

Rol van ST2 in ADHF

CAT 23 februari 2016

AZ Sint-Lucas Gent

Marie-Astrid van Dievoet

Hendrik De Puydt

Overzicht

- Inleiding
 - Huidige praktijk in het beleid van ADHF
 - Cardiale biomerkers
- Wat is ST2?
- Meetmethode
- Meerwaarde ST2 bij ADHF?
- Eigen studie opzet
- Conclusie

Inleiding

- (Acuut) hartfalen
 - Hoge incidentie/prevalentie
 - Oudere bevolking
 - Betere overleving na MI
 - Hoge mortaliteit/kosten
 - Hospitalisatie
 - Rehospitalisatie
 - Onvolledig opklaren van symptomen
 - Inadequate ontslagmedicatie

Huidige beleid ADHF

- Definitie HF
 - Bloed (O₂) rondgepompt – metabole noden
 - Waaier aan oorzaken
 - ADHF: nieuw of exacerbatie chronisch hartfalen
- Huidig beleid
 - Niet specifieke symptomen en tekens
 - Dyspnoe
 - Vermoeidheid
 - Oedeem
 - Crepitaties
 - Verhoogde CVD
 - Verplaatste cardiale ictus

- Huidig beleid (vervolg)
 - ECG
 - Echocardiografie (LVEF)
 - Routine laboratorium analyses
 - BNP/NT-proBNP
 - Diagnose: rule-out waarde
 - Prognose
 - Niet voor ADHF therapie opvolging
 - Beïnvloed door BMI, leeftijd, creatinine
- Risicofratificatie individuele patiënt?
- Nood aan alternatieve middelen?

Cardiale biomerkers

- Criteria
 - Performant, redelijke prijs, korte TAT
 - Bijkomende info
 - “Clinical decision making”
- Indeling in 6 groepen
 - ‘myocyte stress’: vb BNP, NT-proBNP, ST2
 - ‘myocyte injury’: vb troponine

Table 1. Biomarkers in Heart Failure.

Inflammation*†‡

C-reactive protein
Tumor necrosis factor α
Fas (APO-1)
Interleukins 1, 6, and 18

Oxidative stress*†§

Oxidized low-density lipoproteins
Myeloperoxidase
Urinary biopyrrins
Urinary and plasma isoprostanes
Plasma malondialdehyde

Extracellular-matrix remodeling*†§

Matrix metalloproteinases
Tissue inhibitors of metalloproteinases
Collagen propeptides
 Propeptide procollagen type I
 Plasma procollagen type III

Neurohormones*†§

Norepinephrine
Renin
Angiotensin II
Aldosterone
Arginine vasopressin
Endothelin

Myocyte injury*†§

Cardiac-specific troponins I and T
Myosin light-chain kinase I
Heart-type fatty-acid protein
Creatine kinase MB fraction

Myocyte stress†‡¶

Brain natriuretic peptide
N-terminal pro-brain natriuretic peptide
Midregional fragment of proadrenomedullin

ST2

New biomarkers†

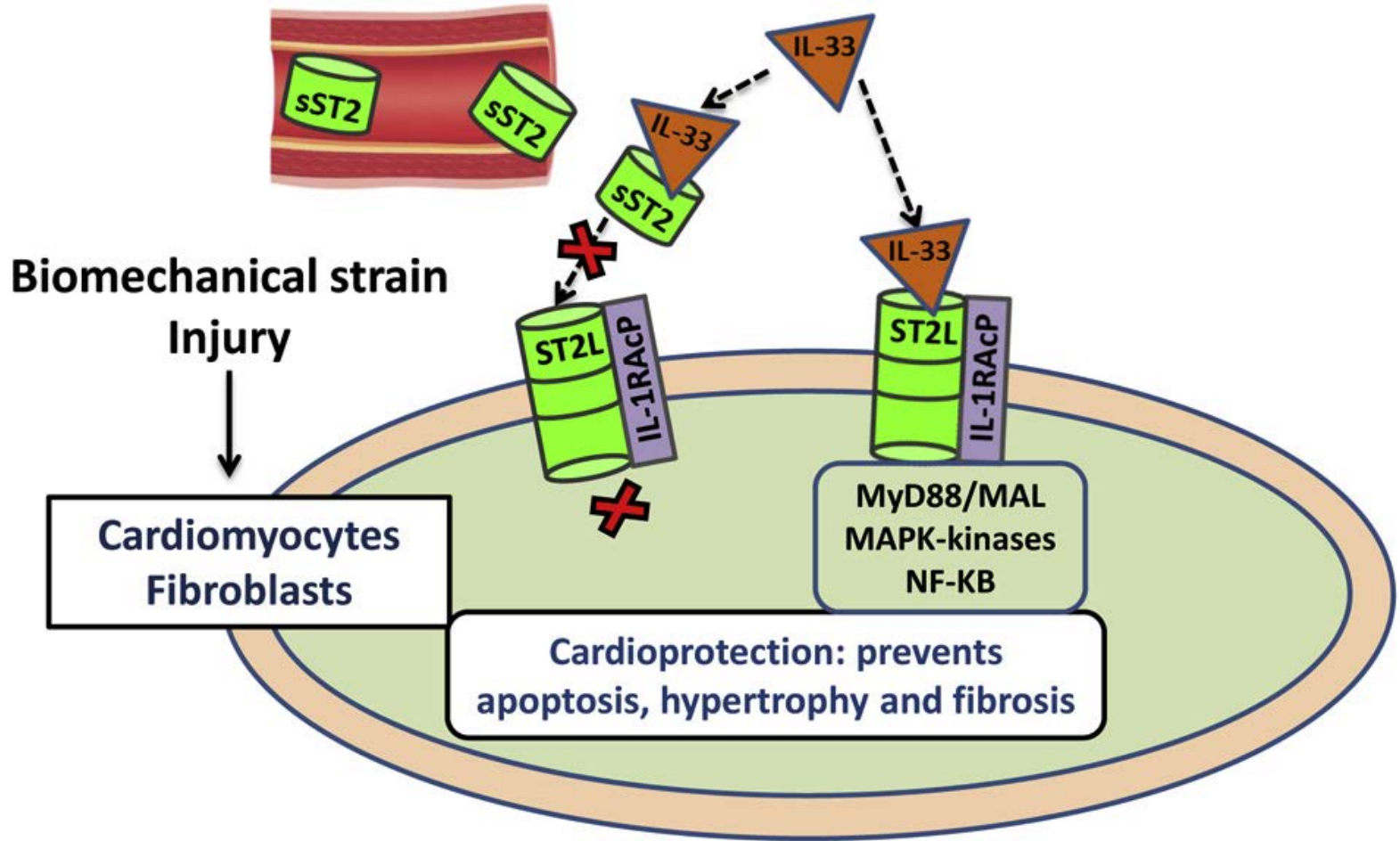
Chromogranin
Galectin 3
Osteoprotegerin
Adiponectin
Growth differentiation factor 15



Wat is ST2?

- Suppression of Tumorigenicity 2
- Historiek
- IL-receptor superfamilie
- Inflammatoire/immunologische processen: Th2
- Ernst ongunstige cardiale remodeling (fibrose, apoptose en hypertrofie)
- ILRL1 gen -> 2 isovormen
 - Soluble
 - Membrane-bound

ST2



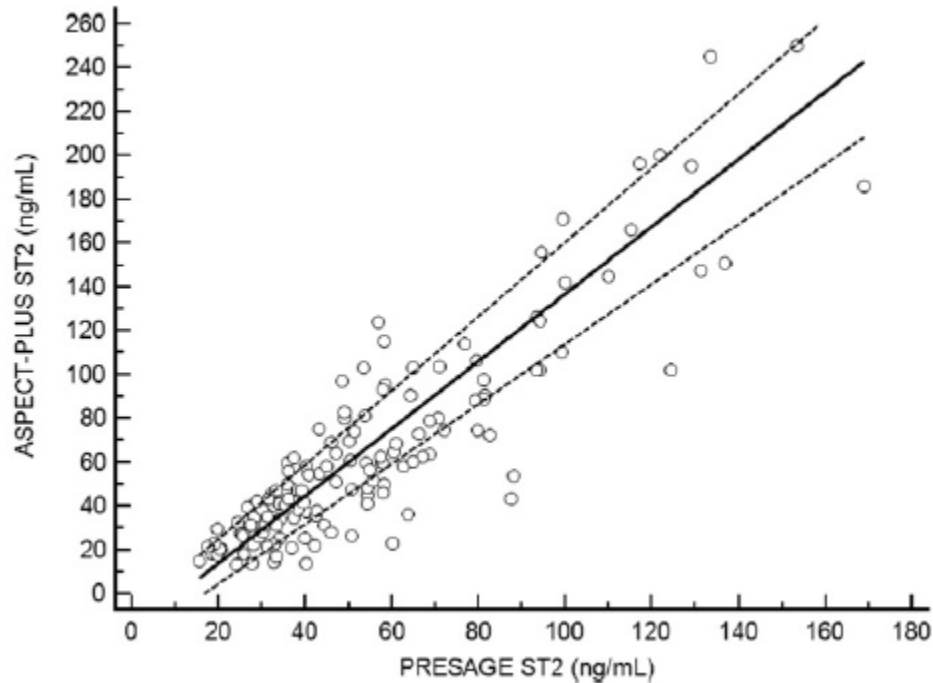


Meetmethode

- ELISA
 - Presage ST2 assay
 - In batch/arbeidsintensief
 - 10 euro/test
- Lateral flow immunoassay
 - ASPECT PLUS ST2 assay
 - Kortere TAT/grotere flexibiliteit
 - 20 euro/test
- Cut-off: 35 ng/mL
- CHU Luik: officieel in routine

Vergelijking Presage-Aspect plus

$$Y = 1.5x - 16,2$$



Bv. 100 ng/ml met Presage → 133.8 ng/ml met Aspect Plus

Meerwaarde ST2 bij ADHF?

- Overzicht
 - Diagnose
 - Prognose
 - Seriële metingen
 - Therapie



Diagnose ADHF

- PRIDE studie
 - 593 patiënten met dyspnoe
 - Hogere concentraties-ADHF
 - Maar: NT-proBNP superieur
- Zowel voor Presage als Aspect plus assay
- Niet significant beïnvloed door/minder sterke associatie:
 - Leeftijd, geslacht
 - BMI
 - Nierfunctie

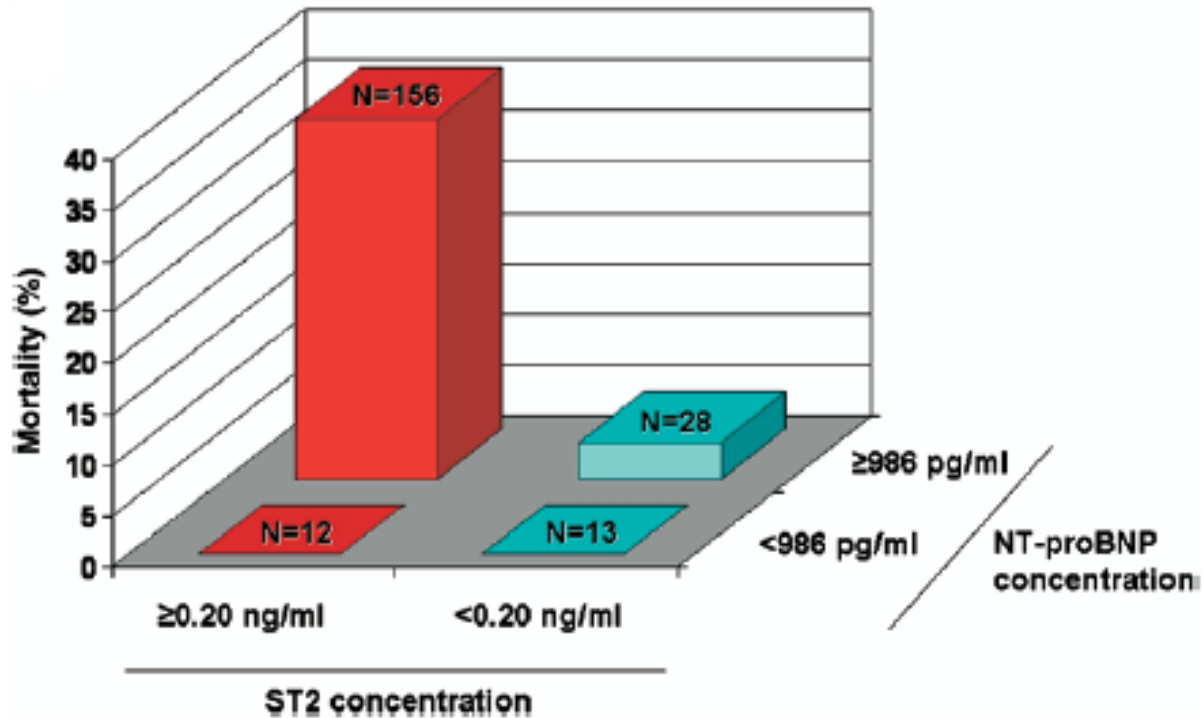
Prognose ADHF



- AHA/ACC 2013 Heart Failure

*‘Biomarkers of myocardial fibrosis, **soluble ST2** and galectin-3 are not only predictive of hospitalization and death in patients with HF but also additive to natriuretic peptide levels in their prognostic value.’*

- ESC guidelines: geen aanbeveling
- PRIDE
 - ✓ mortaliteit na 1 jaar,
 - ✓ toegevoegde waarde aan NT-proBNP
 - ✓ concentratieafhankelijk
 - ✓ multimerker: één van de meest krachtige voorspellers van prognose



- Mortaliteit na 1 jaar in functie van ST2- en NT-proBNP-concentraties bij patiënten met acuut hartfalen (n = 208).

- Prognostisch vermogen ST2 bevestigd in andere studies

Auteur	Populatie	n	Primaire outcome	FU	Besluit
Januzzi et al. (2007)	Dyspnea in ED	593	Mortaliteit	1 jaar	ST geassocieerd met mortaliteit, complementair aan NT-proBNP
Rehman et al. (2008)	ADHF	346	Mortaliteit	1 jaar	ST geassocieerd met mortaliteit, complementair aan BNP/NT-proBNP, zowel HF-REF als HF-PEF
Mueller et al. (2008)	ADHF	137	Mortaliteit	1 jaar	ST geassocieerd met mortaliteit
Dieplinger et al. (2010)	Dyspnea in ED	251	Mortaliteit	1 jaar	ST geassocieerd met mortaliteit
Socrates et al. (2010)	Dyspnea in ED	69	Mortaliteit	30 dagen, 1 jaar	ST geassocieerd met mortaliteit, complementair aan BNP/NT-proBNP
Shah et al. (2009 en 2011)	Dyspnea in ED	387	Mortaliteit	1 jaar	ST geassocieerd met mortaliteit, cardiale structuur en functie
Manzano-Fernandez et al. (2011)	ADHF	447	Mortaliteit	1 jaar	ST geassocieerd met mortaliteit, zowel bij H-REF als H-PEF
Pascual-Figal et al. (2011)	ADHF	107	Mortaliteit	739 dagen	Complementariteit ST2-NT-proBNP-Troponine T

- Prognostisch vermogen ST2 bevestigd in andere studies

Auteur	Populatie	n	Primaire outcome	FU	Besluit
Januzzi et al. (2007)	Dyspnea in ED	593	Mortaliteit	1 jaar	ST geassocieerd met mortaliteit, complementair aan NT-proBNP
Rehman et al. (2008)	ADHF	346	Mortaliteit	1 jaar	ST geassocieerd met mortaliteit, complementair aan BNP/NT-proBNP, zowel HF-REF als HF-PEF
Mueller et al. (2008)	ADHF	137	Mortaliteit	1 jaar	ST geassocieerd met mortaliteit
Dieplinger et al. (2010)	Dyspnea in ED	251	Mortaliteit	1 jaar	ST geassocieerd met mortaliteit
Socrates et al. (2010)	Dyspnea in ED	69	Mortaliteit	30 dagen, 1 jaar	ST geassocieerd met mortaliteit, complementair aan BNP/NT-proBNP
Shah et al. (2009 en 2011)	Dyspnea in ED	387	Mortaliteit	1 jaar	ST geassocieerd met mortaliteit, cardiale structuur en functie
Manzano-Fernandez et al. (2011)	ADHF	447	Mortaliteit	1 jaar	ST geassocieerd met mortaliteit, zowel bij H-REF als H-PEF
Pascual-Figal et al. (2011)	ADHF	107	Mortaliteit	739 dagen	ST geassocieerd met mortaliteit, complementariteit ST2-NT-proBNP Troponine T

- Prognostisch vermogen ST2 bevestigd in andere studies

Auteur	Populatie	n	Primaire outcome	FU	Besluit
Januzzi et al. (2007)	Dyspnea in ED	593	Mortaliteit	1 jaar	ST geassocieerd met mortaliteit, complementair aan NT-proBNP
Rehman et al. (2008)	ADHF	346	Mortaliteit	1 jaar	ST geassocieerd met mortaliteit, complementair aan BNP/NT-proBNP, zowel HF-REF als HF-PEF
Mueller et al. (2008)	ADHF	137	Mortaliteit	1 jaar	ST geassocieerd met mortaliteit
Dieplinger et al. (2010)	Dyspnea in ED	251	Mortaliteit	1 jaar	ST geassocieerd met mortaliteit
Socrates et al. (2010)	Dyspnea in ED	69	Mortaliteit	30 dagen, 1 jaar	ST geassocieerd met mortaliteit, complementair aan BNP/NT-proBNP
Shah et al. (2009 en 2011)	Dyspnea in ED	387	Mortaliteit	1 jaar	ST geassocieerd met mortaliteit, cardiale structuur en functie
Manzano-Fernandez et al. (2011)	ADHF	447	Mortaliteit	1 jaar	ST geassocieerd met mortaliteit, zowel bij H-REF als H-PEF
Pascual-Figal et al. (2011)	ADHF	107	Mortaliteit	739 dagen	Complementariteit ST2-NT-proBNP-Troponine T

- Prognostisch vermogen ST2 bevestigd in andere studies

Auteur	Populatie	n	Primaire outcome	FU	Besluit
Januzzi et al. (2007)	Dyspnea in ED	593	Mortaliteit	1 jaar	ST geassocieerd met mortaliteit, complementair aan NT-proBNP
Rehman et al. (2008)	ADHF	346	Mortaliteit	1 jaar	ST geassocieerd met mortaliteit, complementair aan BNP/NT-proBNP, zowel HF-REF als HF-PEF
Mueller et al. (2008)	ADHF	137	Mortaliteit	1 jaar	ST geassocieerd met mortaliteit
Dieplinger et al. (2010)	Dyspnea in ED	251	Mortaliteit	1 jaar	ST geassocieerd met mortaliteit
Socrates et al. (2010)	Dyspnea in ED	69	Mortaliteit	30 dagen, 1 jaar	ST geassocieerd met mortaliteit, complementair aan BNP/NT-proBNP
Shah et al. (2009 en 2011)	Dyspnea in ED	387	Mortaliteit	1 jaar	ST geassocieerd met mortaliteit, cardiale structuur en functie
Manzano-Fernandez et al. (2011)	ADHF	447	Mortaliteit	1 jaar	ST geassocieerd met mortaliteit, zowel bij H-REF als H-PEF
Pascual-Figal et al. (2011)	ADHF	107	Mortaliteit	739 dagen	Complementariteit ST2-NT-proBNP-Troponine T

- Prognostisch vermogen ST2 bevestigd in andere studies

Auteur	Populatie	n	Primaire outcome	FU	Besluit
Januzzi et al. (2007)	Dyspnea in ED	593	Mortaliteit	1 jaar	ST geassocieerd met mortaliteit, complementair aan NT-proBNP
Rehman et al. (2008)	ADHF	346	Mortaliteit	1 jaar	ST geassocieerd met mortaliteit, complementair aan BNP/NT-proBNP, zowel HF-REF als HF-PEF
Mueller et al. (2008)	ADHF	137	Mortaliteit	1 jaar	ST geassocieerd met mortaliteit
Dieplinger et al. (2010)	Dyspnea in ED	251	Mortaliteit	1 jaar	ST geassocieerd met mortaliteit
Socrates et al. (2010)	Dyspnea in ED	69	Mortaliteit	30 dagen, 1 jaar	ST geassocieerd met mortaliteit, complementair aan BNP/NT-proBNP
Shah et al. (2009 en 2011)	Dyspnea in ED	387	Mortaliteit	1 jaar	ST geassocieerd met mortaliteit, <u>cardiale structuur en functie</u>
Manzano-Fernandez et al. (2011)	ADHF	447	Mortaliteit	1 jaar	ST geassocieerd met mortaliteit, zowel bij HF-REF als HF-PEF
Pascual-Figal et al. (2011)	ADHF	107	Mortaliteit	739 dagen	Complementariteit ST2-NT-proBNP-Troponine T

- Prognostisch vermogen ST2 bevestigd in andere studies

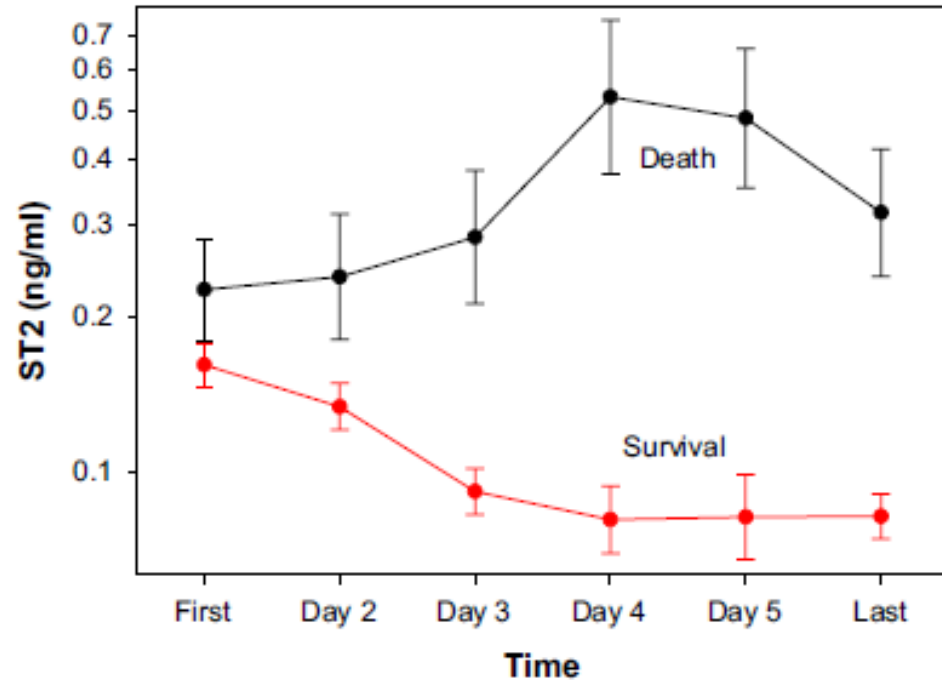
Auteur	Populatie	n	Primaire outcome	FU	Besluit
Januzzi et al. (2007)	Dyspnea in ED	593	Mortaliteit	1 jaar	ST geassocieerd met mortaliteit, complementair aan NT-proBNP
Rehman et al. (2008)	ADHF	346	Mortaliteit	1 jaar	ST geassocieerd met mortaliteit, complementair aan BNP/NT-proBNP, zowel bij HF-REF als HF-PEF
Mueller et al. (2008)	ADHF	137	Mortaliteit	1 jaar	ST geassocieerd met mortaliteit
Dieplinger et al. (2010)	Dyspnea in ED	251	Mortaliteit	1 jaar	ST geassocieerd met mortaliteit
Socrates et al. (2010)	Dyspnea in ED	69	Mortaliteit	30 dagen, 1 jaar	ST geassocieerd met mortaliteit, complementair aan BNP/NT-proBNP
Shah et al. (2009 en 2011)	Dyspnea in ED	387	Mortaliteit	1 jaar	ST geassocieerd met mortaliteit, cardiale structuur en functie
Manzano-Fernandez et al. (2011)	ADHF	447	Mortaliteit	1 jaar	ST geassocieerd met mortaliteit, zowel bij HF-REF als HF-PEF
Pascual-Figal et al. (2011)	ADHF	107	Mortaliteit	739 dagen	Complementariteit ST2-NT-proBNP-Troponine T

Seriële metingen

- RCV
 - Analytische (CVa)
 - intra-individuele biologisch variabiliteit (CVi)
- ST2
 - CVi: 11%
 - RCV: 30%
 - II (index of individuality): 0.25 (CVi \ll CVg)
- NT-proBNP:
 - CVi : 33%
 - RCV: 92%
 - II = 0.91

- Boisot et al

- 150 patiënten
- 90 dagen FU

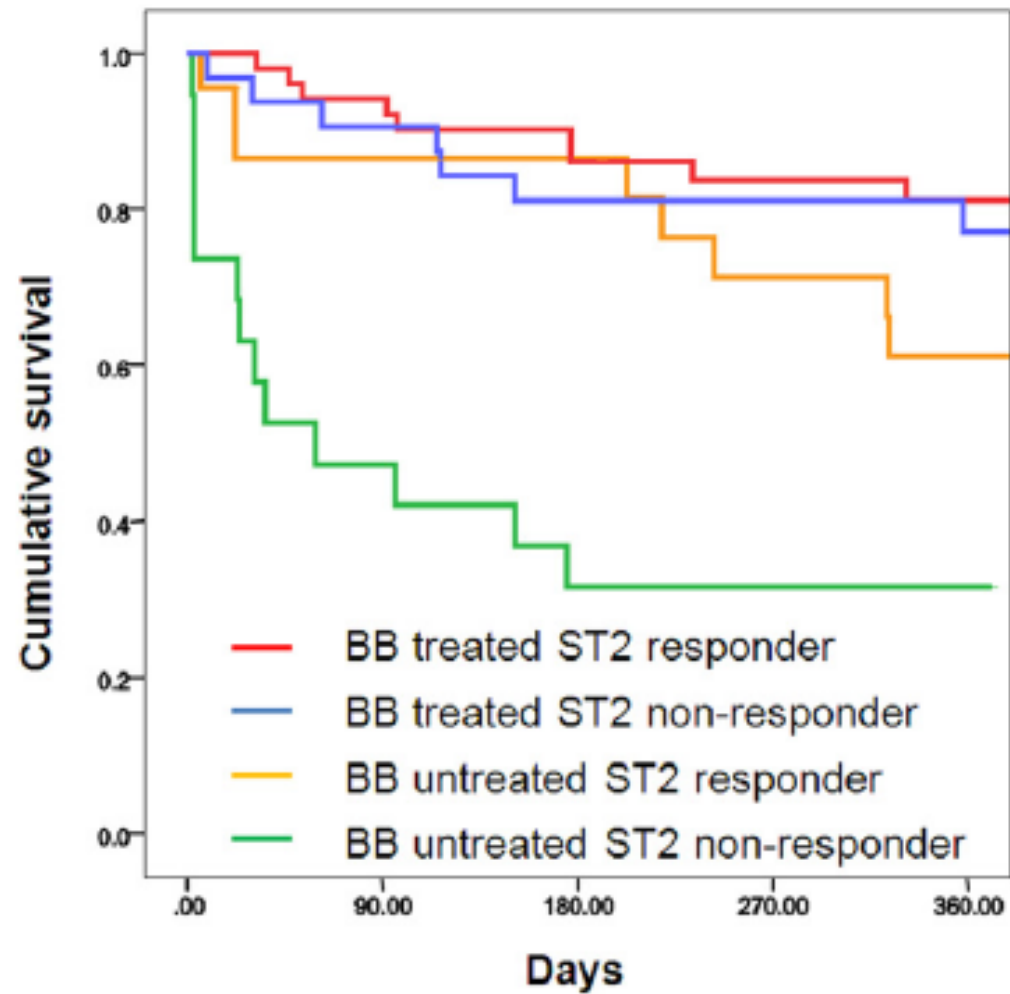


- Seriële meting (dag 1 en dag 4) > baseline
- Optimale cut-off: 15,5% daling

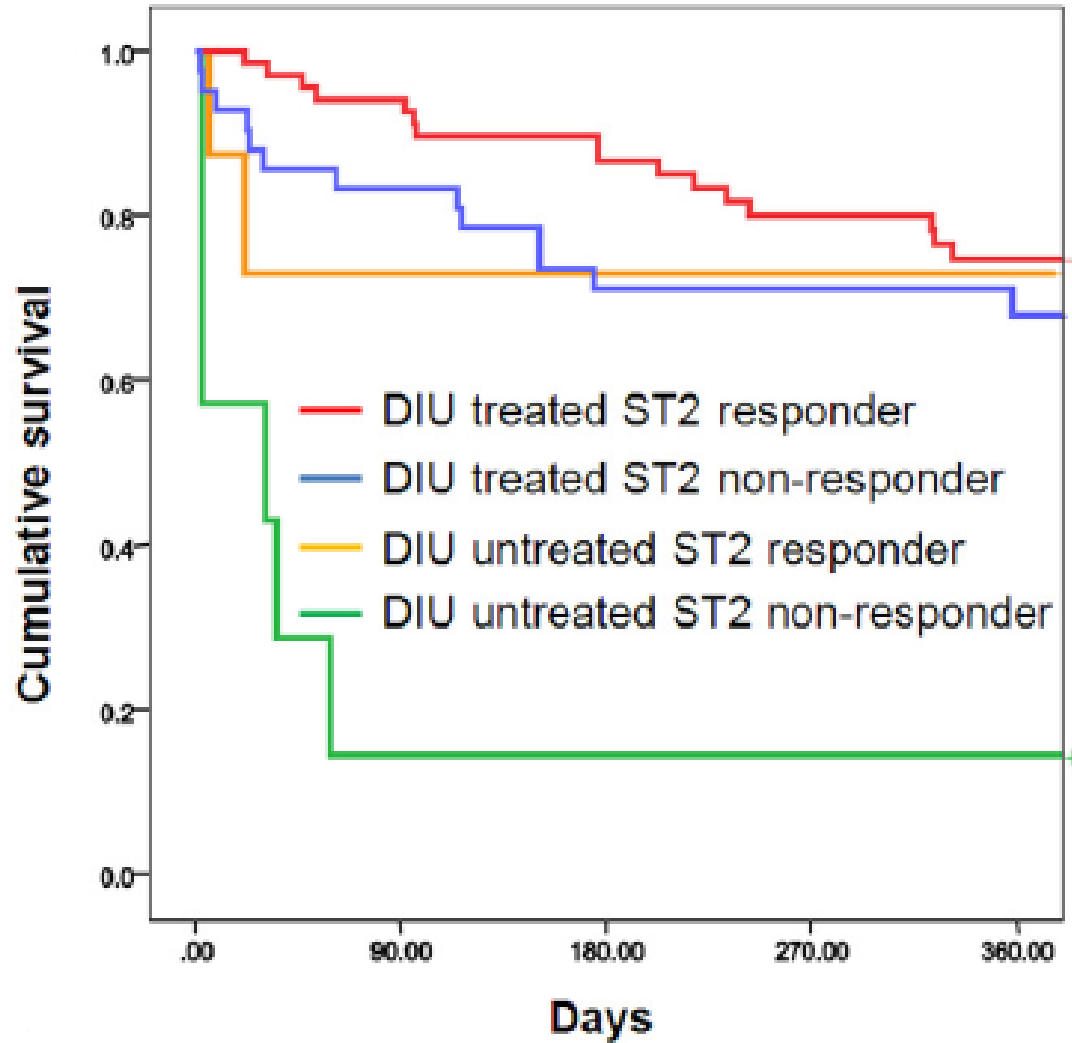
- Breidhardt et al
 - 207 patiënten
 - Baseline + relatieve verandering na 48h > enkel baseline
 - Additief BNP
 - Responders ($\geq 25\%$ daling) en non-responders ($< 25\%$ daling)
- Manzano-Fernandez et al
 - 72 patiënten
 - FU: 2 jaar
 - Abs waarde d1 en d4 >> abs/rel verandering
 - Additief aan NT-proBNP en hsTnT

Therapie

Beta-blockers



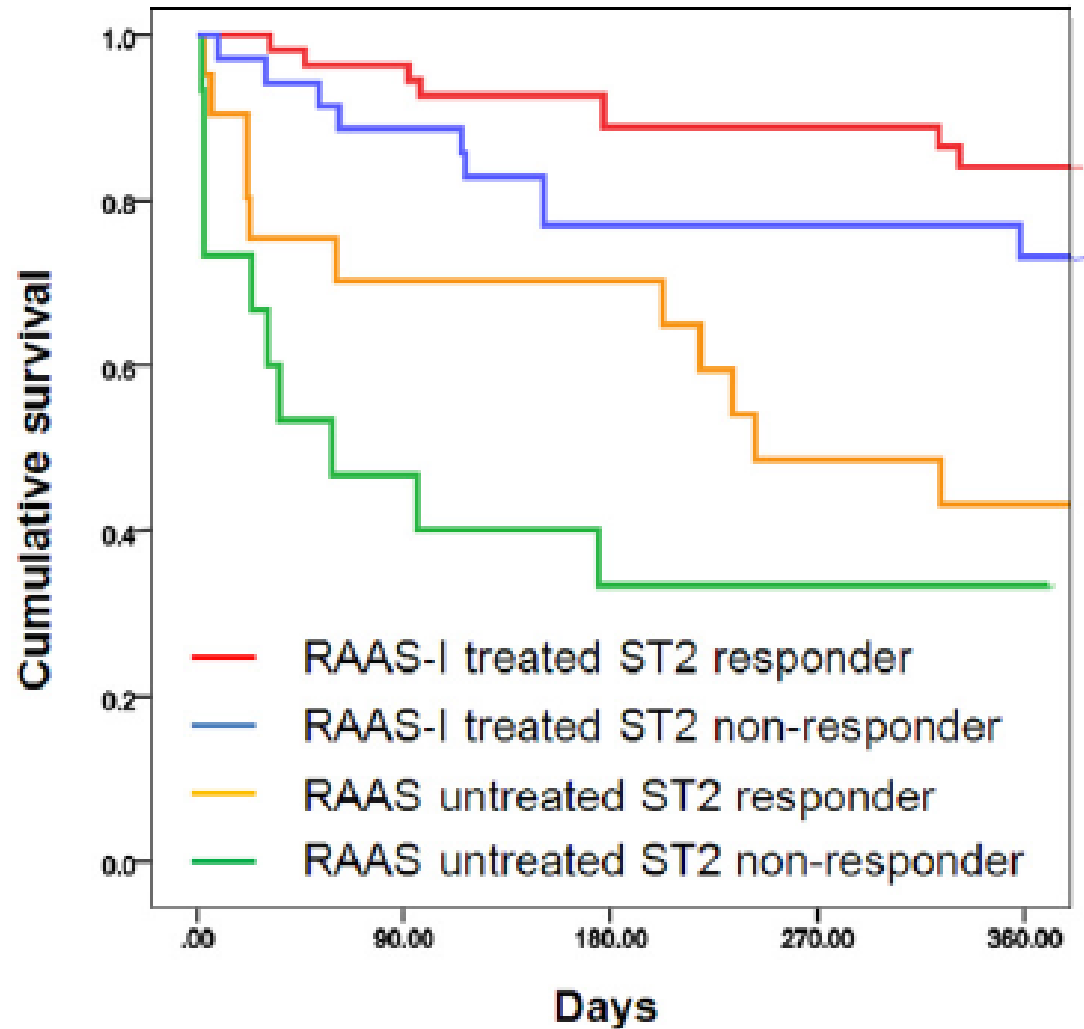
Diuretica





RAAS-blokkade

- ACE-inhibitoren
- Sartanen



Toekomstperspectief: identificatie patiënten die baat hebben bij optitreren/associëren/afbouwen van HF-medicatie → nood aan bijkomende studies

Studie opzet AZ Sint-Lucas



Studie opzet AZ Sint-Lucas

- Patiëntenpopulatie
 - ADHF
 - NT-proBNP
 - Initieel > 5000 pg/ml
 - Nadien > 15000 pg/ml
 - Heden > 10000 pg/ml
- Tijdstip ST2- + NT-proBNP –meting:
 - opname
 - na 48h
 - bij ontslag
- Parameters opvolgen: bv routine labo, echocor, medicatie,...
- Observationeel: toetsing bruikbaarheid in onze patiëntenpopulatie
- Beperkingen

Conclusie

- Criteria biomerkers
 1. Performantie volstaat , korte TAT, duur
 2. Prognostische info: additief aan huidige praktijk
 3. Nog geen specifieke therapeutische interventies gebaseerd op ST2-concentraties
- Ondergeschikt aan NP's voor diagnose
- Seriële metingen
- Toekomst: Patiënten identificeren die baat hebben bij agressievere (medicamenteuze) aanpak of striktere opvolging
- Verdere studies nodig

Dank u voor de aandacht!

Vragen?