

Jak mám hodnotit hladiny NSE?

Dagmar Vondráková

Kardiologická klinika 2.LF UK a FN v Motole



FN MOTOL



2.LF UK

Stanovení prognózy po srdeční zástavě

- Součástí poresuscitační péče u nemocných po srdeční zástavě (SZ) je časné a přesné stanovení neurologické prognózy

Cíle časného stanovení prognózy:

1. zabránit prolongované a marné intenzivní péči
2. objektivně informovat příbuzné
3. zabránit předčasnému ukončení terapie (WLST)
4. uvažovat o dárcovství orgánů

Stanovení prognózy

Multimodální přístup

- Neurologické vyšetření
 - Elektroencefalografie (EEG)
 - Somatosenzorické evokované potenciály (SSEP)
 - Zobrazení mozku (CT,MR)
 - Stanovení biomarkerů
- Nemáme k dispozici samostatný test, který má dostatečně vysokou, tedy 100% specificitu (SPE) a přitom vysokou senzitivitu (SEN)

Biomarkery

- Základním konceptem kvantitativního stanovení biomarkerů uvolněných z nervové tkáně je určení závažnosti poškození mozku

Výhody

- Hodnoty nejsou ovlivněné léky
- Použití "kontroly tělesné teploty" nesnižuje prognostický význam
- Nenáročnost získání materiálu, možnost opakování, kvantitativní výsledek

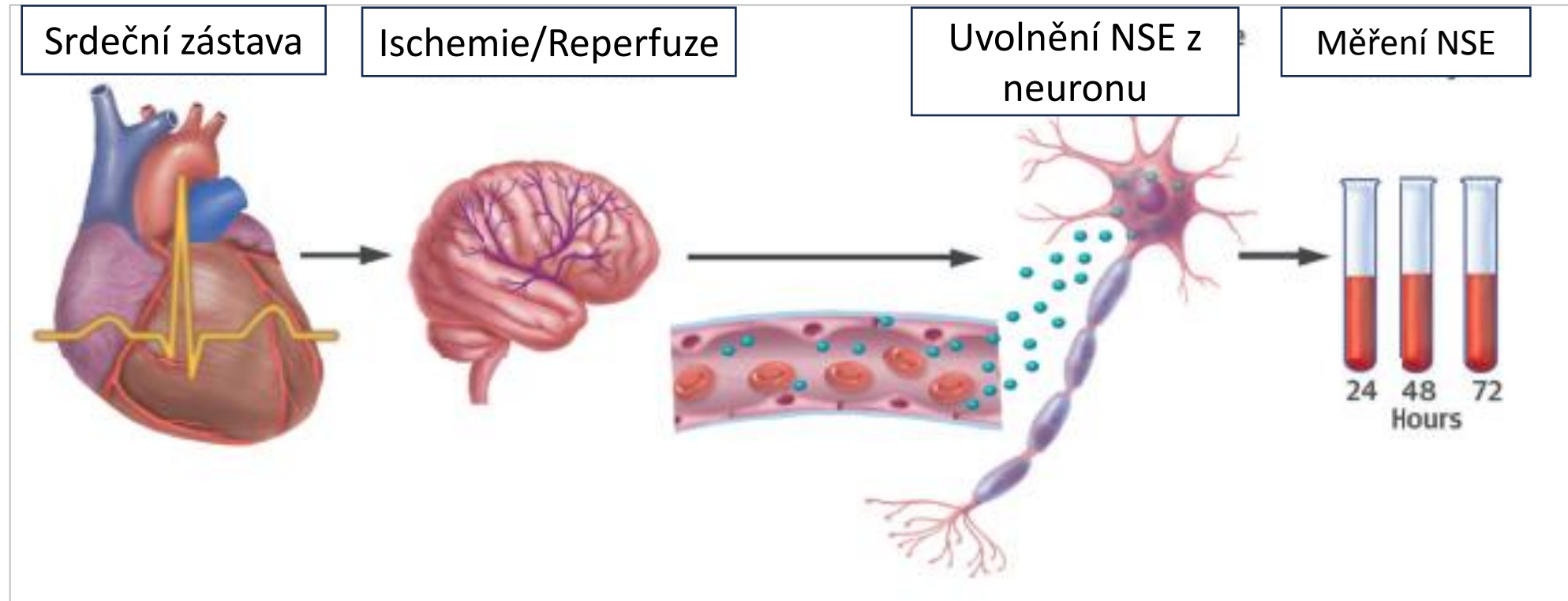
Nevýhody

- Nejsou jednoznačné cut-off hodnoty
- Hodnoty jsou ovlivněny laboratorní metodou stanovení a načasováním odběru vzorků
- Není selektivní exprese v mozku (riziko falešně zvýšených hodnot)
- Biomarkery predikují poškození mozku a nezohledňují mortalitu na multiorgánové selhání, kardiogenní šok a další komorbidity po SZ

Jak mám hodnotit hladiny NSE ?

NSE a predikce špatné
neurologické prognózy

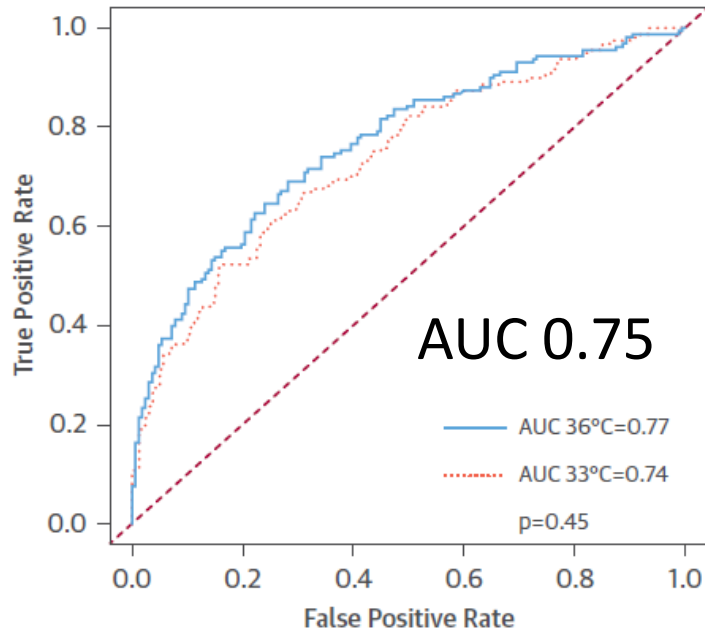
NSE



**Špatná neurologická prognóza:
NSE >60 μ g/L 48h a/nebo 72h**

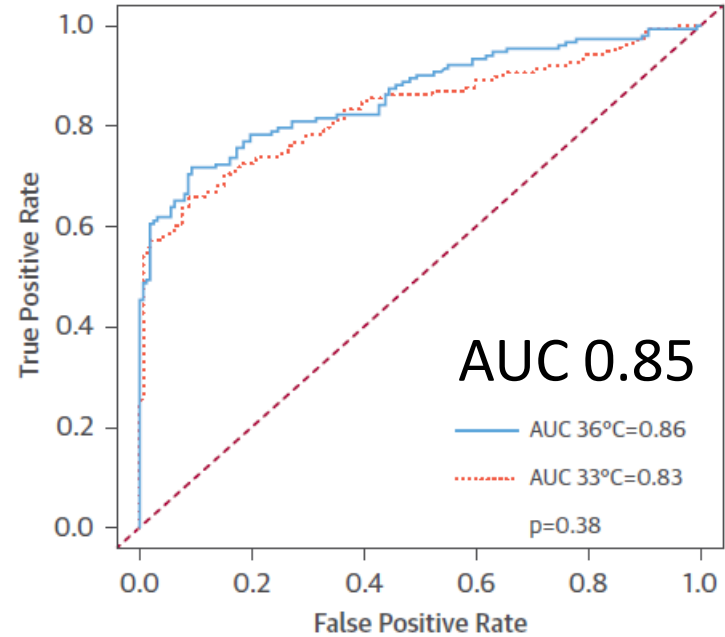
NSE - TTM

24h



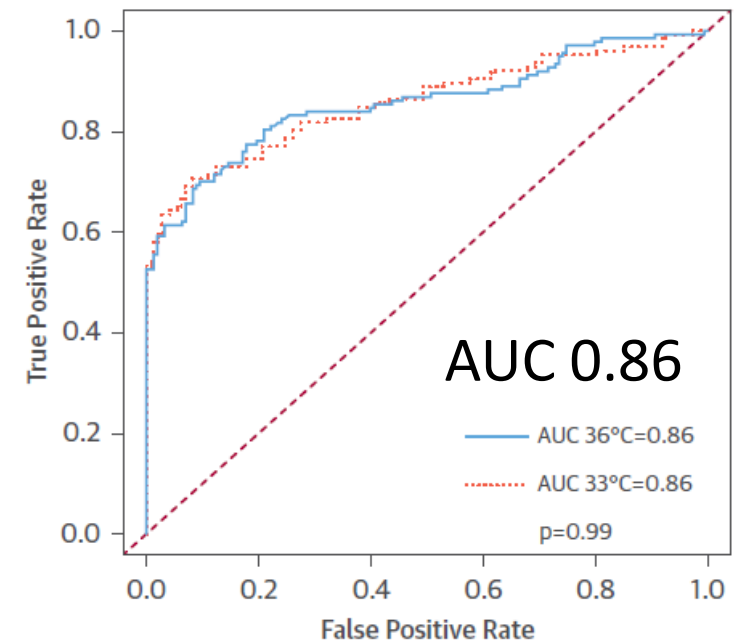
>108 μ g/L
SEN 8%, SPE 100%

48h



>76 μ g/L
SEN 45%, SPE 100%

72h



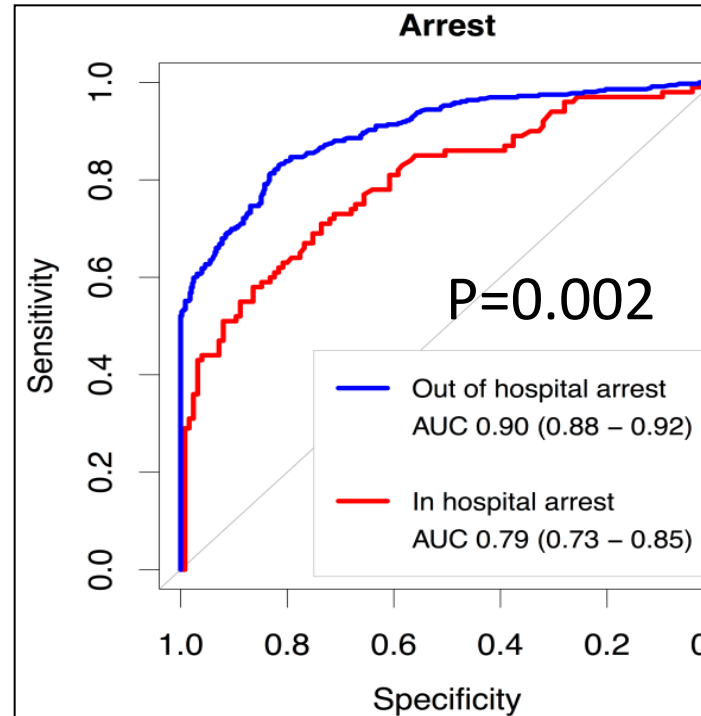
>53 μ g/L
SEN 52%, SPE 100%

NSE - TTM

↑6 µg/L	24-48h	48-72h
SPE (%) CPC 3-5	94	93
SEN (%) CPC 3-5	64	48

NSE

NSE >90μg/L	SPE	SEN
N = 1.053	99%	48%
N = 828; OHCA	100%	52%
N = 225; IHCA	92%	35%



Streitberger Critical Care Med 2017

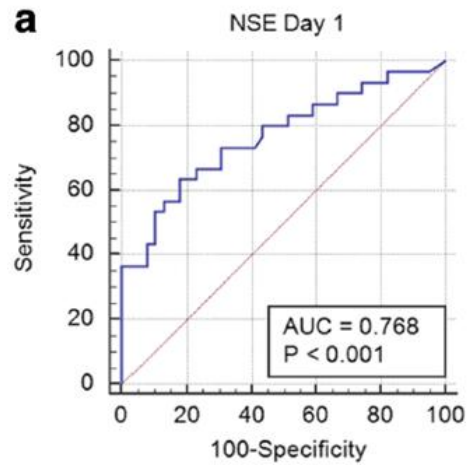
N = 1053
CPC 4-5 při propuštění
NSE >90 μ g/L
fHGB nebyl měřen!!!

TTM, N = 686 (OHCA)
CPC 3-5 6M
NSE >50 μ g/L
fHGB >500ng/ml

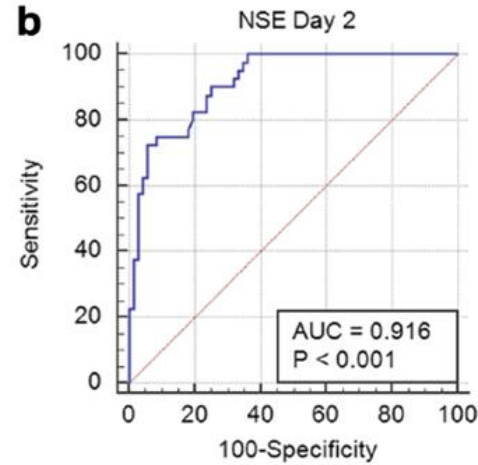
Stammet J Am Coll Cardiol 2015

NSE

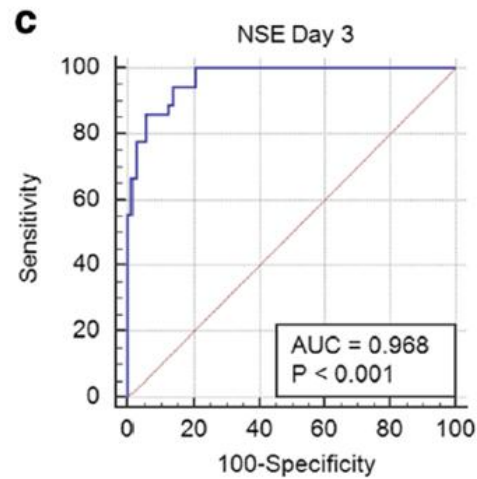
>39.8 $\mu\text{g/L}$
SEN 42%
SPE 100%



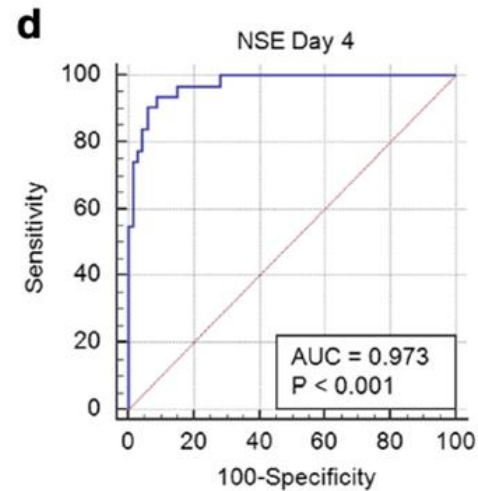
>51.1 $\mu\text{g/L}$
SEN 24%
SPE 100%



>49.2 $\mu\text{g/L}$
SEN 52%
SPE 100%



>50.2 $\mu\text{g/L}$
SEN 42%
SPE 100%



153 pac, OHCA
CPC 3-5 30. den

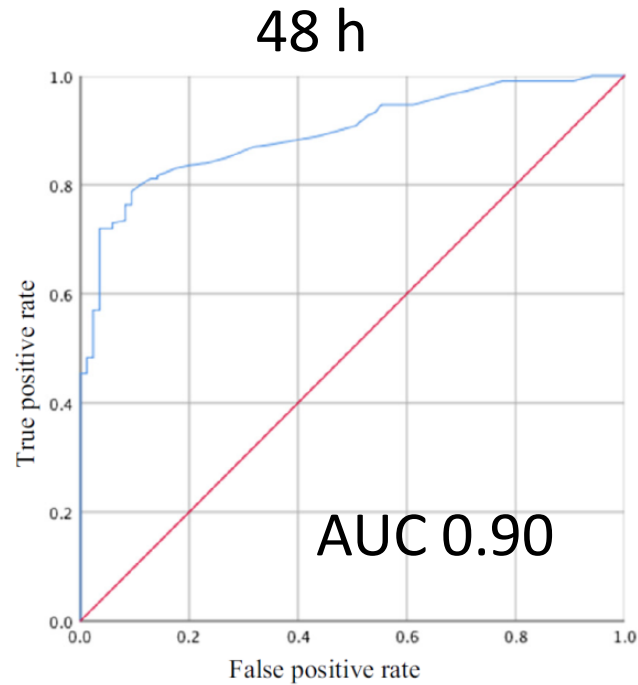
NSE

- Nejen absolutní hodnoty NSE, ale také trend hodnot NSE je ukazatelem prognózy (CPC 3-5, mRS 4-6) 24-96 h po SZ

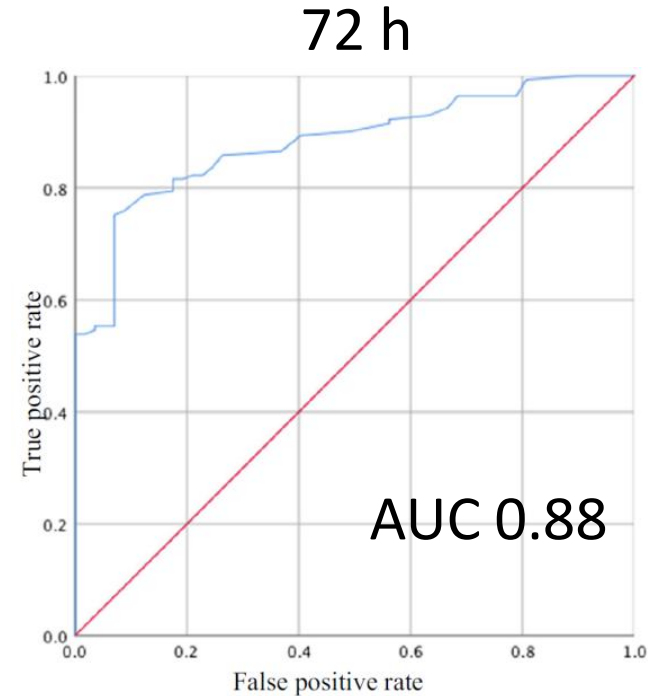
Difference	Optimal cutoff	Sensitivity	Specificity	AUC	<i>P</i>
D2-D1	>5.3 mcg/L (> 31%)	72.7%	90.6%	0.824	<i>P</i> < 0.001
D3-D1	> 7.1 mcg/L (> 42%)	82.4%	92.3%	0.889	<i>P</i> < 0.001
D4-D1	> 4.0 mcg/L (> 24%)	100.0%	90.9%	0.983	<i>P</i> < 0.001
D3-D2	> 2.1 mcg/L (> 11%)	89.3%	86.2%	0.878	<i>P</i> < 0.001
D4-D2	> 11.5 mcg/L (> 63%)	77.3%	95.8%	0.867	<i>P</i> < 0.001
D4-D3	> 3.8 mcg/L (> 26%)	66.7%	96.4%	0.677	<i>P</i> < 0.043

- Hodnota NSE 4. den po srdeční zástavě >20μg/L spojená se vzestupnou změnou z 3. na 4. den, predikuje CPC 3-5 se SPE 100% a SEN 73% !

NSE cut-off dle guidelines (>60 µg/L)



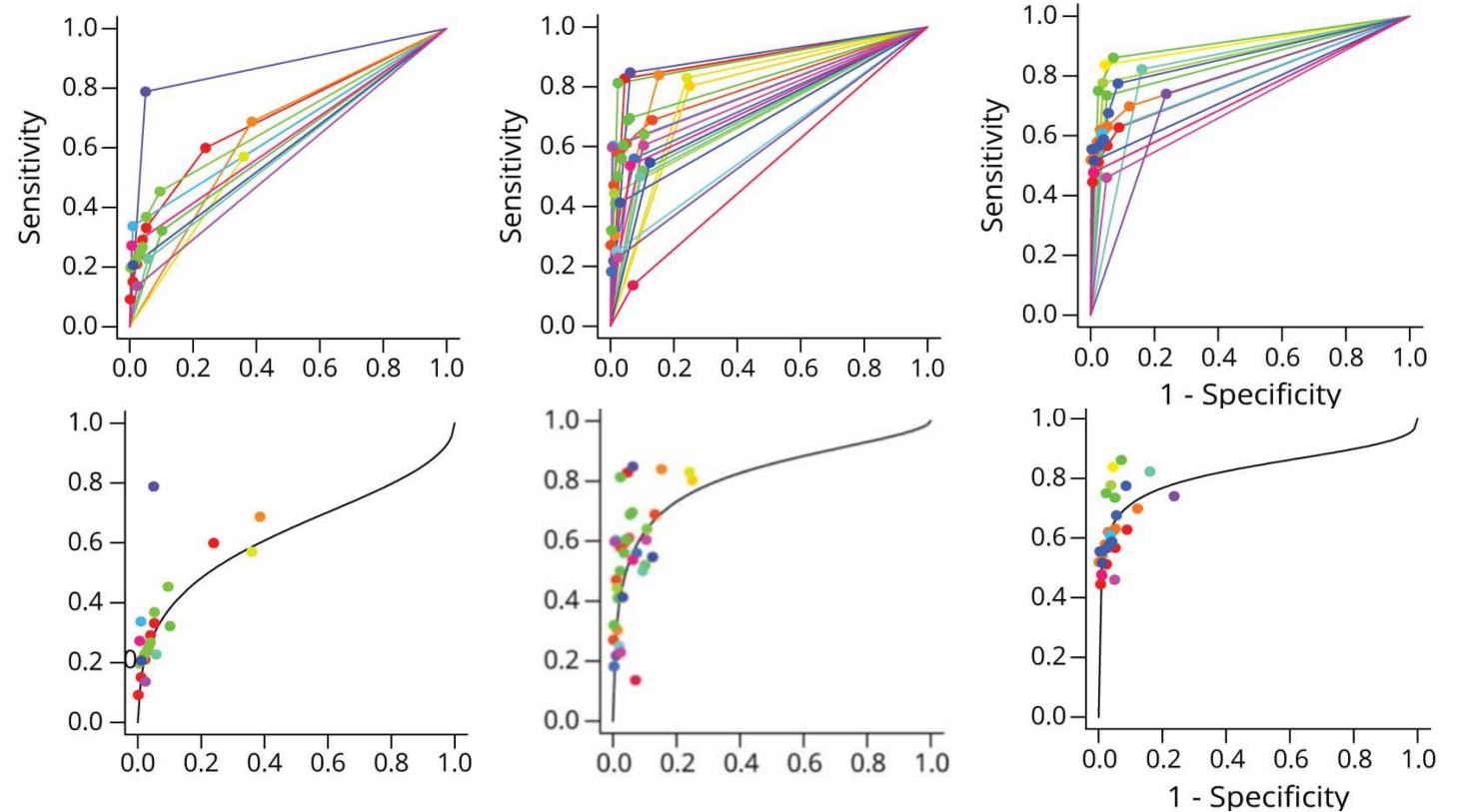
SPE 96%, SEN 66%



SPE 93%, SEN 57%

- 368 pt – OHCA; analýza vzorků pro NSE byla provedena ihned po přijetí do laboratoře
- CPC 3-5 2-6 měsíců po OHCA
- Cut-off hodnota určena (ERC guidelines) měla FPR 4.3% (95%CI 0.9-7.4%)

Metaanalýza studií pro cut-off hodnoty NSE



24 hod

48 hod

72 hod

Počet studií	11	21	13
AUC	0.63 (0.52-0.74)	0.82 (0.76-0.87)	0.83 (0.77-0.87)
Median (min-max) cut-off NSE při FPR ≤5%	58 (40.8-75.2)	50.1 (30.5-70.4)	47.1 (35.8-58.6)

Doporučení pro stanovení NSE dle Guidelines ERC

- NSE predikuje nepříznivou neurologickou prognózu 48 – 72hod po SZ
- **Cut-off hodnota NSE pro CPC 3-5: $>60\mu\text{g/L}$ 48h a/nebo 72h**
- Stoupající trend NSE 24-48h a 48-72h po SZ spolehlivě predikuje CPC 3-5
- Musí být stanovené prahové hodnoty NSE ve spolupráci s místní laboratoří s ohledem na analytickou metodu
- Musí být současně měřen volný HGB

Algoritmus pro stanovení prognózy

Srdeční zástava

Kontrola tělesné teploty

Trvající bezvědomí, $M \leq 3 \geq 72h$

▼ ANO

Přítomnost alespoň 2 z následujících:

- Absence pupilární + korneální reflex $\geq 72h$
- Bilaterální absence N20 SSEP $\geq 24h$
- Maligní EEG $> 24h$
- **NSE $> 60\mu g/L$ 48h a/nebo 72h**
- Status myoclonus $\leq 72h$
 - Difusní a extenzivní anoxické poškození mozku CT/MRI

ANO ▼

CPC 3-5 pravděpodobná

▼ NE

Observace a opětovné
zhodnocení

Jak mám hodnotit hladiny NSE ?

NSE a predikce dobré
neurologické prognózy ?

NSE a dobrá neurologická prognóza

NSE < 17-18 μ g/L

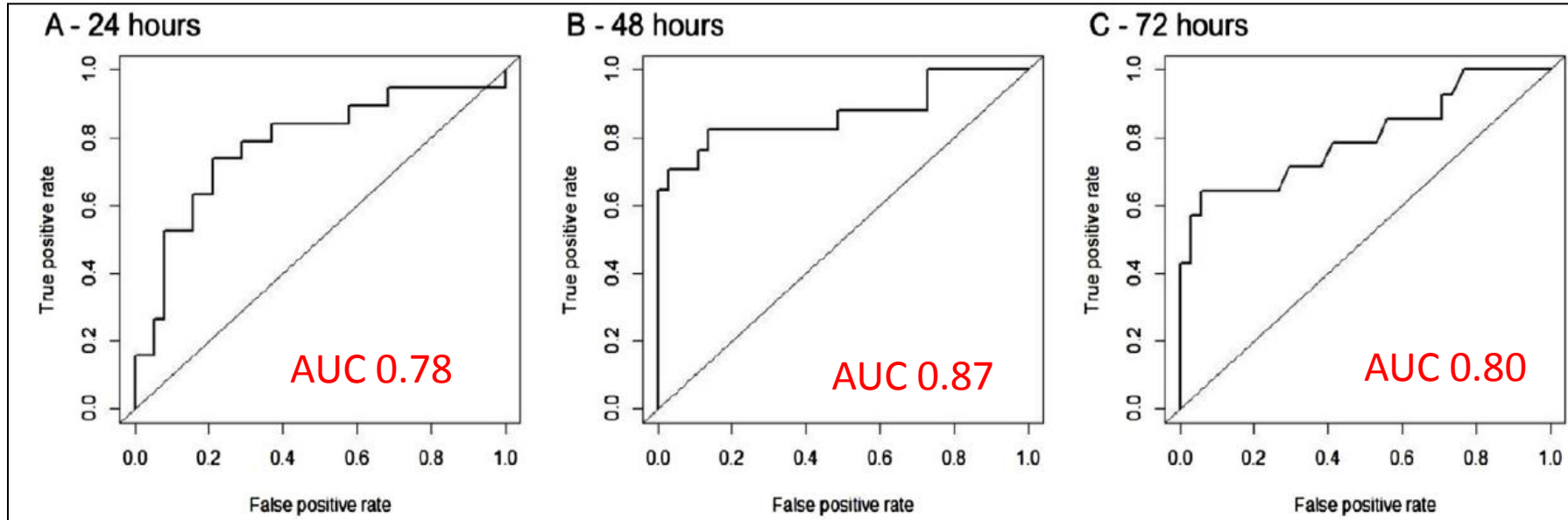
NSE	SEN (95%CI)	SPE (95%CI)	N
24 h	85.0 (8.7-88.5)	46.4 (41.1-51.8)	650
48 h	83.6 (78.9-87.4)	57.5 (52.3-63)	614
72 h	80.4 (75.2-84.7)	74.9 (69.8-79.4)	572

- Retrospektivní analýza (studie TTM): dobrá neurologická prognóza (CPC 1-2) 6 měsíců po SZ
- Nízké hladiny biomarkerů jsou asociované s CPC 1-2 a mohou zabránit předčasnému ukončení terapie

Jak mám hodnotit hladiny NSE ?

NSE a predikce neurologické
prognózy po ECPR ?

NSE a ECPR



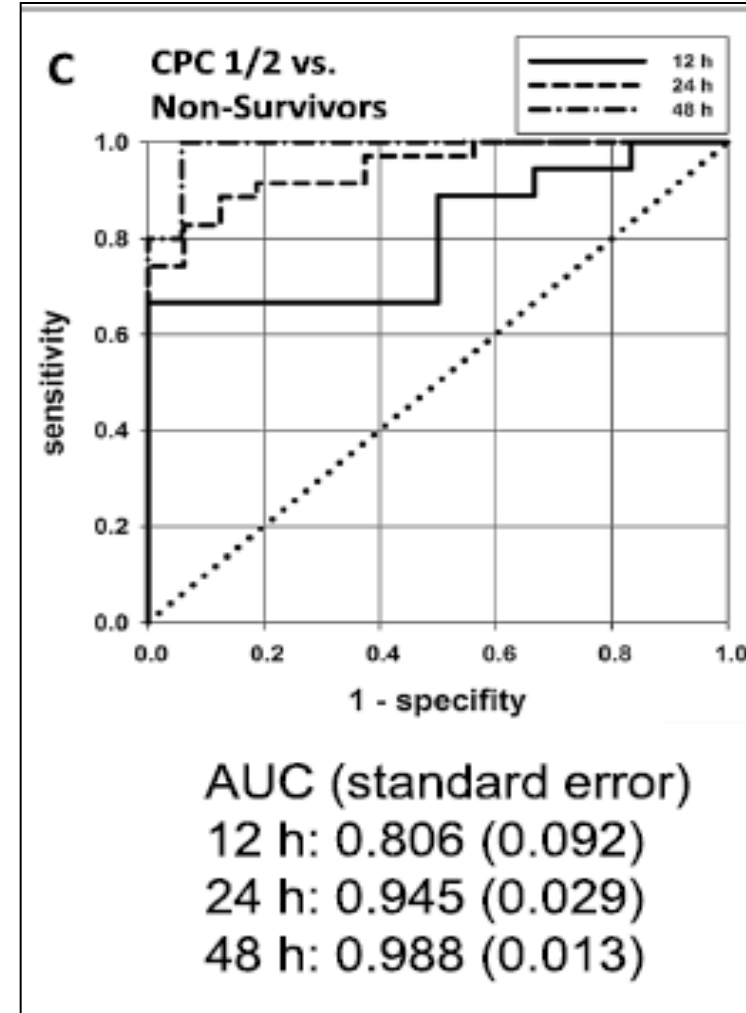
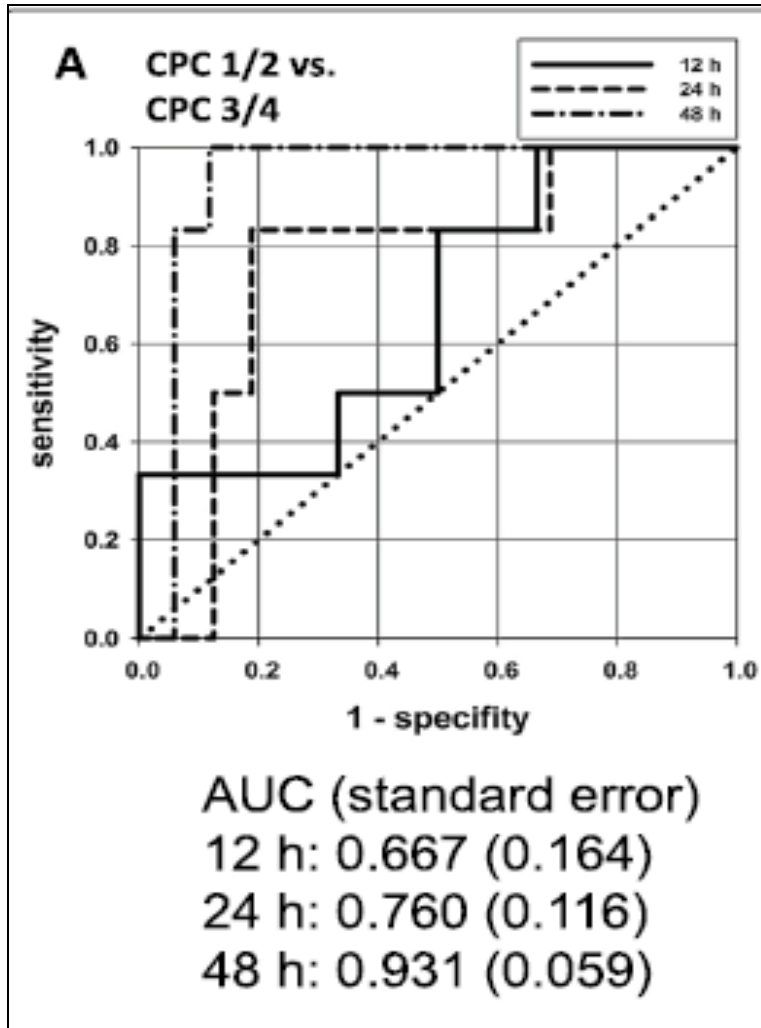
>68 μ g/l
SEN 68%, SPE 79%

>70 μ g/L
SEN 76%, SPE 86%

>56 μ g/l
SEN 57%, SPE 94%

N=65 pacientů
CPC 4-5 při propuštění

NSE a ECPR



N=69 pacientů
CPC při propuštění

NSE a ECPR

N=447	ECPR 11.2%	CPR 88.8%	P
Věk	55.5	66	<0.001
Muži	74	69.3	0.492
Defibril. R.	52	47.6	0.558
ROSC, min	50	20	<0.001
Kardiální příčina	70	67.3	0.696
CPC 5 3M; %	60	46.9	0.080
CPC 1-2 3M; %	26	41.1	0.40

	ECPR		Non-ECPR	
	SEN	SPE	SEN	SPE
Pupilární reflex Absence 72h, %	33.3	92.3	32.6	96.9
Myoclonus pozit. <72h, %	8.1	92.3	25.2	99.4
EEG (36-72h) maligní, %	15.6	100	32.9	97.2
NSE>60µg/L 48h	32.4	100	44.1	98.6
SSEP absence, %	23.5	100	41.6	99.3
Přítomnost aspoň 2 z uvedených kritérií	28.6	100	50	99.3

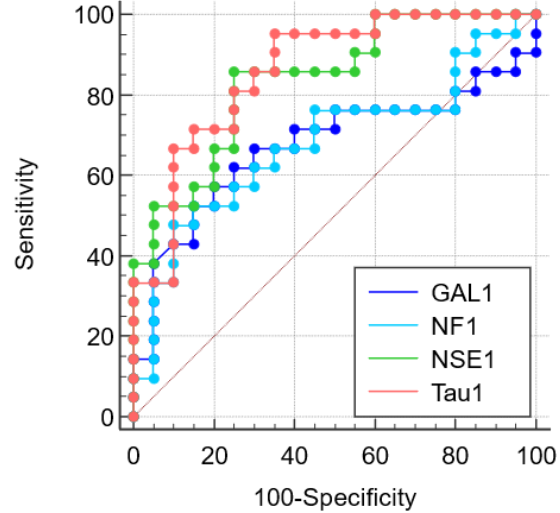
Jak mám hodnotit hladiny NSE ?

Blízká budoucnost -
NSE a predikce neurologické
prognózy v kombinaci s
dalšími biomarkery ???

Kombinace NSE, Tau, NF a Gal

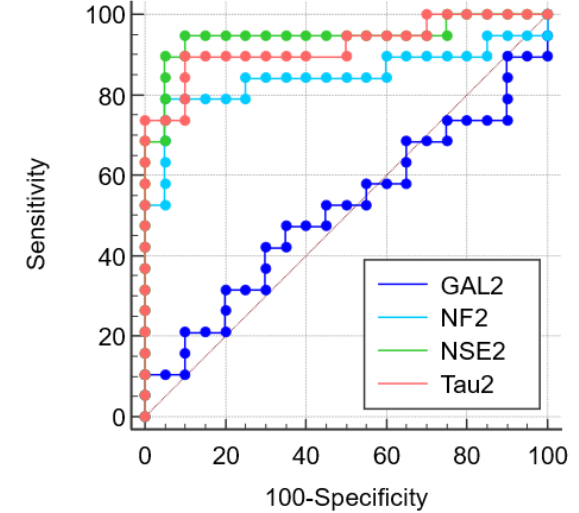
24h

	AUC-D1
NSE	0.776*
Tau	0.823*
NF	0.614
Gal	0.675*



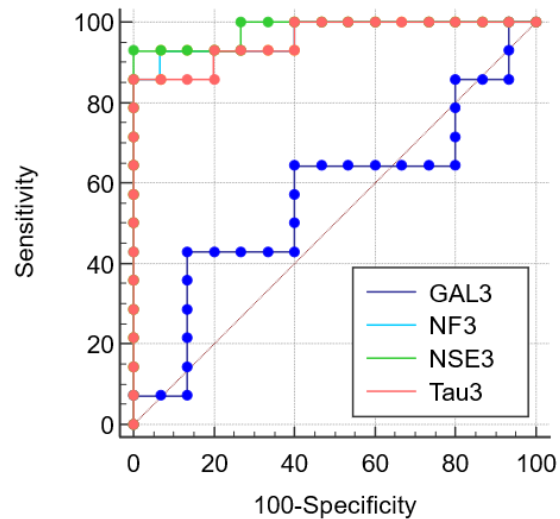
48h

	AUC-D2
NSE	0.911*
Tau	0.893*
NF	0.782*
Gal	0.524



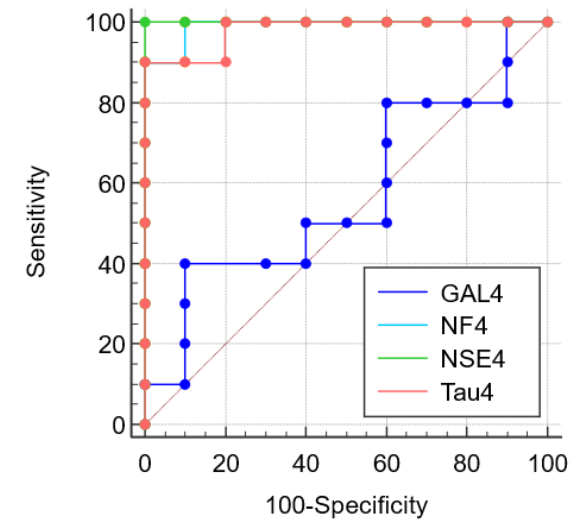
72h

	AUC-D3
NSE	0.982*
Tau	0.938*
NF	0.969*
Gal	0.571



96h

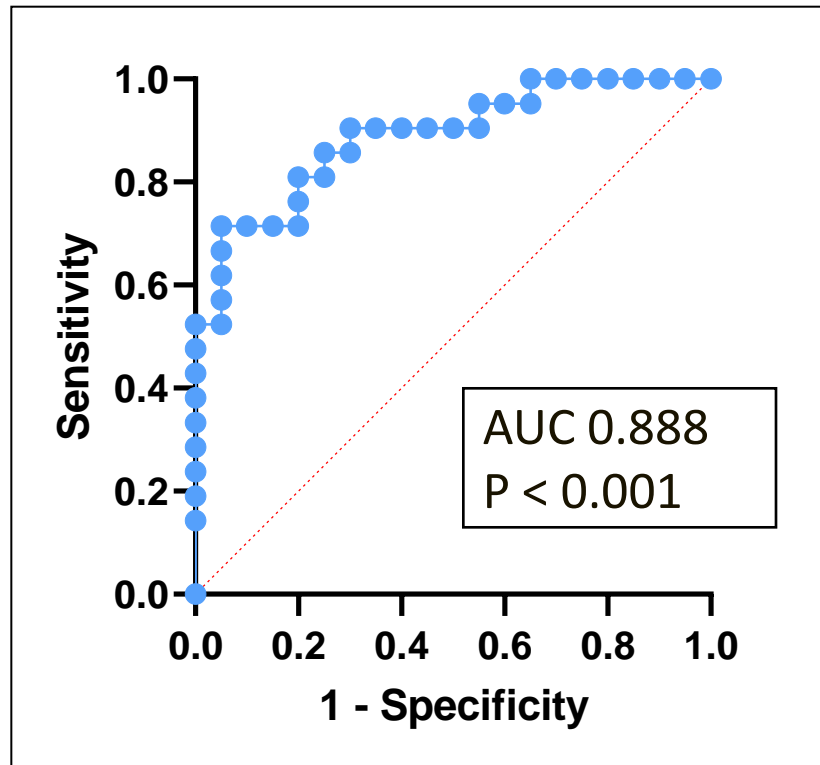
	AUC-D4
NSE	1.0*
Tau	0.980*
NF	0.990*
Gal	0.570



Kombinace NSE, Tau, NF a Gal

$$\text{Prognostic index} = -3.863 + 0.004 * \text{NF} + 0.13 * \text{Tau} + 0.081 * \text{NSE} + 0.036 * \text{GAL}$$

ROC curve for combination of all four biomarkers at D1



Prediction of poor outcomes:

Prognostic index > 0.8636

Specificity	100%
Sensitivity	52.4%

Závěr

- Zvýšené hodnoty NSE jsou důsledkem anoxického poškození mozku
- Při určení prognózy lze využít nejen absolutní hodnoty NSE ale i jejich změny v čase
- Stanovení NSE je součástí multimodálního přístupu, proto hodnotíme vždy v kombinaci s dalšími vyšetřovacími modalitami
- NSE můžeme spolehlivě využít i při stanovení prognózy u pacientů po ECPR
- Zdá se, že NSE budeme moci používat i ke stanovení dobré prognózy a v kombinaci s dalšími biomarkery již 24 hodin po zástavě