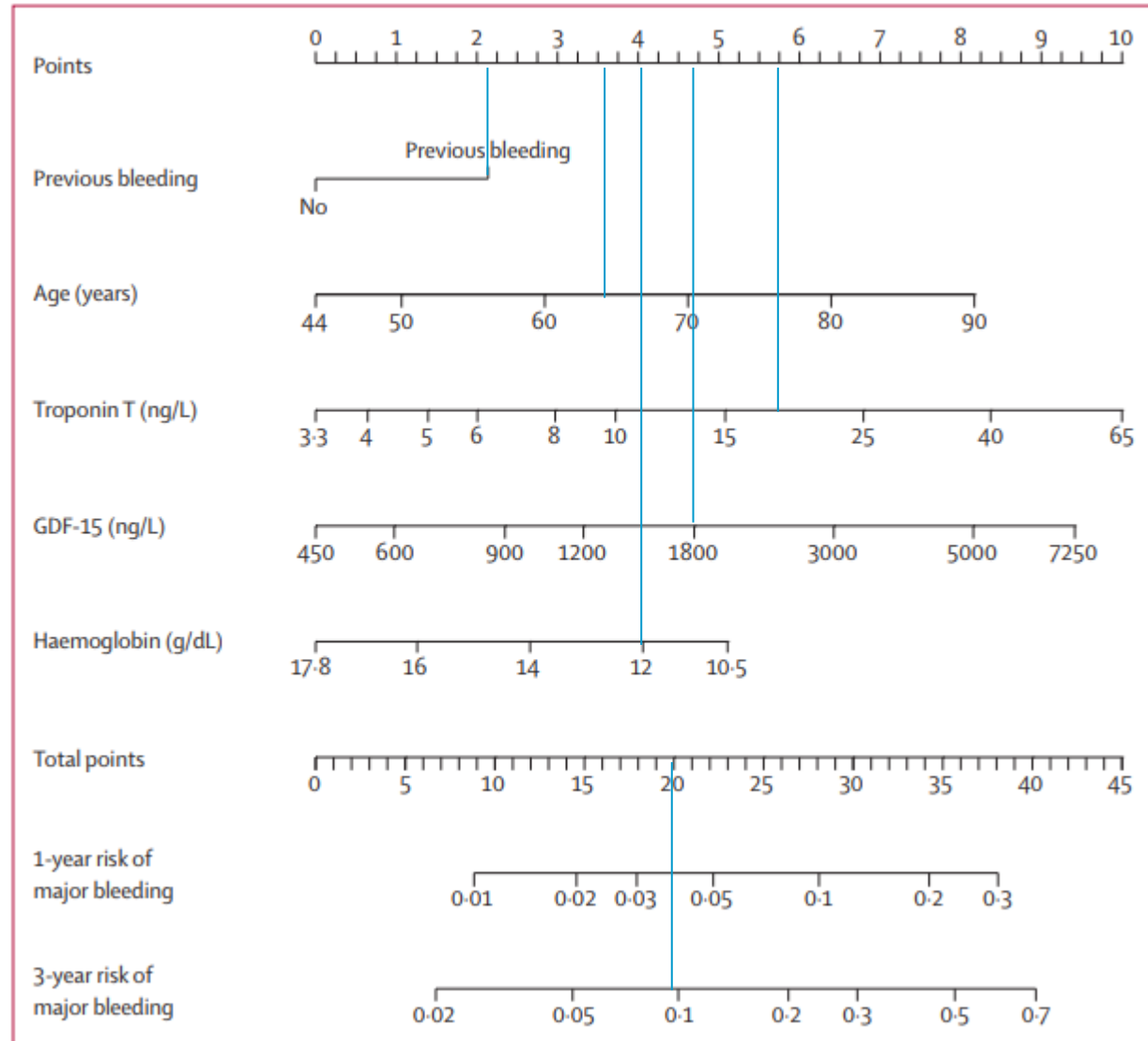
- Skórovací systémy HAS-BLED, ORBIT, ATRIA nebo HEMORR2HAGES prokázaly relativně nízkou diskriminační schopnost (AUC 0,62-0,66)
- Řada biomarkerů (troponin, cystatin C, GDF-15, CRP, IL-6, D-dimery, hemoglobin a další) má schopnost predikovat krvácivé komplikace
- Rozsáhlé randomizované studie přinesly možnost systematického výzkumu biomarkerů u fibrilace síní

Fibrilace síní – riziko krvácení



ABC – bleeding score

Krvácení
Věk
hsTroponin T
GDF-15
Hemoglobin



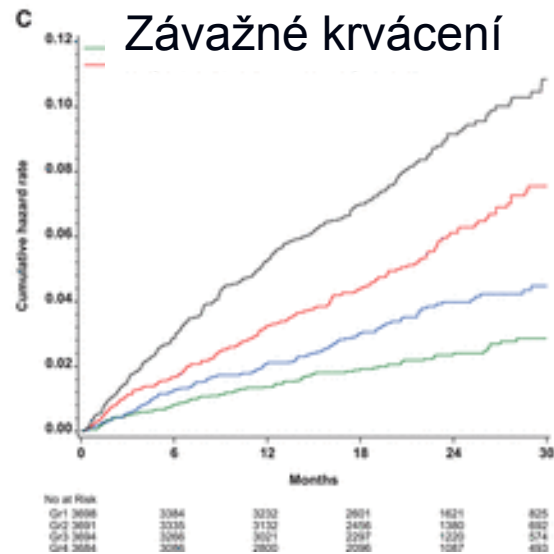
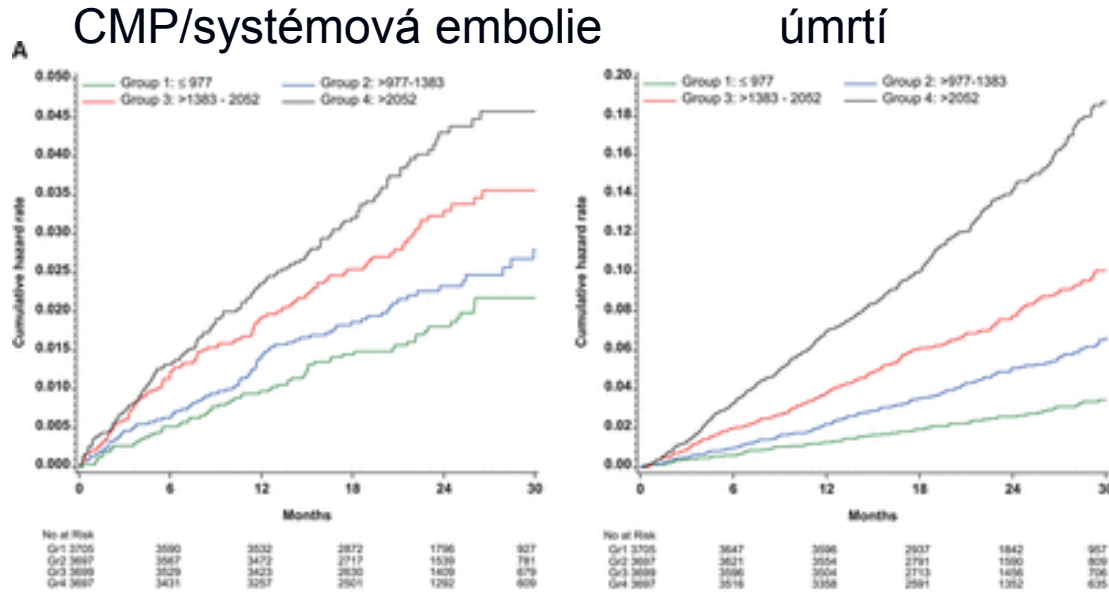
Současná doporučení

HASBLED	
Hypertenze	+1
CHRI (kreat>200)	+1
Abnormální JT/bili	+1
CMP v anamnéze	+1
Krvácení předchozí	+1
Labilní INR	+1
Věk>65	+1
ASA/NSAIDs	+1
Alkohol (8 drinků)	+1

	Full cohort	No prior bleed	Warfarin	NOAC
Derivation cohort (n=14,537)				
ABC-bleeding	0.68 [0.66, 0.70]	0.68 [0.65, 0.70]	0.68 [0.65, 0.70]	0.68 [0.65, 0.71]
HAS-BLED	0.61 [0.59, 0.63]	0.60 [0.58, 0.63]	0.61 [0.58, 0.63]	0.61 [0.57, 0.64]
ORBIT	0.65 [0.62, 0.67]	0.65 [0.62, 0.67]	0.65 [0.62, 0.68]	0.64 [0.61, 0.68]
External validation (n=8,468)				
ABC-bleeding	0.71 [0.68, 0.73]	0.68 [0.66, 0.71]	0.65 [0.61, 0.70]	0.74 [0.71, 0.76]
HAS-BLED	0.62 [0.59, 0.64]	0.57 [0.55, 0.60]	0.60 [0.56, 0.64]	0.62 [0.59, 0.65]
ORBIT	0.68 [0.65, 0.70]	0.64 [0.61, 0.67]	0.63 [0.58, 0.67]	0.70 [0.67, 0.73]

**Vysoké riziko krvácení: kontrola HT, lepší kontrola INR (NOAC), vyloučení ASA/NSAIDs/alkoholu.
Redukovaná dávka NOAC? Uzávěr ouška? Resekce ouška?**

Prognostický význam GDF-15 u FiSi



- ARISTOTLE
(apixaban vs warfarin)
- 18201 pacientů
 - GDF-15 při randomizaci
 - Nezávislý prediktor mortality a velkého krvácení

ABC (age, biomarkers, clinical history) death risk score

NT-proBNP

hs-cTnT

GDF-15

Age

Heart failure

Haemoglobin

Current smoker

Prior MI

Prior peripheral arterial disease

Gender

Prior vascular disease

eGFR

Prior stroke/TIA

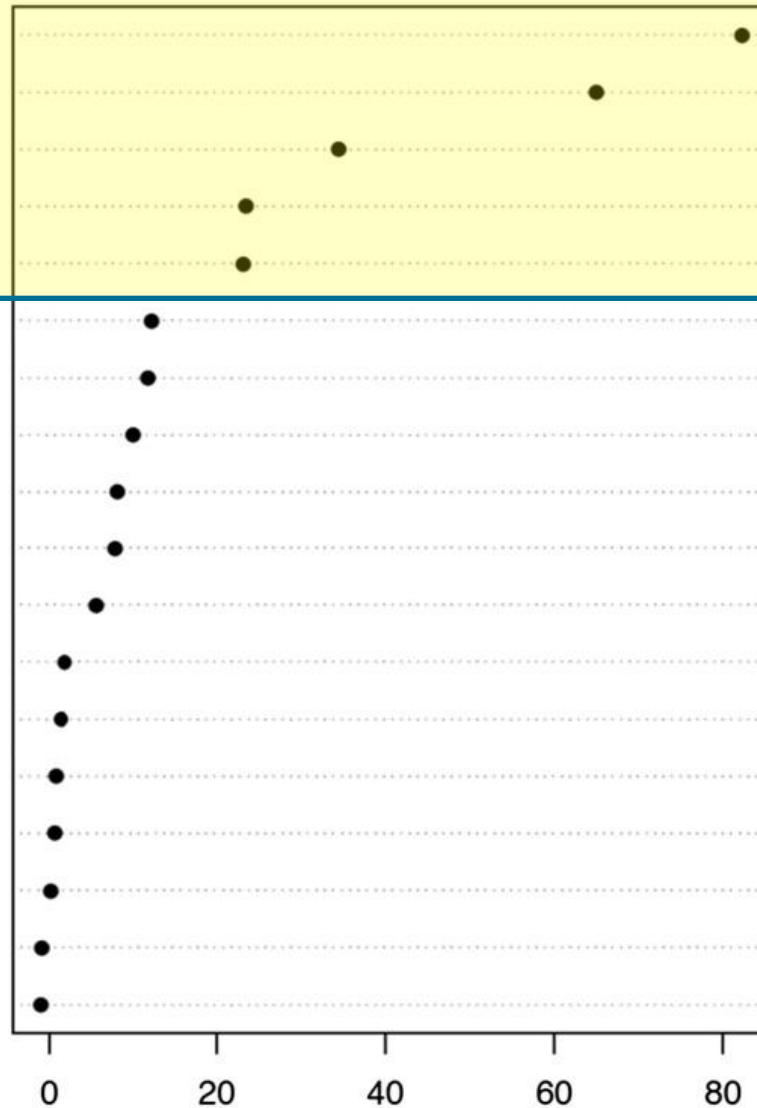
Type of AF

Alcohol

Hypertension

Prior bleeding

Diabetes



ARISTOTLE a RE-LY

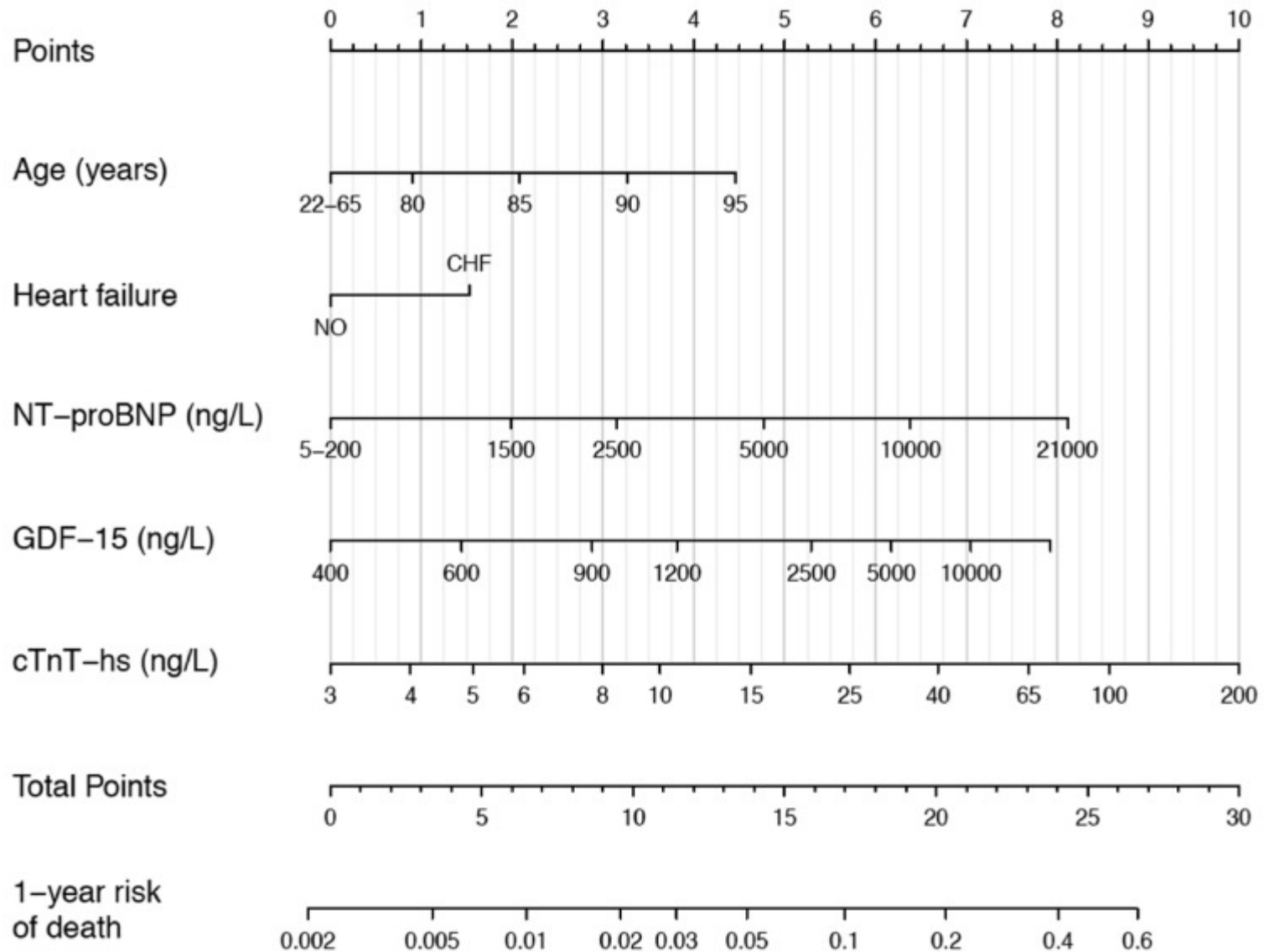
- 14611 pacientů

- Validace 8548 pacientů

$\chi^2 - df$

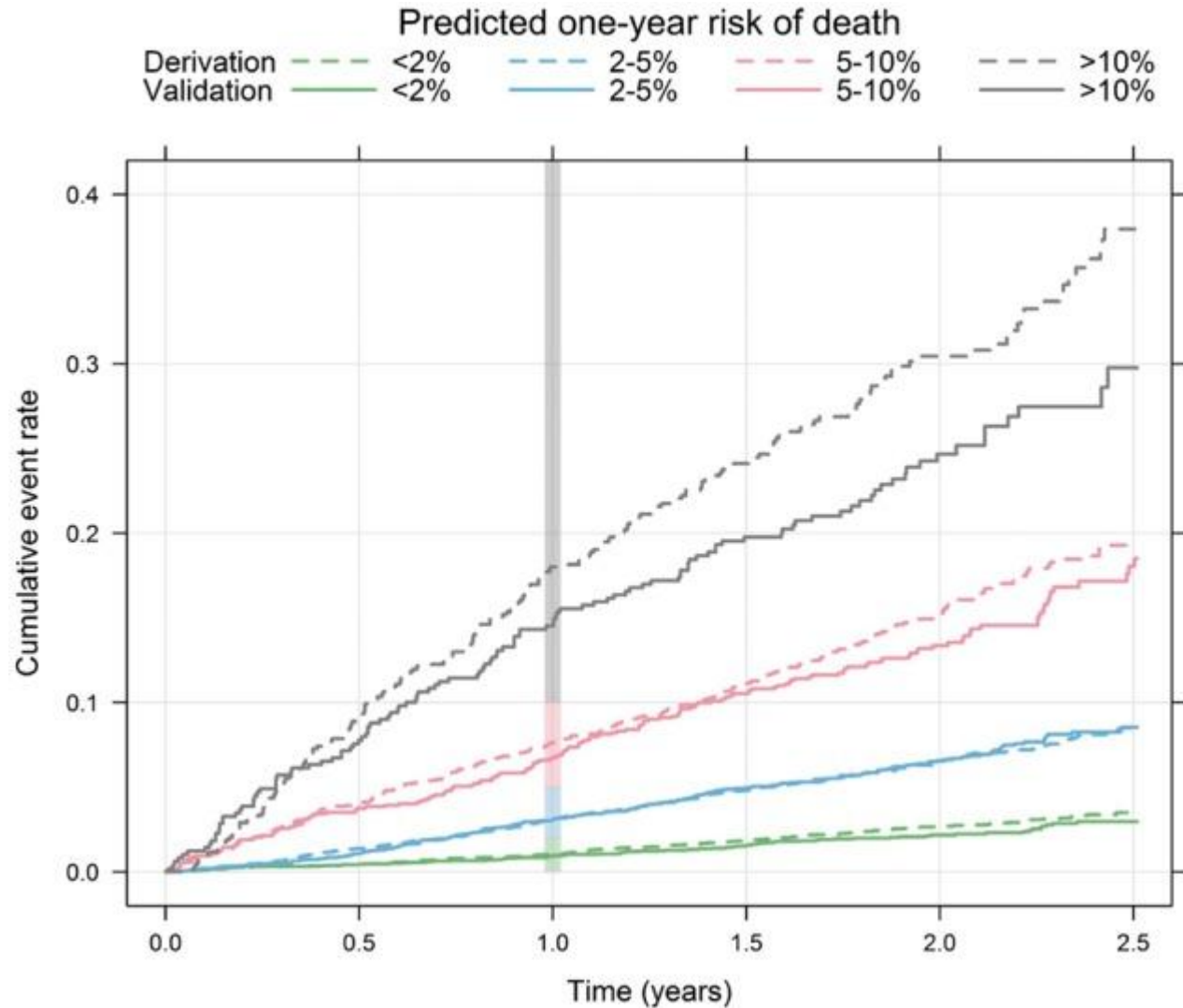
Hijazi, Eur Heart J 2018;39:477-485

ABC-death risk score



ABC-death risk score

**Predikce úmrtí:
ABC-death risk
AUC 0,76
CHA₂DS₂-Vasc
AUC 0,59**



Patofyziologie asociace GDF-15 s rizikem kardiovaskulárních příhod a krvácením

Riziko kardiovaskulárních příhod: Zvýšená hodnota GDF-15 je asociována se zánětlivou reakcí, oxidačním stresem, ischemií, endoteliální a myokardiální dysfunkcí, aterosklerózou, vyšším věkem, glykemií, kouřením a **komplexně odráží zvýšené KV riziko.**

Riziko krvácení: spojeno s vyšším věkem a křehkostí (frailty) organismu/buněk. Zvýšená hladina GDF15 se může podílet na inhibici agregace destiček.

GDF-15 – individualizace rizikovosti pacienta

- ***Predikce rizika krvácení/ischémi u
DAPT=doba léčby DAPT***
- ***Predikce rizika úmrtí/krvácení u
pacientů s fisi = antikoagulační
léčba/alternativy***



Děkuji za pozornost