

Význam stanovení natriuretických peptidů a prokalcitoninu u akutního srdečního selhání

Antonín Jabor, Janka Franeková

Pracoviště laboratorních metod IKEM a 3. LF UK, Praha, přednosta prof. MUDr. Antonín Jabor, CSc.

Ve dnech 17.–20. května 2014 proběhl v Aténách světový kongres o akutním srdečním selhání (Heart Failure 2014, World Congress on Acute Heart Failure). Opakovaně se hovořilo o současném stanovení natriuretických peptidů a prokalcitoninu u pacientů na akutních příjmech, protože oba biomarkery mohou významně ovlivnit rozhodování o původu dušnosti.

Nejvíce se problému věnovala 2 sympozia: **Biomarkers in heart failure management: what do they really add?**, ve kterém prof. C. Muller (Švýcarsko) hodnotil přehledně biomarkery související s akutním srdečním selháním (AHF): prokalcitonin (PCT) pro diagnostiku pneumonie, troponiny pro identifikaci nekrozy kardiomyocytu, D-dimery pro plicní embolizaci, hemoglobin, feritin a saturaci transferinu u anémie, TSH u tyreopatií.

Hlavní sdělení o současném stanovení natriuretických peptidů a prokalcitoninu na urgentním příjmu přednesl prof. W.F. Peacock (USA) v sympoziu **Novel biomarkers in heart failure: eventual targets for therapy**. Prokalcitonin prezentoval jako diferenciálně-diagnostický biomarker v situaci, v níž se lékař rozhoduje mezi příčinami dušnosti (akutní srdeční selhání vs pneumonie), zvažuje použití antibiotik a potřebuje i marker pro sledování efektu antibiotické terapie. Právě tomuto tématu se budeme věnovat v následujícím sdělení. Cílem je ukázat, že existují doklady pro současné použití

- BNP nebo NT-proBNP
- prokalcitoninu

pro diferenciální diagnostiku dušnosti a pro racionální použití antibiotik v urgentních situacích. Postupně okomentujeme aktuální doporučení k používání natriuretických peptidů, uvedeme dostupné důkazy v literatuře a doplníme komentář ke studii BACH (Biomarkers in ACute Heart failure).

Komentář k použití natriuretických peptidů u akutního srdečního selhání v recentních doporučeních

Poslední doporučení týkající se srdečního selhání mají zásadně odlišný přístup k použití natriuretických peptidů. Guidelines Evropské kardiologické společnosti [1] z roku 2012 natriuretickým peptidům vymezily jen podpůrnou roli a zcela v rozporu s dostupnými důkazy v literatuře označily váhu důkazů na úrovni C a třídu

doporučení IIa (spíše benefit). Naproti tomu americké guidelines ACCF/AHA [2] z roku 2013 ve shodě s literaturou hodnotí použití natriuretických peptidů u akutních a chronických pacientů na úrovni důkazů až A (velké randomizované studie) s třídou doporučení I (benefit). Nižší úroveň doporučení i důkazů je v oblasti řízení terapie (očekávají se výsledky studie GUIDE-IT). Na zmíněném světovém kongresu bylo doporučení o používání natriuretických peptidů v evropských guidelines předmětem kritiky. I na letošním kongresu jsou natriuretické peptidy i nadále prezentovány jako nezpochybnitelné biomarkery pro akutní i chronické srdeční selhání.

Důkazy pro použití prokalcitoninu z dostupných systematických přehledů a metaanalýz Detekce septických stavů

Poslední větší studie z roku 2013 v systematickém přehledu prověřila 3 487 studií, z nichž jen 30 splnilo inkluzní kritéria pro systematický přehled a následující metaanalýzu [3]. Celkem bylo v těchto studiích hodnoceno 3 244 pacientů v kritickém stavu. Sumární senzitivita pro detekci sepse (včetně závažné sepse a septického šoku) pomocí prokalcitoninu je 77 % a specifická 79 % s dobrou hodnotou plochy pod křivkou v ROC analýze (0,85 s 95% konfidenčním intervalem 0,81–0,88). Cut-off hodnoty se v jednotlivých studiích lišily, autoři doporučili používat cut-off mezi 1,0–2,0 µg/l pro odlišení pacientů se sepsí od ostatních stavů spojených se zánětlivou reakcí. Prokalcitonin byl v této studii autory hodnocen jako hodnotný biomarker pro časnou diagnostiku sepse u kriticky nemocných, ale výsledky musejí být interpretovány opatrně v kontextu anamnézy, fyzikálního vyšetření a mikrobiologického hodnocení.

Cohn [4] komentoval v letošním roce závěry systematického přehledu a metaanalýzy Wackerové [3] s upozorněním na slabiny publikace především v oblasti heterogenity zpracovaných studií (lokalita, závažnost onemocnění) a heterogenity použitých cut-off hodnot. Kritizoval také nejasné použití zlatého standardu pro potvrzení přítomnosti sepse při známé falešné negativitě hemokultur, což povede k falešné pozitivitě prokalcitoninu a snížení specifčnosti. Konečně upozornil na fakt, že metaanalýza může být zkreslena nedostatečně

publikovanými případy méně jasných nebo negativních studií, a tedy nadhodnocením diagnostické efektivity prokalcitoninu („publication bias“). Kritické zhodnocení metaanalýzy Wackerové uzavřel tak, že pro odlišení sepse od neinfekčních příčin SIRS je nutné prokalcitonin používat opatrně, ve spojení s klinickými daty – tedy závěr nijak překvapivý. Analogický postoj zaujímají guidelines pro management závažné sepse a septického šoku [5].

Přehled starších metaanalýz do roku 2012 o využití prokalcitoninu uvádí Reinhart [6]. Hodnotí se v nich vhodnější kinetika prokalcitoninu v porovnání s CRP, možnost použití jako diferenciálně-diagnostického a prognostického parametru a biomarkeru pro podporu rozhodování o zahájení a ukončení terapie antibiotiky. Uvedené metaanalýzy jsou v souladu s prací Pierrakose a Vincenta, kteří ve studii hodnotili 3 370 publikací a 178 biomarkerů a konstatovali, že nejvíce studovanými biomarkery jsou prokalcitonin a CRP, ale při komplexnosti odezvy organismu na sepsi není pravděpodobné, že by bylo možné použít jeden ideální biomarker [7]. Klinický stav pacienta v kombinaci se známkami SIRS s použitím prokalcitoninu nebo i dalších markerů je vhodnější přístup.

Prokalcitonin a mortalita

Prokalcitonin (PCT) byl hodnocen i jako prognostický ukazatel u pacientů se sepsí – na 1 156 pacientech byla prokázána zvýšená mortalita pacientů se zvýšenými koncentracemi PCT [8]. Autoři hodnotili odděleně 234 pacientů z jednotek intenzivní péče a 922 pacientů hospitalizovaných na standardních odděleních mimo jednotky intenzivní péče. Na standardních lůžkách byl pro detekci sepse použit cut-off 0,12 µg/l a zvýšené hodnoty byly spojeny s významně zkráceným přežitím při follow-up 30 dnů. Překročení cut-off 0,12 µg/l bylo spojeno s více než 2násobnou mortalitou. Analogicky u pacientů na jednotkách intenzivní péče bylo překročení vyššího cut-off 0,85 µg/l opět spojeno s významně vyšší 30denní mortalitou (45,3 % při překročení cut-off 0,85 µg/l proti 25,6 % u pacientů pod cut-off). Autoři použití PCT považují za prediktor přežití a diskutují možnost identifikace pacientů, kteří by mohli profitovat z přijetí na jednotku intenzivní péče.

Prokalcitonin a antibiotická terapie

Vztah prokalcitoninu k indikování antibiotik, nebo naopak k ukončení jejich aplikace vyhodnotil v systematickém přehledu Schuetz [9]. Přehled se týkal 14 randomizovaných studií na 4 467 pacientech, u kterých byla přítomna respirační infekce a sepe; pacienti byli z primární péče, urgentního příjmu a jednotek intenzivní péče. Redukce použití antibiotik byla pozorována společně se zkrácenou dobou léčby sepse a pneumonií u hospitalizovaných, při metaanalytickém zpracování nebylo pozorováno při redukci použití antibiotik zvýšení mortality. Autoři navrhli algoritmus práce s výsledky prokalcitoninu ve 3 klinických oblastech: u nízkorizikové populace v primární péči a na urgentním

příjmu, u středně rizikové populace v nemocnici a na urgentním příjmu a u vysoce rizikové populace pacientů s možným rozvojem sepse na jednotkách intenzivní péče. Algoritmus má pro tyto situace různé hodnoty cut-off pro nedoporučené, resp. doporučené podávání antibiotik a pokyny pro sledování pacientů po přijetí.

Tento systematický přehled okomentovali Sandifer a Jones [10]. Zdůraznili pozitivní vliv řízené terapie na racionální používání antibiotik (redukce expozice antibiotikům) bez ovlivnění mortality, určité výhrady měli k metodologii studie. Návrh algoritmu byl hodnocen pozitivně i z hlediska budoucího použití. Použití prokalcitoninu pro ukončení terapie antibiotiky uvádí i zmíněné mezinárodní doporučení pro management závažné sepse a septického šoku [5].

Prokalcitonin a natriuretické peptidy při diferenciální diagnostiku dušnosti z pohledu studie BACH

Charakteristika studie BACH

Diferenciální diagnostiku dušnosti posiluje kombinace stanovení prokalcitoninu a natriuretických peptidů. Studie BACH (Biomarkers in ACute Heart failure) byla zaměřena na pacienty s dušností, kde je

- a) pneumonie možným spouštěčem akutního srdečního selhání
- b) dušnost podmíněnou srdečním selháním nebo pneumonií je často obtížné odlišit při obdobných potížích pacienta, obdobným fyzikálním vyšetřením a podobným obrazem na snímku srdce a plic
- c) včasná terapie antibiotiky může mít zásadní vliv na mortalitu pacientů
- d) zbytečná terapie antibiotiky pacienta ohrožuje a vede k vzestupu rezistencí

Studie BACH byla prospektivní mezinárodní studie realizovaná v 15 centrech s celkovým počtem 1 641 pacientů [11]. Do studie byli zařazeni pacienti vyšetření na urgentním příjmu pro dušnost, nezařazeni byli pacienti mladší 18 let a s diagnózou STEMI, dialyzovaní nebo s renálním selháním. Nezávislé hodnocení zdravotních záznamů bylo provedeno se zaslepením výsledků biomarkerů a byl vyhodnocen stav pacientů po 90 dnech od přijetí.

Studie demonstrovala dobrou diagnostickou efektivitu PCT pro přítomnost pneumonie s přidanou hodnotou ke klinickým známkám (v ROC analýze kombinace klinických známek a PCT dosáhlo plochy pod křivkou hodnoty 0,863). Při použití PCT ve smyslu rule-out byl příspěvek PCT v diferenciální diagnostice pneumonie především u pacientů, kde odhadovaná pravděpodobnost pneumonie podle klinického vyšetření byla do 20 % – v tomto případě hodnota PCT pod 0,25 µg/l zásadně přispěla k vyloučení přítomnosti pneumonie. U pacientů s akutním srdečním selháním měl prokalcitonin vztah k 90denní mortalitě, nejvyšší mortalita byla u pacientů v 5. kvintilu koncentrace PCT s hodnotami nad 0,21 µg/l.

Rizika nevhodných strategií podávání antibiotik demonstrována ve studii BACH

Zásadní informaci přinesla studie BACH v otázce použití antibiotik u pacientů s akutním srdečním selháním na urgentním příjmu. Při všeobecném vyhodnocení byla 90denní mortalita vyšší u pacientů léčených antibiotiky, po adjustaci na možné faktory ovlivňující outcome pacientů významnost vymizela. Podstatná byla ale analýza podskupin podle koncentrace prokalcitoninu: pokud pacienti s hodnotami PCT nad 0,21 µg/l nebyli léčeni antibiotiky, jejich přežití bylo horší ($p < 0,05$). Naopak pokud pacienti s hodnotou PCT pod 0,05 µg/l byli léčeni antibiotiky, jejich mortalita byla vyšší ($p < 0,05$).

Graf znázorňuje rozdělení pacientů do 4 skupin podle přítomnosti akutního srdečního selhání (AHF) a pneumonie [11]. Pokud by se použila hodnota NT-proBNP, pak lze hodnotě BNP 100 ng/l přisoudit hodnotu 300 ng/l podle hranic určených pro akutní situace v ESC Guidelines 2012 pro srdeční selhání. Ve studii autoři uvádějí také analogický vztah mezi PCT a MR-proANP s návrhem jednoduchého algoritmu pro klasifikaci pacientů s AHF nebo pneumonií a kombinací. Je nutno poznamenat, že s výsledky v této části autoři studie postupovali s vcelku odvážným zevšeobecněním platnosti zjištěných cut-off hodnot, protože z grafu je vidět překrývání oblastí (modifikované oblasti v našem sdělení mají za cíl orientačně ukázat interkvartilové rozpětí PCT a BNP bez nároků na větší přesnost; v originální publikaci autoři operují v grafickém znázornění pouze s mediány!).

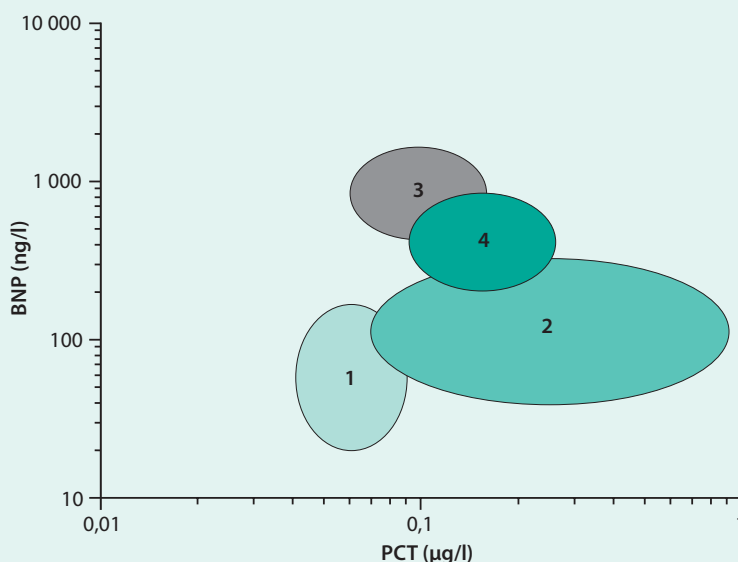
Závěry

Dušný pacient na urgentním příjmu vyžaduje rychlé stanovení diagnózy, resp. původu dušnosti. Protože u části nemocných může plicní infekce vyvolat akutní srdeční selhání a u jiných se mohou obě komplikace vyskytovat současně, je vhodné pro diferenciální diagnostiku používat jak natriuretické peptidy, tak prokalcitonin. Ten navíc poskytne podklady pro racionální nasazení antibiotik v případě bakteriální infekce a umožní posouzení prognózy pacienta. V dalším průběhu onemocnění ukáže monitorování natriuretických peptidů efektivitu terapie srdečního selhání, monitorování prokalcitoninu podpoří rozhodování o ukončení antibiotické léčby. Je nutné mít na paměti, že hladina prokalcitoninu může být zvýšena i z jiných příčin, než je bakteriální infekce. Jeho koncentrace se zvyšují u dysfunkce jater, po traumatu, u pacientů léčených antithymocytárním globulinem (transplantace), u popálenin, tepelného šoku a u mykóz. Interpretace prokalcitoninu není možná bez znalosti klinického stavu pacienta; poučené použití přináší jistotu pro lékaře a benefit pro pacienta. Platí proto úsloví Alana Maisela: „Biomarkers will make a bad doctor worse and a good doctor better“.

Literatura

1. McMurray JJV et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. Eur J Heart Fail 2012; 14(8): 803–869.
2. Yancy CW et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of heart failure: A report of the American College of Cardiology

Graf. Rozdělení pacientů do 4 skupin podle přítomnosti akutního srdečního selhání (AHF) a pneumonie



Interkvartilové rozpětí PCT a BNP znázorněné pomocí elips pro pacienty bez akutního srdečního selhání (AHF) a bez pneumonie (1), s pneumonií bez AHF (2), s AHF bez pneumonie (3) a s AHF a pneumonií (4). Logaritmické stupnice na obou osách (upraveno podle Maisela 2012) [11]

Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. Published on line June 5, 2013.

3. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM et al. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 2013; 13: 426–435.

4. Cohn B Can procalcitonin differentiate sepsis from systemic inflammatory response syndrome without infection? Ann Emerg Med 2014; 63: 631–632.

5. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. Crit Care Med 2013; 41: 580–637.

6. Reinhart K, Bauer M, Riedemann NC et al. New approaches to sepsis: molecular diagnostics and biomarkers. Clin Microbiol Revs 2012; 25: 609–634.

7. Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. Crit Care 2010; 14: R15.

8. Giamarellos-Bourboulis EJ, Tsangaris I, Kanni T et al. Procalcitonin as an early indicator of outcome in sepsis: a prospective observational study. J Hosp Infection 2011; 77: 58–63.

9. Schuetz P, Chiappa V, Briel M et al. Procalcitonin algorithms for antibiotic therapy decisions. Arch Intern Med 2011; 171: 1322–1331.

10. Sandifer JP, Jones AE Can procalcitonin levels guide antibiotic therapy in bacterial infections and reduce antibiotic overconsumption without having a negative effect on clinical outcome? Ann Emerg Med 2012; 60: 370–371.

11. Maisel A, Neath SX, Landsberg J et al. Use of procalcitonin for the diagnosis of pneumonia in patients presenting with a chief complaint of dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. Eur J Heart Failure 2012; 14: 278–286.

prof. MUDr. Antonín Jabor, CSc.

✉ anja@medicon.cz

Pracoviště laboratorních metod IKEM a 3. LF UK, Praha
www.ikem.cz

Doručeno do redakce: 29. 5. 2014