

CAT
Critically Appraised Topic

Titel: Rol van ST2 in acuut hartfalen

Auteur: van Dievoet Marie-Astrid
Supervisor: De Puydt Hendrik
Datum: 23/02/2015

CLINICAL BOTTOM LINE

ST2 is een zeer veelbelovende biomarker binnen acuut hartfalen. Het integreert de mechanische rekking op het hart en de pro-inflammatoire activiteit. Zeer veel studies tonen de prognostische waarde van ST2 aan op zowel korte als lange termijn. Dit voorspellend vermogen is additief aan de natriuretische peptiden (NP) en andere prognostische variabelen zoals leeftijd, NYHA-klasse, ejectiefractie, etc. In de diagnose van acuut hartfalen scoort ST2 duidelijk minder goed dan de NP's en zal hier dan ook geen meerwaarde betekenen. Het is aangetoond dat seriële metingen bijkomende informatie opleveren wat betreft prognose. ST2 leent zich ook meer dan NP's tot seriële metingen door de lage "reference change value" (RCV). De cut-off van 35 ng/ml is een aanneembare drempelwaarde waarboven het risico op een nadelige gebeurtenis lineair toeneemt met de concentratie. ST2 als hulp bij klinische beslissingen wat betreft therapiekeuze en bijsturing is een mooi perspectief, maar moet getoetst worden in bijkomende studies. Idealiter is ST2 een hulp bij het aanwenden van middelen voor die patiënten die er het meeste baat bij hebben om zo te komen tot een meer gepersonaliseerde aanpak.

CLINICAL/DIAGNOSTIC SCENARIO

Hartfalen is een aandoening met een toenemende incidentie en prevalentie. Dit komt ondermeer door een ouder wordende bevolking, een toename van risicofactoren voor hartziekten en een betere overleving na myocardinfarct (MI). Daarenboven is de diagnose van een acute decompensatie, met dyspnoe als belangrijkste symptoom, niet altijd gemakkelijk te stellen. Hier komt bij dat de ernst van acuut gedecompenseerd hartfalen (ADHF) moeilijk is in te schatten, wat leidt tot een moeizame indeling van de patiënt wat betreft risicoprofiel, prognose en intensiteit van behandeling. Een optimale therapie voorzien en neveneffecten van medicamenteuze en interventionele therapie vermijden is een uitdaging. Onvolledig opklaren van symptomen of inadequate ontslagmedicatie zorgen voor herhaaldelijke opnames, morbiditeit, mortaliteit bij de patiënt en oplopende kosten voor de gezondheidszorg [3]. Tegenwoordig zijn er reeds tal van cardiale biomarkers op de markt (zie tabel 1, [4]). Echter, slechts enkele zijn doorgebroken tot de dagelijkse klinische praktijk.

Volgens Morrow et al [5] moeten biomarkers voldoen aan drie criteria. Vooreerst moeten ze gemakkelijk beschikbaar zijn voor de arts met een goede performantie en tegen een redelijke prijs en turnaround time (TAT). Ten tweede moeten ze bijkomende informatie opleveren naast een grondige klinische evaluatie. Tenslotte moeten ze meerwaarde hebben bij het maken van klinische beslissingen. Zeer weinig biomarkers voldoen echter aan deze drie criteria. Biomarkers voor hartfalen kunnen onderverdeeld worden in zeven categorieën [4]: inflammatie, oxidatieve stress, extracellulaire matrix remodeling, neurohormonen, myocytschade en myocytstress. Tot deze laatste groep behoren de NP's, namelijk BNP en NT-proBNP, adrenomedulline en ST2.

De traditionele classificatie van patiënten binnen hartfalen houdt vooral rekening met de oorzaak, de pathofysiologische karakteristieken, het acute aspect en de ernst van

hartfalen [4]. Hoewel deze aanpak veel informatie oplevert naar diagnose en risicoprofiel, rijst meer en meer de vraag naar een multimerker strategie voor een meer verfijnde indeling van patiënten. Deze multimerkerstrategie omvat naast reeds gekende merkers (NP's, troponinen), ook nieuwere merkers. Eén van deze zeer veelbelovende nieuwere biomerkers is ST2.

QUESTION(S)

- 1) *Wat is de huidige praktijk in het beleid van hartfalen?*
- 2) *Wat is ST2?*
- 3) *Wat is de meerwaarde van ST2 in de huidige aanpak van acuut hartfalen?*
- 4) *Eigen studie opzet?*

SEARCH TERMS

- 1) *MeSH Database (PubMed): MeSH term: "ST2", "heart failure", "acute heart failure", "cardiac biomarkers", "LVEF", "prognosis"*
- 2) *PubMed Clinical Queries (from 1966; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>): Systematic Reviews; Clinical Queries using Research Methodology Filters*

RELEVANT EVIDENCE/REFERENCES

A. Guidelines and Recommendations

- 1) Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;128:e240-e327.
- 2) McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD. ESC guidelines for the diagnosis of acute and chronic heart failure 2012. *European Heart Journal*. 2012; 33: 1787-1847

B. Reviews

- 3) Jessup M, Brozena S. Heart failure. *N Engl J Med*. 2003; 348: 2007-18.
- 4) Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358: 2148-59.
- 5) Morrow DA, de Lemos JA. Benchmarks for the assessment of novel cardiovascular biomarkers. *Circulation* 2007; 115: 949-52.
- 6) Maisel A, Mueller C, Adams K Jr, et al. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail* 2008;10:824-839.
- 7) Pascual-Figal DA, Januzzi JL. The biology of ST2: The international ST2 consensus panel. *Am J Cardiol*. 2015; 115: 3B-7B.
- 8) Villacorta H, Maisel AS. Soluble ST2 testing: a promising biomarker in the management of heart failure. *Arq Bras Cardiol*. 2016 Jan 15 [Epub ahead of print].
- 9) Januzzi JL, Mebazaa A, Di Somma S, et al. ST2 and prognosis in acutely decompensated heart failure: The International ST2 Consensus Panel. *Am J Cardiol*. 2015; 115: 26B-31B.
- 10) Porapakham P, Porapakham P, Zimmet H, et al. B-type natriuretic peptide-guided heart failure therapy: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2010; 170:507-14.
- 11) Felker GM, Hasselblad V, Hernandez AF, et al. Biomarker-guided therapy in chronic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J*. 2009; 158:422-30.

C. Original Articles

- 12) Tominaga S. A putative protein of a growth specific cDNA from BALB/c-3T3 cells is highly similar to the extracellular portion of mouse interleukin 1 receptor. *FEBS Lett.* 1989; 258(2): 301-4.
- 13) Weinberg EO, Shimpo M, De Keulenaer GW, et al. Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction. *Circulation* 2002; 106(23): 2961-6.
- 14) Schmitz J, Owyang A, Oldham E, et al. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor –related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity.* 2005; 23(5): 479-90.
- 15) Sanada S, Hakuno D, Higgins LJ, et al. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system. *J Clin Invest.* 2007; 117:1538–49.
- 16) Breidthardt T, Balmelli C, Twerenbold S, et al. Heart failure therapy-induced early ST2 changes may offer long-term therapy guidance. *J Card Fail.* 2013; 19: 821-8.
- 17) Januzzi JL, Peacock WF, Maisel AS, et al. Measurement of the interleukin family member ST2 in patients with acute dyspnea: results from the PRIDE (Pro-Brain-Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) study. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50(7): 607-13.
- 18) Zilinski JL, Shah RV, Gaggin HK, et al. Measurement of multiple biomarkers in advanced stage heart failure patients treated with pulmonary artery catheter guided therapy. *Crit Care.* 2012; 16: R135.
- 19) Dieplinger B, Egger M, Gegenhuber A, et al. Analytical and clinical evaluation of a rapid quantitative lateral flow immunoassay for measurement of soluble ST2 in human plasma. *Clin Chim Acta.* 2015; 451: 310-315.
- 20) Dieplinger B, Januzzi JL, Steinmair M, et al. Analytical and clinical evaluation of a novel high-sensitivity assay for measurement of soluble ST2 in human plasma – the Presage™ ST2 assay. *Clin Chim Acta.* 2009; 409: 33-40.
- 21) Wang TJ, Wollert KC, Larson MG, et al. Prognostic utility of novel biomarkers of cardiovascular stress. The Framingham heart study. *Circulation.* 2012; 126: 1596-604.
- 22) Chen LQ, de Lemos JA, Das SR, et al. Soluble ST2 is associated with all-cause and cardiovascular mortality in a population based cohort: The Dallas heart study. *Clin Chem.* 2013; 59: 536-46.
- 23) Coglianese EE, Larson MG, Vasan RS, et al. Distribution and clinical correlates of the interleukin receptor family member soluble ST2 in the Framingham Heart Study. *Clin Chem* 2012; 58: 1673-1681.
- 24) Rehman SU, Mueller T, Januzzi JL. Characteristics of the novel interleukin family biomarker ST2 in patients with acute heart failure. *JACC.* 2008; 52: 1458-65.
- 25) Mueller T, Dieplinger B, Gegenhuber A, et al. Increased plasma concentrations of soluble ST2 are predictive for 1-year mortality in patients with acute destabilized heart failure. *Clin Chem.* 2008; 54: 752-756.
- 26) Dieplinger G, Gegenhuber A, Kaar G, et al. Prognostic value of established and novel biomarkers in patients with shortness of breath attending an emergency department. *Clin Biochem.* 2010; 43: 714-719.
- 27) Socrates T, Defilippi C, Reichlin T, et al. Interleukin family member ST2 and mortality in acute dyspnea. *J Intern Med.* 2010; 268: 493-500.
- 28) Shah KB, Kop WJ, Christenson RH, et al. Prognostic ability of ST2 in patients with acute dyspnea and preserved left ventricular ejection fraction. *Clin Chem* 2011; 57: 874-882.
- 29) Manzano-Fernandez S, Mueller T, Pascual-Figal D, et al. Usefulness of soluble concentrations of interleukin family member ST2 as predictor of mortality in

- patients with acutely decompensated heart failure relative to left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol.* 2011; 107: 259-267.
- 30) Shah RV, Chen-Tournoux AA, Picard MH, et al. Serum levels of the interleukin-1 receptor family member ST2, cardiac structure and function, and long-term mortality in patients with acute dyspnea. *Circ Heart Fail.* 2009; 2: 311-319.
 - 31) Pascual-Figal DA, Manzano-Fernandez S, Boronat S, et al. Soluble ST2, high-sensitivity troponin T and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: complementary role for risk stratification in acutely decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2011; 718-725.
 - 32) Gruson D, Ferracin B, Ahn SA, et al. Comparison of fibroblast growth factor 23, soluble ST2 and galectin-3 for prognostication of cardiovascular death in heart failure patients. *Int J Cardiol.* 2015; 189: 185-187.
 - 33) Lupon J, Gaggin HK, de Antonio M, et al. Biomarker-assist score for reverse remodeling prediction in heart failure: the ST2-R2 score. *Int J Cardiol.* 2015; 184: 337-343.
 - 34) Hughes MF, Appelbaum S, Havulinna AS, et al. ST2 may not be a useful predictor for incident cardiovascular events, heart failure and mortality. *Heart.* 2014; 100: 1715-1721.
 - 35) Wu AHB, Smith AC, Mather JF, et al. Biological variation for NT-pro- and B-type natriuretic peptides and implications for therapeutic monitoring of patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 2003; 92: 628-31.
 - 36) Wu AHB, Wians F, Jaffe A. Biological variation of galectin-3 soluble ST2 for chronic heart failure: implication on interpretation of test results. *Am Heart J.* 2013. 165: 995-9.
 - 37) Dieplinger B, Januzzi JL, Steinmair M, et al. Analytical and clinical evaluation of a novel high-sensitivity assay for measurement of soluble sST2 in human plasma. The Presage ST2 assay. *Clin Chim Acta.* 2009; 409: 33-40.
 - 38) Fraser CG, Harris EK. Generation and application of data on biological variation in clinical chemistry. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 1989; 27: 409-437.
 - 39) Boisot S, Beede J, Isakson S, et al. Serial sampling of ST2 predicts 90-day mortality following destabilized heart failure. *J Card Fail.* 2008; 14: 732-738.
 - 40) Manzano-Fernandez S, Januzzi JL, Pastor-Perez FJ, et al. Serial monitoring of soluble interleukin family member ST2 in patients with acutely decompensated heart failure. *Cardiol.* 2012; 122: 158-166.
 - 41) Philbin EF, Cotto M, Rocco TA, et al. Association between diuretic use, clinical response, and death in acute heart failure. *Am J Cardiol.* 1997; 80: 519-522.
 - 42) Weir RA, Miller AM, Murphy GE, et al. Serum soluble ST2: a potential novel mediator in left ventricular and infarct remodeling after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55: 243-250.
 - 43) Anand IS, Rector TS, Kuskowski M, et al. Prognostic value of soluble ST2 in the valsartan heart failure trial. *Circ Heart Fail.* 2014; 7: 418-426.

D. Reference Works, Handbooks and Databases

- 44) http://www.escardio.org/static_file/Escardio/Guidelines/publications/HFGuidelines-Heart-Failure-Web-Tables.pdf

E. Posters, "grey literature", presentations

- 45) <http://www.sopachem.com/diagnostics/wp-content/uploads/2014/11/Aspect-Plus-ST2-Rapid-Test-IFU.pdf>, Last checked January 2016

46) Tang WHW, Hsu A, Hernandez A, et al. Prognostic value of baseline and changes in circulating soluble ST2 levels and the effects of nesiritide in acute decompensated heart failure. JACC March 17, 2015. Volume 65, Issue 10S.

ABBREVIATIONS

ACE	Angiotensin-converting enzyme
ADHF	Acuut gedecompenseerd hartfalen
AHA	American Heart Association
ARB	Angiotensine receptor blocker
BMI	Body mass index
BNP	Brain natriuretic peptide
CE	Conformité Européenne
CV	Coefficient of variation
CVi	Intraindividual coefficient of variation
ECG	Electrocardiogram
eGFR	Estimated glomerular filtration rate
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
ESC	European society of cardiology
FDA	Food and drug administration
HF	Hartfalen
HF-PEF	Hartfalen-preserved ejection fraction
HF-REF	Hartfalen-reduced ejection fraction
hsCRP	High-sensitivity C-reactive protein
II	Index of individuality
IL	Interleukine
LV	Linkerventrikel
LVEF	Left ventricular ejection fraction
MI	Myocardinfarct
MRA	Mineralocorticoid receptor antagonist
NP	Natriuretische peptide
NT-proBNP	N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide
NYHA	New York Heart Association
PRIDE	Pro-Brain-Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department
R2	Reverse remodeling
RAAS	Renine-angiotensin-aldosterone systeem
RCT	Randomized controlled trial
RCV	Reference change value
ST2	Suppression of tumorigenicity 2
TAT	Turnaround time

1) Wat is de huidige praktijk in het beleid van hartfalen [1, 2]?

Definitie Hartfalen

Hartfalen is een afwijking in structuur of functie van het hart waardoor het hart onvoldoende zuurstof kan leveren aan de weefsels. Klinisch is het een syndroom met typische symptomen (dyspnoe, gezwollen enkels en vermoeidheid) en tekens (crepitaties bij longauscultatie, verhoogde centraal-veneuze druk en verplaatste cardiale ictus). De diagnose van hartfalen is vaak moeilijk aangezien de symptomen niet specifiek zijn. De meeste symptomen, die veroorzaakt worden door water en zoutretentie, lossen op met diuretica en zullen dan ook afwezig zijn bij patiënten behandeld met deze medicatie. Een waaier van oorzaken kan aan de basis liggen van hartfalen en het is belangrijk deze te onderkennen.

De beschrijving van HF gebeurt vaak via linker ventrikel ejection fractie (LVEF). Algemeen wordt aangenomen dat een normale LVEF >50% is. Hartfalen wordt in een aantal studies ingedeeld in HF met verminderde (reduced) ejection fractie (meestal ≤35%, HF-REF) en HF met bewaarde (preserved) ejection fractie (HF-PEF). Tot deze laatste groep behoren patiënten met een EF >40-45%, dus een quasi normale systolische functie. Meestal gaat het om patiënten met diastolisch hartfalen. Patiënten met HF-PEF hebben een betere prognose dan patiënten met HF-REF. Cardiale remodeling verwijst naar structuurveranderingen van de ventrikel. De histologische basis is een combinatie van myocythypertrofie, apoptose, myofibroblastproliferatie en interstitiële fibrose.

Acuut vs chronisch

Patiënten die lijden aan hartfalen en waarbij de symptomen en klinisch onderzoek minstens een maand stabiel zijn, hebben volgens de richtlijnen chronisch HF. Wanneer een patiënt plots deterioreert, wordt dit een acute decompensatie van chronisch HF genoemd. Een niet gekende patiënt kan zich ook acuut presenteren met hartfalenkliniek. Belangrijk is wel dat deze definities zeer dynamisch zijn en dat een patiënt de verschillende stadia kan doorlopen.

Medicatie

Bij onbehandelde patiënten zal men progressief een verslechtering zien van linker ventrikel functie door activatie van het sympatisch zenuwstelsel en het renin-angiotensine –aldosterone systeem (RAAS). Medicatie in HF zal vooral op deze twee laatste inwerken. Samengevat zijn bij HF-REF drie neurohumorale antagonisten fundamenteel: een ACE (angiotensin-converting enzyme) inhibitor of een ARB (angiotensine receptor blokker), een beta-blokker en een MRA (mineralocorticoid/aldosterone receptor antagonist). Opstarten van deze medicatie moet bij elke patiënt met HF-REF zeker in overweging genomen worden. Vaak worden deze gebruikt in combinatie met een diureticum om symptomen van congestie te verhelpen.

Huidige praktijk

Diagnostische tests bij HF krijgen de evidentie level 'C' (expert opinion, kleine, retrospectieve studies) in de ESC guidelines. De belangrijkste zijn echocardiogram en electrocardiogram (ECG). Bij de meeste patiënten zal met deze twee onderzoeken reeds een diagnose en behandelingsplan bepaald worden. Enkel bij een onduidelijke diagnose of bij beperkte beschikbaarheid van echocardiogram zal men verder testen en NP's bepalen. Wanneer BNP en/of NT-proBNP laag zijn in de acute fase (<100 pg/ml; <300 pg/ml), is het onwaarschijnlijk dat hartfalen een rol speelt in de klinische presentatie. Deze 'rule-out' waarde kan hartfalen schrappen in de differentiële diagnose [6]. Steeds zal ook een routine laboratoriumanalyse gebeuren (elektrolyten, nierfunctie, leverenzymen, hemoglobine, TSH, glucose...) om bijkomende verergerende factoren of differentiële diagnoses te ondersteunen.

BNP en NT-proBNP zijn onder de cardiale biomerkers de gouden standaard voor hartfalen. In de richtlijnen van de American Heart Association (AHA, [1]) geldt voor gehospitaliseerde patiënten met ADHF dat BNP en NT-proBNP nuttig zijn bij het vaststellen van de diagnose en prognose van acuut hartfalen (class I recommendation, level of evidence A, zie tabel 2). Echter, het nut van BNP en NT-proBNP voor therapie titratie bij acuut hartfalen is niet goed aangetoond (class IIb recommendation, level of evidence C, zie tabel 2). Verder moet steeds rekening gehouden worden met niet-cardiale oorzaken van BNP en NT-proBNP veranderingen met als belangrijkste oorzaak nierfalen. Ze worden ook beïnvloed door leeftijd en BMI. Bij patiënten met ADHF geven troponines, merkers van myocardschade, bijkomende informatie naar prognose. Gestegen waarden zijn gecorreleerd met slechtere klinische outcome en mortaliteit (class I recommendation, level of evidence A, zie tabel 2).

De hiervoor genoemde zaken (NYHA, NP, echocardiogram, ECG,...) geven geen volledig inzicht in het risico en de prognose van de individuele patiënt met HF. In dit opzicht gaat men steeds meer op zoek naar nieuwe middelen voor het evalueren van hartfalen. Eén van die nieuwe middelen zijn biomerkers. Zoals reeds vermeld geven deze verschillende pathobiologische processen weer [4] en kunnen ze zo een meerwaarde betekenen voor een verfijnde risicostratificatie. ST2 is in deze context een veelbelovende biomarker.

2) Wat is ST2?

Biologie van ST2

ST2 staat voor 'Suppression of Tumorigenicity 2' en werd voor het eerst beschreven in 1989 [12]. Pas in 2002 werd door Weinberg et al [13] gerapporteerd dat ST2 door cardiale cellen tot expressie wordt gebracht in antwoord op myocardiale stress. In 2005 werd het ligand, IL-33, van ST2 beschreven in de context van immuunregulatie en inflammatie [14].

ST2 is lid van de interleukine (IL) receptor superfamilie en komt voor in 2 isovormen: een oplosbare vorm of 'soluble' ST2 (sST2) en een transmembranaire receptor (ST2L). De ligand van de transmembranaire receptor is IL-33. Deze komt vrij bij mechanische uitrekking van het hart. Bij binding van IL-33 aan ST2L wordt een signaaltransductie cascade in gang gezet die zorgt voor anti-fibrotische, anti-hypertrofe en anti-apoptotische effecten. Echter, sST2 vangt IL-33 weg en verhindert deze cardioprotectieve effecten [7]. Knock-out van het ST2-gen leidt tot een fenotype gelijkend op dat in BNP knock-out modellen, met ernstige myocythypertrofie en interstiële cardiale fibrose [15]. Informatie aangaande de interne controle van de differentiële transcriptie/splicing van sST2 en ST2L moet verder uitgeklaard worden [7]. IL-33 zou de mRNA transcriptie van ST2L en sST2 beïnvloeden door de expressie van de eerste te promoten en de expressie van de laatste te reduceren. Naast productie van sST2 door cardiomyocyten en cardiale fibroblasten zijn er ook reeds extracardiale bronnen beschreven (bv. endotheelcellen). De rol hiervan is niet duidelijk [8]. Zoals reeds aangehaald, is het IL-33/ST2-systeem ook geassocieerd met inflammatoire en immunologische processen. Dit werd reeds aangetoond in ziekten met een dominante T-helper cel type 2 antwoord: asthma, pulmonaire fibrose, reumatoïde artritis, sepsis, trauma, neoplasie, ulceratieve colitis, ... [14]. Het merendeel van wat nu gekend is over deze biomarker komt voort uit deze studies, nog vooraleer een cardiovasculaire rol omschreven was. We kunnen besluiten dat de ST2-concentratie mechanische rekking op het hart en pro-inflammatoire activiteit integreert [16].

Wanneer over ST2 gesproken wordt in het vervolg van deze CAT wordt 'soluble' ST2 bedoeld.

Analyse van ST2

In de meeste instellingen, waar ST2 aangeboden wordt, wordt de PRESAGE ST2 ELISA van Critical diagnostics® gebruikt. Daar deze methode arbeidsintensief is, is dit niet ideaal in de dagelijkse routine. Om deze reden werd door Critical diagnostics® een kwantitatieve, laterale flow immunoassay ontwikkeld voor de analyse van ST2 in humaan plasma: de ASPECT PLUS ST2 test (zie ook verder in eigen studie opzet). De ASPECT PLUS ST2 test cassette gebruikt muis monoclonale antilichamen tegen humaan ST2, geit

polyclonale antilichamen tegen muis antilichamen en een fluorescerende kleurstof. Het fluorescent signaal wordt gemeten door de ASPECT 'reader' en kwantitatief weergegeven in ng/ml. Het uitvoeren van de analyse wordt uitvoerig uitgelegd in de gebruiksaanwijzing [45]. Kort samengevat wordt de cassette eerst 15 minuten op kamertemperatuur gebracht, waarna de verpakking wordt verwijderd. 35 µl EDTA-plasma dient in de 'sample well' gepipetteerd te worden, waarna 2 druppels buffer worden toegevoegd na 60 seconden. De cassette wordt in de ASPECT Reader geladen en na 20 minuten verschijnt het resultaat op het scherm. ST2 plasmaconcentraties kleiner dan 12.5 ng/mL of groter dan 250 ng/ml worden gerapporteerd als <12.5 ng/ml en >250 ng/mL. Volgens de gebruiksaanwijzing is de 'limit of quantification' 12,5 ng/ml. Als cut-off waarde wordt >35 ng/ml gehanteerd [9]. In ADHF kunnen deze waarden gemiddeld hoger liggen bij presentatie op spoed [17, 18].

In een studie van Dieplinger et al [19] werd de analytische performantie en een methodevergelijking met de ASPECT PLUS ST2 uitgevoerd. Op gemiddelde waarden van 20.8; 65.6 en 131.8 ng/ml werden respectievelijke totale variatiecoëfficiënten (CV) van 17; 10.1 en 10.2 % gezien. Deze CV's zijn aanvaardbaar voor een point-of-care test, maar zijn minder goed dan degene gezien met de Presage ST2 assay [20]. Bovendien ligt de kwantificatielimiet hoog, wat de ASPECT PLUS methode minder geschikt maakt voor risicostratificatie in een gezonde populatie. Een voordeel van de ASPECT PLUS test is de lagere 'hands on time' en de snelle TAT wat onmiddellijke metingen mogelijk maakt (niet in batch). Voor de vergelijking van ST2-concentraties, bekomen met de PRESAGE ST2 (variabel x) en de ASPECT-PLUS ST2 (variabel y) methode in 146 patiënten met dyspnoe, werd volgende Passing en Bablok regressievergelijking berekend: $y = -16.2$ (95% CI, -23.6 to -8.8)+1.5 (95% CI, 1.37 to 1.69) x. Dit suggereert naast een aanzienlijke constante bias een fors proportioneel verschil tussen beide methoden. Echter, op de cut-off waarde van 35 ng/ml waren de waarden, bekomen met beide assays, zeer gelijkaardig. De reden voor dit verschil ligt hoogstwaarschijnlijk in het gebruik van verschillende antilichamen en reagentia in beide methoden. Een ander belangrijk aspect van de implementatie van ST2 in de klinische routine is de kostprijs. De kost voor één enkele meting is ongeveer 10 € voor de PRESAGE ST2 test en 20 € voor de ASPECT PLUS ST2 test. Er moet hierbij wel rekening gehouden worden met de reeds eerder aangehaalde verschillende 'hands on time' en TAT tussen beide methoden.

Tot nu toe is de PRESAGE ST2 assay de enige methode die goedgekeurd is door de U.S. Food and Drug Administration (FDA) en de Conformité Européenne (CE). Recent hebben de ASPECT PLUS ST2 test en de ASPECT reader het CE label gekregen, echter nog geen FDA goedkeuring.

Op dit moment wordt ST2 enkel officieel bepaald in België door het CHU (Centre Hospitalier Universitaire) in Luik.

3) Wat is de meerwaarde van ST2 in de huidige aanpak van acuut gedecompenseerd hartfalen?

Diagnose ADHF

De diagnose van een acute decompensatie van HF is zeer belangrijk. Deze patiënten zijn at risk voor herhaalde hospitalisaties, progressieve myocardremodeling en dood [9].

In de PRIDE (Pro-Brain-Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department, [17]) studie werden 593 patiënten met dyspnoe op de dienst spoedgevallen geïnccludeerd. ST2 werd bepaald op bloedstalen afgenomen op moment van presentatie. ST2-concentraties lagen significant hoger bij patiënten met de diagnose van acuut hartfalen en binnen deze groep hadden patiënten met verminderde linkerventrielfunctie hogere waarden. Voor de diagnose van hartfalen werd aangetoond dat NT-proBNP superieur was ten opzichte van ST2 door een gebrek aan specificiteit van deze laatste [17, 19]. Deze mindere performantie gold zowel voor de PRESAGE ST2 als voor de ASPECT PLUS methode [19]. In tegenstelling tot NT-proBNP zijn ST2-waarden niet gerelateerd aan leeftijd, geslacht, BMI en nierfunctie [13, 21, 22, 23].

Prognose ADHF

In de ESC guidelines wordt een tabel weergegeven [44] met een hele reeks prognostische variabelen. ST2 wordt hier ingedeeld bij 'neurohormonen, cytokines en gerelateerde factoren'. In de guideline [2] zelf worden de belangrijkste aangehaald: leeftijd, etiologie, NYHA klasse, ejectiefractie, belangrijke comorbiditeiten (nierproblemen, diabetes, anemie en hyperuricemie) en NP-concentratie.

In de AHA guidelines [1] wordt vermeld dat biomerkers voor myocardfibrose, ST2 en galectine 3, niet alleen patiënten identificeren die at risk zijn voor hospitalisatie en dood. Ze hebben ook een meerwaarde boven de NP's wat betreft inschatten van prognose voor patiënten met ADHF (class IIb recommendation, level of evidence A, zie tabel 2)

Het meest frappante resultaat in de PRIDE studie [17] was de relatie tussen ST2 en mortaliteit na 1 jaar. ST2 was een minstens even krachtige voorspeller als NT-proBNP en was additief aan deze merker. Bovendien was er een duidelijke dosisafhankelijkheid. Hoe hoger de ST2 concentratie, hoe hoger het risico op mortaliteit. De hoogste mortaliteit na 1 jaar werd gezien in de groep van patiënten met zowel een verhoogd NT-proBNP als ST2 (zie figuur 1). Ook in de groep van patiënten zonder HF had ST2 prognostische waarde (sepsis, trauma, neoplasie en longziekten). In andere studies werd dit prognostisch vermogen bevestigd [24-27]. ST2 voorspelde mortaliteit even goed als de NP's en beter dan hsCRP [24]. Het voorspellende vermogen voor mortaliteit gold voor zowel patiënten met HF-REF als HF-PEF [24, 28, 29]. Manzano-Fernandez et al [29] zag zelfs een betere voorspellende waarde van ST2 bij HF-PEF ten opzichte van NP's. Bovendien zag men bij patiënten met laag NP en hoog ST2 een mortaliteit die overeenkwam met de hoog-risico groep [24]. Net zoals in de PRIDE studie zag men het hoogste risico op 1-jaar mortaliteit (>40%) bij patiënten met zowel een gestegen NT-proBNP als ST2. Bij patiënten met dyspnoe met of zonder ADHF was ST2 gecorreleerd met structurele en functionele cardiale afwijkingen op echocardiografie en een meer gedecompenseerd hemodynamisch profiel [30]. Pascual-Figal et al [31] toonde aan dat een betere risicofactorenstratificatie bij ADHF patiënten bekomen werd bij combinatie van ST2 (remodeling) met hsTnT (myocardnecrose) en NT-proBNP (cardiale rekking). Gruson et al [32] vergeleek ST2 met 2 andere biomerkers, FGF-23 en galectine-3, en zag dat de prognostische waarde afhankelijk was van de eGFR (estimated glomerular filtration rate). Zo scoorde ST2 het best bij patiënten met lage eGFR. In een studie van Lupon et al [33] was ST2 concentratie geassocieerd met linkerventrikel reverse remodeling (R2). Dit is de afname van LV remodeling door afname van de stress en rekking op het hart. Hun data suggereerde dat ST2>48 ng/ml samengaat met een verminderde kans op R2 tijdens follow-up. Ze ontwierpen een score, de 'ST2-R2 score' die samen met 5 andere conventionele parameters de kans op R2 voorspelt bij patiënten met HF-REF. Bij vergelijken van de PRESAGE ST2 en de ASPECT PLUS ST2 methode werd geen klinisch relevant verschil gezien in prognostische performantie. Zeer gelijkaardige resultaten werden bekomen in het evalueren van 1-jaars mortaliteit van 147 patiënten met dyspnoe (zie figuur 2, [19]). Niet in alle studies werd het additieve effect van ST2 als prognostische variabele boven NP's bevestigd. Tang et al [46] toonde aan dat ST2 de prognose naar klinische outcome niet verbeterde boven een standaard risicomodel met NT-proBNP bij patiënten met ADHF.

In de FINRISK97 studie [34] besloot men dat ST2 de voorspelling voor mortaliteit of het ontwikkelen van HF niet verbeterde boven NP's en conventionele risicofactoren in een gezonde populatie. Dit is in tegenstelling tot de "Framingham Heart" studie [21] en de "Dallas Heart" studie [22]. In deze studies was ST2 geassocieerd met HF [21] en zowel cardiovasculaire als 'all-cause' mortaliteit [21, 22] in een laag-risico populatie. De populatie in de Framingham heart studie was wel gemiddeld ouder dan in de FINRISK97 studie. We kunnen besluiten dat de rol van ST2 bij primaire preventie van cardiovasculaire ziekten omstreden is.

Seriële metingen

De rol van NP's in het opvolgen van behandeling is beperkt en nog niet goed uitgebouwd. Zowel in de AHA [1] als de ESC guidelines [2] zijn NP's nog niet goed bevonden voor opvolging van therapie bij ADHF. Dit komt door inconsistente resultaten van verscheidene randomized controlled trials (RCT) met verschillen in studiepopulatie. Enkel bij chronisch HF werd aangetoond dat BNP-geleide therapie mortaliteit doet afnemen in vergelijking met standaardtherapie [10, 11]. Daarenboven is de intra-individuele biologische variabiliteit

(CVi) van NP's hoog (BNP: 50%, NT-pr-BNP: 33%; [35]) wat maakt dat door een 'reference change value (RCV)' van ongeveer 100% hun concentratie al moet verdubbelen of halveren vooraleer er van een significante stijging of daling kan gesproken worden. ST2 heeft een relatief lage CVi (10,5-11%; [36, 37]) en RCV (30%). Een waargenomen verandering tussen twee metingen zal daardoor sneller significant zijn. De lage 'index of individuality (II)' van 0.25 suggereert dat een cut-off waarde minder nuttig is dan seriële metingen binnen eenzelfde patiënt [38].

Een baseline waarde van ST2 heeft duidelijk aangetoonde prognostische waarde [17, 24, 28, 29]. Echter, door verschillende studies [16, 39, 40] werd reeds aangetoond dat seriële metingen extra prognostische informatie opleveren. Boisot et al [39] toonde aan dat het al dan niet halen van 15,5% daling tussen opname en dag 4 van hospitalisatie discrimineerde tussen patiënten at risk voor mortaliteit na 90 dagen. Het is opmerkelijk dat hun relatieve verandering (15,5%) nog binnen de RCV van 30% ligt. Interessant genoeg zagen zij voor de ST2 baselineconcentratie geen significant prognostische waarde. Dit in tegenstelling tot Manzano-Fernandez et al [40]. In hun studie hadden relatieve en absolute veranderingen een lagere prognostische accuraatheid dan zowel baseline als follow-up ST2 waarde (na 4 dagen) voor het voorspellen van mortaliteit na 2 jaar. We moeten hier wel wijzen op het feit dat een verschillend eindpunt, namelijk korte-en lange termijn mortaliteit, wordt vergeleken. In een artikel van Breidthardt et al [16] deelde men de ADHF patiënten in in responders (>25% daling na 48 uur) en non-responders (<25% daling na 48 uur). Er werd een significant verschil geobserveerd tussen beide groepen in mortaliteit na 1 jaar. Bovenstaande resultaten suggereren een mogelijke rol van ST2 bij monitoring van hartfalen. In het 'ST2 consensus panel' [9] wordt aangeraden naast een baseline waarde ook een analyse te doen van ST2 bij ontslagklare, behandelde patiënten.

Therapie

In tegenstelling tot chronisch hartfalen, is er voor acuut hartfalen geen evidentie van verbeterde outcome van de medicamenteuze therapie toegediend bij opname, tijdens opname en bij ontslag. In sommige studies was de toediening van diuretica bij ontslag zelfs geassocieerd met mortaliteit [41]. In het artikel van Breidthardt et al [16] werd retrospectief gekeken naar de ontslagmedicatie, de ST2 waarde (bij opname en na 48 uur) en naar de mortaliteit na 1 jaar. Therapie met een beta blokker en RAAS blokkade waren duidelijk geassocieerd met overleving na 1 jaar, diuretica niet in de volledige studiepopulatie. Het gunstige effect van RAAS blokkade was onafhankelijk van ST2-verandering na 48 uur. Beta blokkade en diuretica waren enkel voordelig bij non-responders. Dit was echter een observationele studie. Er is nood aan bijkomende studies voor het aantonen van verbeterde outcome en de rol van ST2 hierin. In onderzoek bij ambulante patiënten (chronisch HF) werd reeds gesuggereerd dat behandeling met mineralocorticoïd receptor antagonist [42] en angiotensine 2 receptor antagonist [43] ventriculaire remodeling vermindert en vooral bij patiënten met verhoogd ST2. Een mooi toekomstperspectief is dat de ST2-waarde patiënten identificeert die baat hebben bij associëren of optitreren van bijvoorbeeld een beta blokker. In een ouder wordende populatie, waar polyfarmacie geen uitzondering is, is het daarentegen ook nuttig patiënten te identificeren die geen baat hebben bij uitbreiding van therapie.

4) Eigen studie opzet?

In AZ Sint-Lucas Gent is in overleg met de dienst cardiologie een kleine studie opgezet. Het doel van deze studie is om de positieve literatuur aangaande ST2 te toetsen aan onze eigen populatie ADHF patiënten. Bij een hoge NT-proBNP waarde (>10000 pg/ml) wordt een EDTA-plasmastaal ingevroren. Nadien wordt ST2 hierop bepaald. De analyse wordt uitgevoerd met de ASPECT PLUS ST2 methode. Bij aanvang van de studie werd voor NT-proBNP een waarde van >5000 pg/ml gekozen. Echter, we ondervonden dat het merendeel van de patiënten niet door de cardiologen gezien werden. Hierdoor zijn we overgeschakeld naar >10000 pg/ml. De inclusie van patiënten verloopt daardoor wat langzamer. Metingen worden uitgevoerd bij opname, na 48 uur [16] en bij ontslag [9]. Het doel is om het prognostisch vermogen van baseline en serieel gemeten ST2 te testen. Daarenboven zal retrospectief gekeken worden naar de ontslagmedicatie. Op dit moment is het nog te vroeg uitspraken te doen over onze data naar prognose toe.

Kort samengevat is ST2 een veelbelovende merker voor risicostratificatie van ADHF-patiënten en dit aan de hand van baseline en seriële metingen. De prognostische waarde is onafhankelijk van en additief aan de natriuretische peptiden. Voor de diagnose van HF is de merker niet geschikt.

To DO/ACTIONS

- 1) Literatuur opvolgen over therapie-ST2-outcome.
- 2) Studie in AZ Sint-Lucas verder opvolgen.
- 3) Bestaande protocols/studies in andere ziekenhuizen in kaart brengen.

ATTACHMENTS

Tabel 1: Biomerkers in hartfalen. NEJM 2008 [4]

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

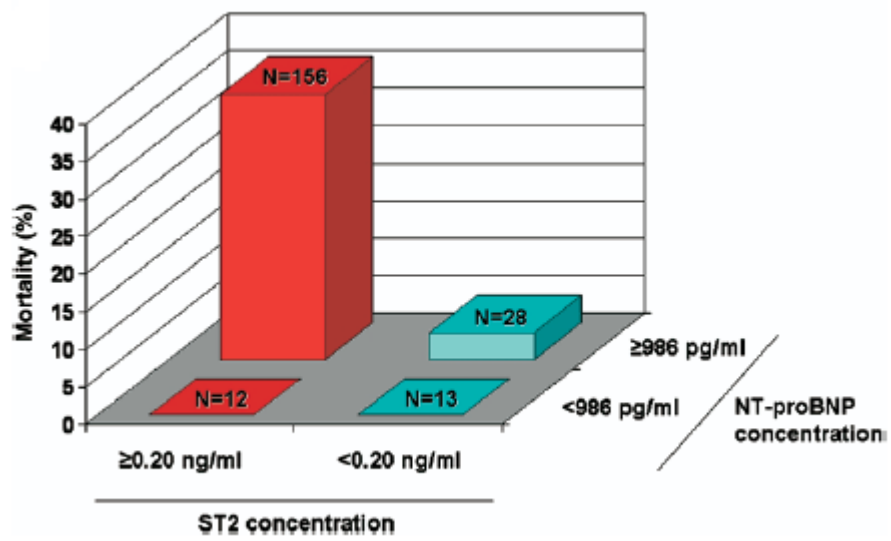
Tabel 2: Aanbevelingen voor biomerkers in hartfalen. AHA guidelines 2013 [1]

Table 9. Recommendations for Biomarkers in HF

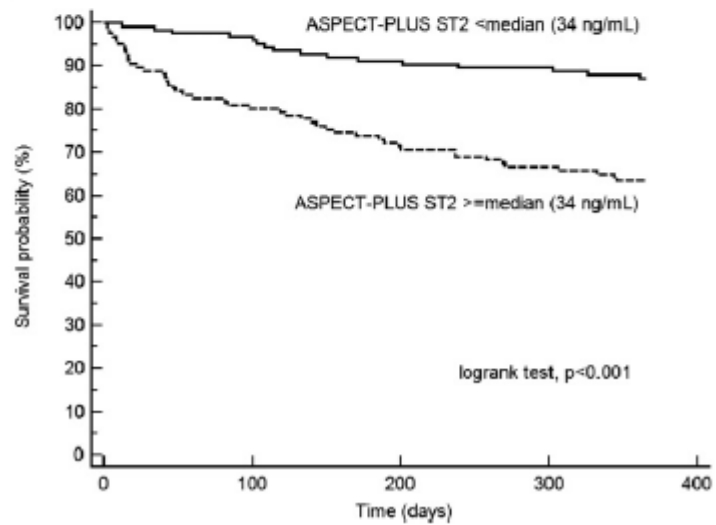
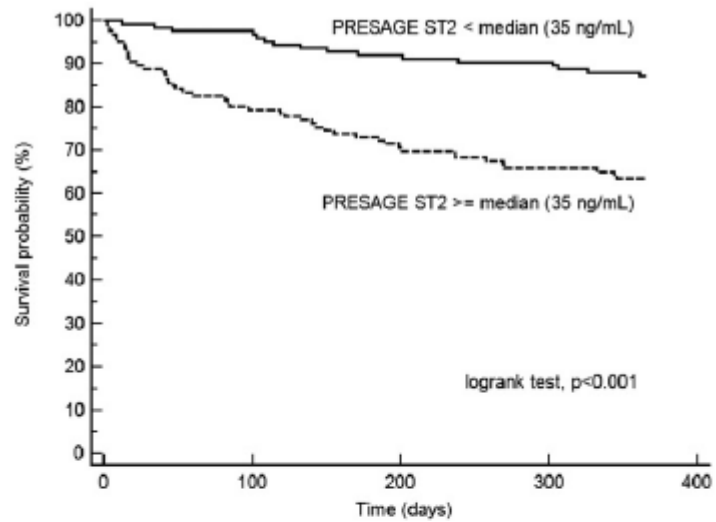
Biomarker, Application	Setting	COR	LOE	References
Natriuretic peptides				
Diagnosis or exclusion of HF	Ambulatory, Acute	I	A	212, 217–223, 245–250
Prognosis of HF	Ambulatory, Acute	I	A	222, 224–229, 248, 251–258
Achieve GDMT	Ambulatory	IIa	B	230–237
Guidance for acutely decompensated HF therapy	Acute	IIb	C	259, 260
Biomarkers of myocardial injury				
Additive risk stratification	Acute, Ambulatory	I	A	238–241, 248, 253, 256–267
Biomarkers of myocardial fibrosis				
Additive risk stratification	Ambulatory	IIb	B	242–244
	Acute	IIb	A	248, 253, 256, 258–260, 262, 264–267

COR indicates Class of Recommendation; GDMT, guideline-directed medical therapy; HF, heart failure; and LOE, Level of Evidence.

Figuur 1: Mortaliteit na 1 jaar in functie van ST2 en NT-proBNP concentraties bij patiënten met acuut hartfalen (n = 208). Januzzi et al 2007 [17].



Figuur 2: Kaplan-meier curve: overleving in 251 dyspnoe patiënten in functie van ST2 gemeten met de PRESAGE ST2 en de ASPECT PLUS ST2. Dieplinger et al 2015 [19].



Figuur 3: Kaplan-Meier curve in functie van ST2-respons en ontslagmedicatie. Breidthardt et al 2013 [16].

