D-Dimer и BNP
Какво да попитаме лабораторията и как да интерпретираме резултата?

Д-р Елена Пунчева
Клинична лаборатория, Токуда Болница

Зимно училище за специализанти по Кардиология и Кардиохирургия

19-22 март 2015г. Банско

Защо Д-Димер и BNP?

European Heart Journal (2014) **35**, 3033–3080
doi:10.1093/eurheartj/ehu283

ESC GUIDELINES

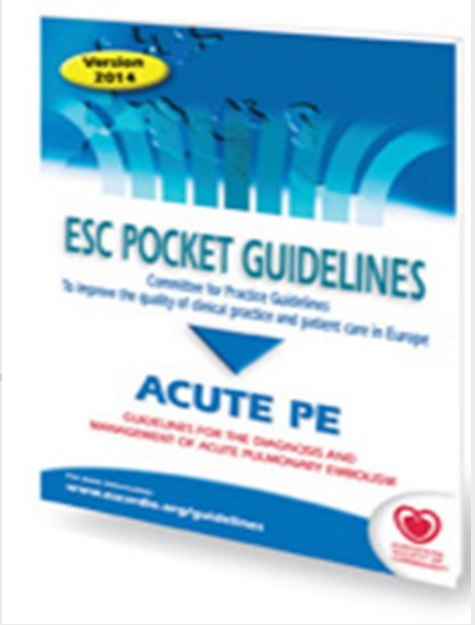
2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism

The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC)

Endorsed by the European Respiratory Society (ERS)

Authors/Task Force Members: Stavros V. Konstantinides* (Chairperson) (Germany/Greece), Adam Torbicki* (Co-chairperson) (Poland), Giancarlo Agnelli (Italy), Nicolas Danchin (France), David Fitzmaurice (UK), Nazzareno Galiè (Italy),

Нови акценти

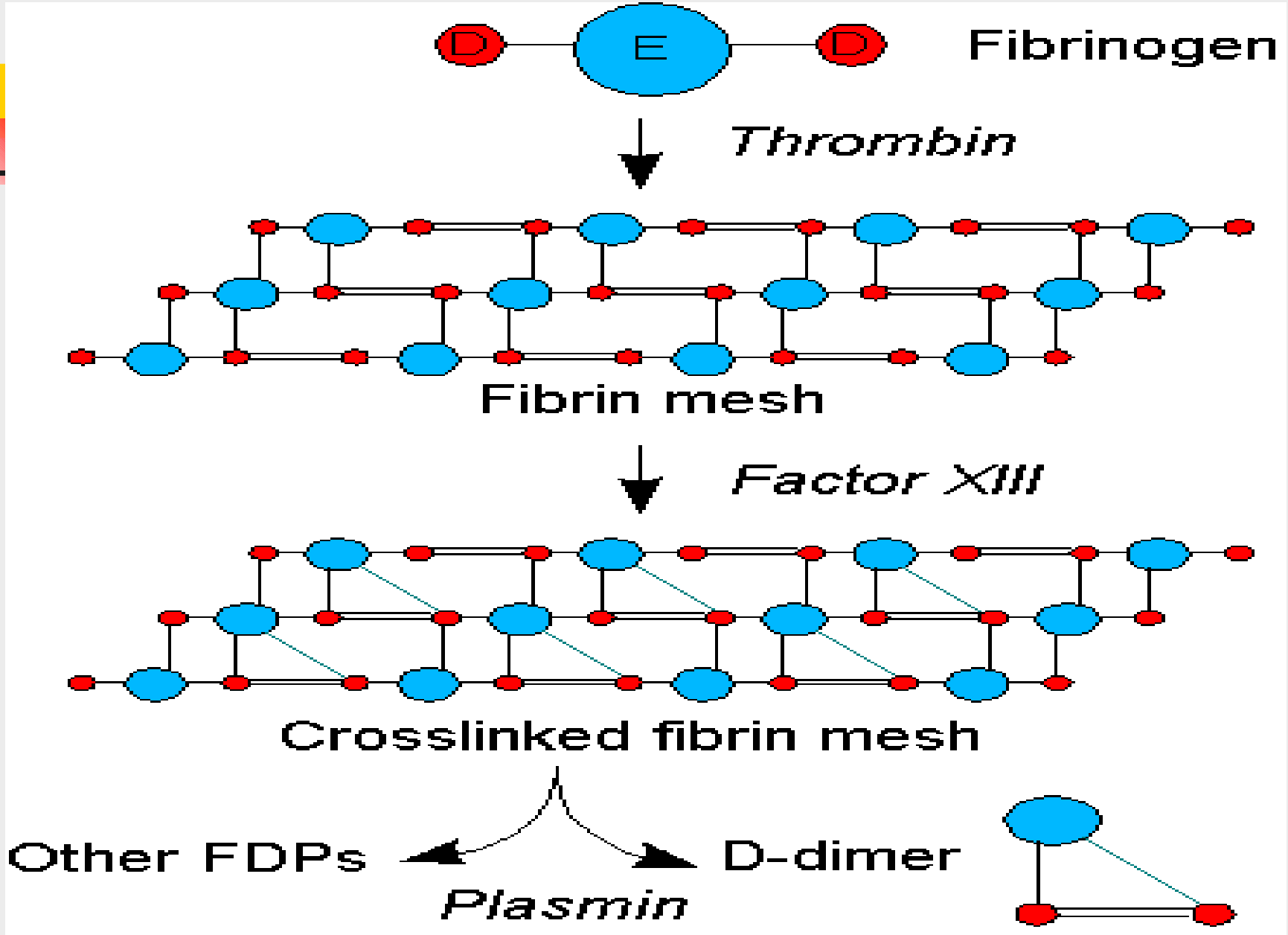


- Възраст- зависими cut-off стойности на Д-Димер
- Д-Димер – диагностична стойност при бременност или неопластично заболяване
- Прогностично значение на Д-Димер
- Натрий-уретични пептиди като предиктивни маркери

Алгоритъм за диагностика на БТЕ

Препоръки Клас I,
Ниво на доказателственост B

Какво представлява Д-ДИМЕР



Методи за изследване

- Качествени
- Полуколичествени на базата на хемоаглутинация за изследване на пълна кръв (SimpliRED®)
- Латекс-аглутинация
- Бърз ELISA метод
- Количествени автоматични методи за определяне на Д-Димери на принципа на ELISA, имунотурбидиметрия, луминесценция. При тях cut off стойността е избрана така, че негативната предсказваща стойност (NPV) да е >98% при доверителен интервал 95% и чувствителност на метода >95-97%

Методи за изследване

Високочувствителни методи:

- Чувствителност 95% - 99%
- Специфичност ~40%
- NPV за изключване на БТЕ 99-100%

Умереночувствителни методи:

- Чувствителност 85%
- Специфичност ~35%
- NPV за изключване на БТЕ 97-98%

Диагностични критерии в зависимост от вида на теста

Table 6 Validated diagnostic criteria (based on non-invasive tests) for diagnosing PE in patients without shock or hypotension according to clinical probability

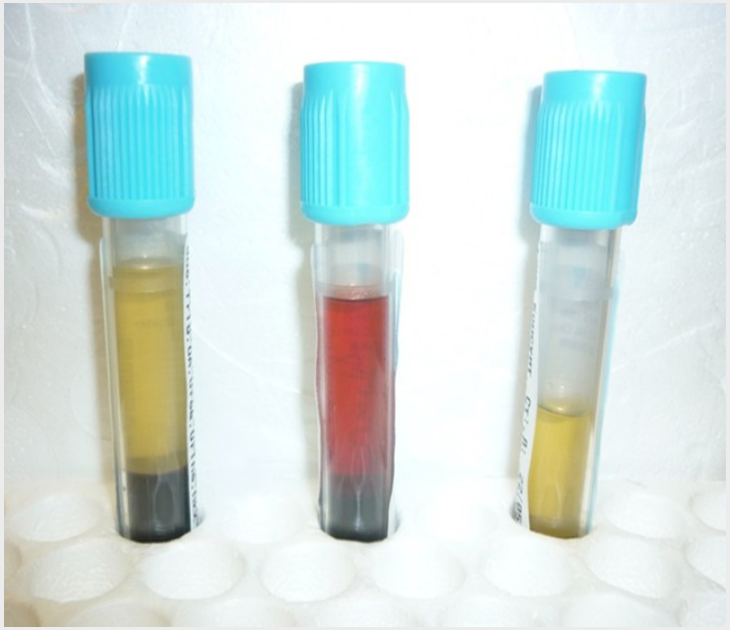
Diagnostic criterion	Clinical probability of PE				
	Low	Intermediate	High	PE unlikely	PE likely
Exclusion of PE					
D-dimer					
Negative result, highly sensitive assay	+	+	–	+	–
Negative result, moderately sensitive assay	+	±	–	+	–
Chest CT angiography					
Normal multidetector CT alone	+	+	±	+	±
V/Q scan					
Normal perfusion lung scan	+	+	+	+	+
Non-diagnostic lung scan[a] and negative proximal CUS	+	±	–	+	–
Confirmation of PE					
Chest CT angiogram showing at least segmental PE	+	+	+	+	+

European Heart Journal (2014) **35**, 3033–3080

Материал за изследване

Бедна на тромбоцити плазма

- Стабилност до 4 часа на стайна t°C
- Критерии за отхвърляне на пробата:
  - **Наличие на съсирек**
  - Недостатъчно количество
  - Хемолиза ↗
  - Липемия ↘
  - Иктер ↘
  - Ревматоиден фактор ↗



- Серум (необходимо е дефибриниране с възможност за грешка)
- Пълна кръв

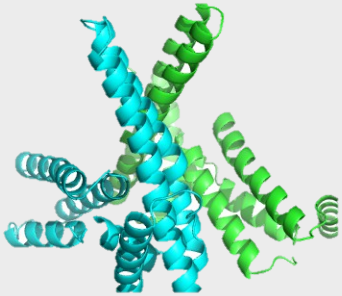
МЕРНИ ЕДИНИЦИ и избор на CUT OFF стойности

- Поради хетерогенност на фибриновите фрагменти **трудна стандартизация на методите**

- Необходимо е да се вземе под внимание дали тестът измерва **количеството на фибрин-еквиваленти единици** (FEU – 340kDa) или **Д-Димер еквивалентни единици** (D-DU – 185kDa), както и мерните единици:

mg/L= µg/ml

cut off = 0.5



µg/l= ng/ml

cut off= 500

ADJUST-PE клинично изпитване

- 3346 пациента, 19 центъра в Белгия, Франция, Холандия, Швейцария
- Д-Димер – възрастово адаптиран при пациенти над 50 години по формула
- mg/l =µg/ml годините x 0.010

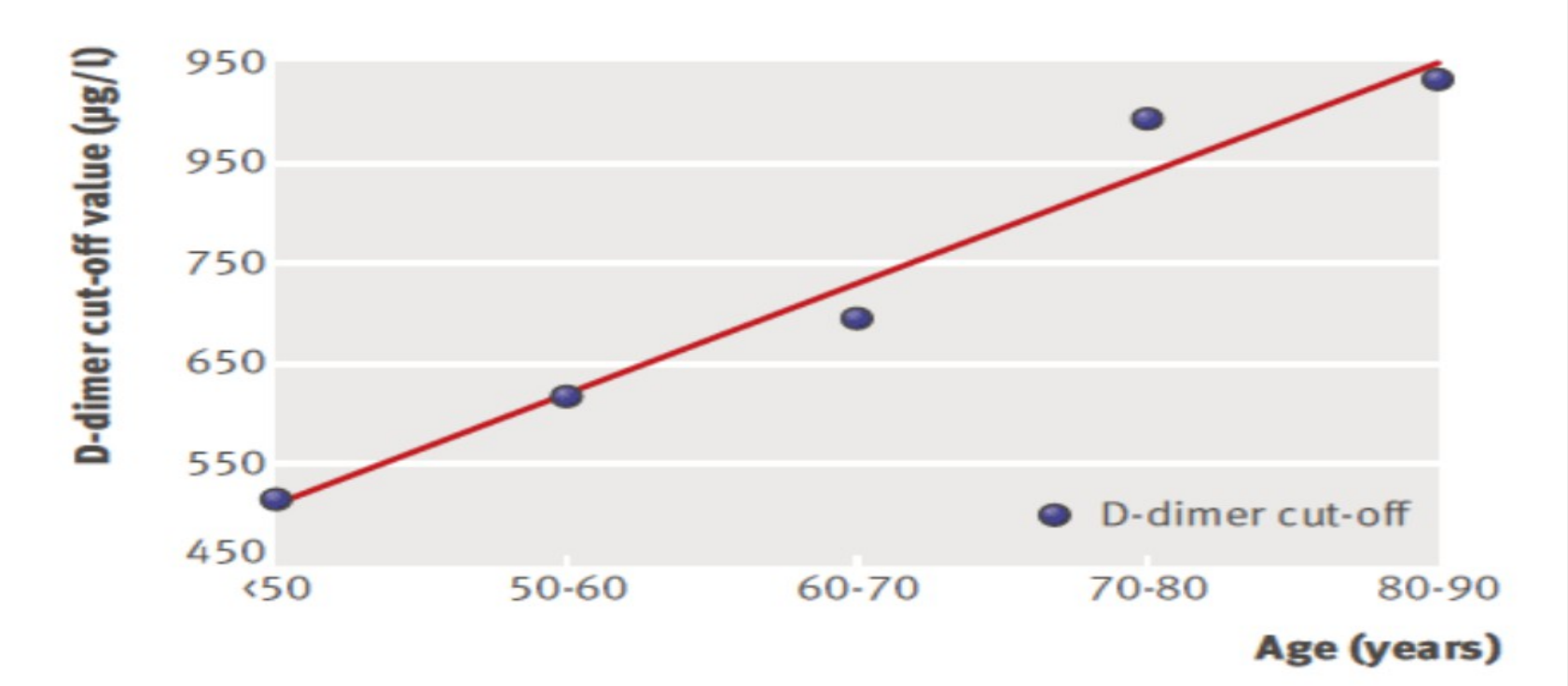
  пример: 80 x 0.010 = 0.8
- µg/l=ng/ml годините x 10

  пример: 72 x 10 =720

Righini M et al. JAMA 2014 Mar 19; 311(11):1117-24.

Възраст-зависими cut-off стойности над 50г

Повишава специфичността (34 на 46%) и подобрява NPV при запазена диагностична чувствителност (над 97%)



Кога не е препоръчително да се използва Д-Димер?

- Антикоагулантна терапия с давност над 24 часа
- Анамнеза за фибринолитична терапия в предходните 7 дни
- Травма или хирургична интервенция в предходните 4 седмици
- Дисеминирано онкологично заболяване
- Аортна аневризма, дисекация на аортата, ОМИ
- Сепсис или тежка инфекция
- Чернодробна цироза
- Бременност или ранен постродилен период

Д-Димер при бременност

- По време на бременността - **хиперкоагулабилитет** (5 до 10 пъти по-висок риск от ДВТ)
- II триместър > 50% от бременните с Д-Димер > 0.5 mg/l
- III триместър > 90% от бременните с Д-Димер > 0.5 mg/l
- Нормализира се до 6 седмици след раждането
- Избор на cut off стойности
  - I триместър 0.7 mg/l
  - II триместър 1.0 mg/l
  - III триместър 1.4 mg/l

Според различни източници различни cut off стойности!

Д-Димер при онкологични заболявания

- Неспецифично покачване на Д-Димер
- 4 пъти по-висок риск от БТЕ
- Най-често: бял дроб, дебело черво, простата
- Най-висок риск: миелом, мозъчен тумор, панкреас
- Висок риск: метастази, химиотерапия,постоперативно
- Cut off стойности: 0.5 mg/l 500 µg/l или възраст-зависими
- Прогноза за ранна смъртност 3 пъти по-висок риск
- Висок риск от кървене по време на антикоагулантна терапия
- 10% от пациентите с непровокирана БТЕ развиват неопластично заболяване в следващите 5-10 години

Прогнозата при БТЕ

Клинични параметри

- PESI (pulmonary embolism severity index): пациентите се разделят на пет класа от I до V според вероятността за риск от скорошна смъртност
- sPESI (simplified pulmonary embolism severity index) : нисък и висок риск от скорошна смъртност

Д-Димер за прогноза при БТЕ

- При негативен Д-Димер, определен с високочувствителен метод, при пациенти без терапия, 3-месечната прогноза за тромбоемболичен рецидив е <1%
- Негативен Д-Димер, 1 месец след спиране на орална антикоагулантна терапия, се свързва с нисък риск от рецидив
- Д-Димер<1.5 mg/l или 1500 µg/l има 99% NPV за предсказване на 3-месечна смъртност

Лабораторни маркери за предсказване на риск от ранна смъртност при остра БТЕ

Лабораторни биомаркери за :

- Сърдечна недостатъчност, предизвикана от дисфункция на дясна камера

- **BNP**: чувствителност 85%; специфичност 56%; NPV 98%
- **NT-proBNP**: чувствителност 86%; специфичност 50% ; NPV 99%

- Миокардна увреда

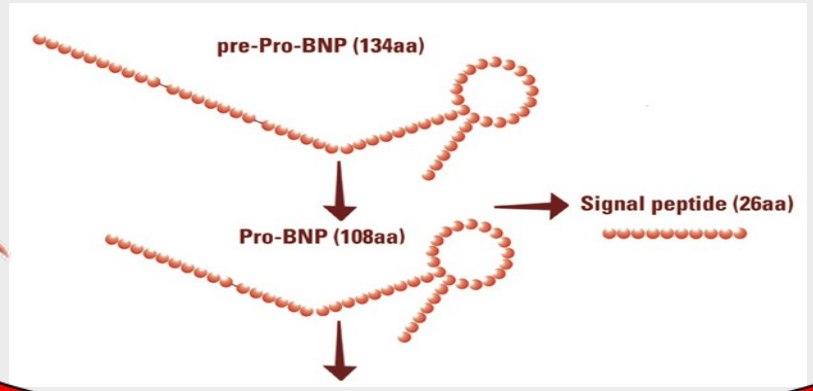
- **Тропонин I** ; T
- **hs Troponin**: чувствителност 87%; специфичност 42% ; NPV 98%
- **H-FABP** (heart-type fatty acid-binding protein /Сърдечен-белтък, свързващ мастни киселини): чувствителност 89%; специфичност 82% ; NPV 99%

ЕФЕКТИ НА НАТРИЙ-УРЕТИЧНИТЕ ПЕПТИДИ

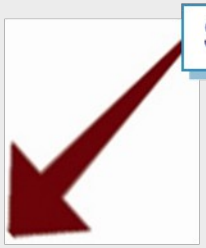
- ендокринната функция на сърцето (група пептиди)
- антагонисти на ренин – ангиотензин – алдостероновата система (RAAS)
- усилват натрий-урезата и потискат секрецията на алдостерон (регулацията на течностите, натриевия баланс и кръвното налягане)
- гладкомускулна съдова релаксация, вазодилатация, цитопротективен ефект
- като цяло потискат симпатикусовата активност, инхибират жаждата и апетита за прием на сол

СИНТЕЗ И СЕКРЕЦИЯ на BNP и NT-proBNP

Кардиомиоцити



Кръв



Serum endopeptidase

NT-proBNP

Biologically inactive
Renally excreted
Halflife time: 60-120 min

Biologically active
Cleared by endopeptidase
Halflife time: 20 min

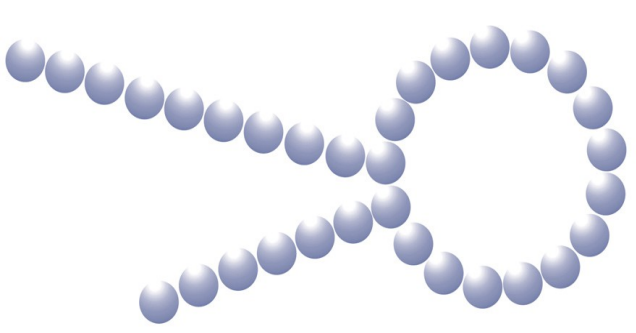
BNP и NT-proBNP

Увеличен при:

- Напреднала възраст
- Жени
- Бъбречна недостатъчност
- Щитовидна дисфункция
- Предсърдно мъждене
- Сърдечна хирургия
- Анемия
- Белодробна хипертония
- БТЕ
- Митрална регургитация
- Деснокамерна недостатъчност
- Генетично предразположение
- Терапия с бета-блокер
- Анти-андрогенна терапия

Намален при:

- Затлъстяване
- Терапия с диуретици
- Терапия с RAAS



Кой тест да изберем?

NT-proBNP? BNP?

BNP и NT-proBNP

- Добри диагностични и прогностични маркери при СН
- Стойностите не са взаимнозаменими и съпоставими
- И двата маркера са показани за скрининг на дисфункция на лява камера преди ехокардиография (POCT; cost effectiveness ~25%)
- NT-proBNP се влияе от бъбречна недостатъчност: повишава се при намалена eGFR<60ml/min/1.73^2
- BNP по-бързо се променя в хода на терапията поради по-къс полуживот

ИНДИКАЦИИ ЗА ИЗСЛЕДВАНЕ
(BNP/NT-proBNP : основен показател отразяващ левокамерна дисфункция)

Диагностика и оценка тежестта на СН (Класификация на NYHA)

Мониторинг на терапията Оценка на успеха от лечението

Скрининг на високорискови пациенти

Управление на пациенти с остра диспнея

Стратификация на риска при пациенти с ОКС

Аналитични изисквания

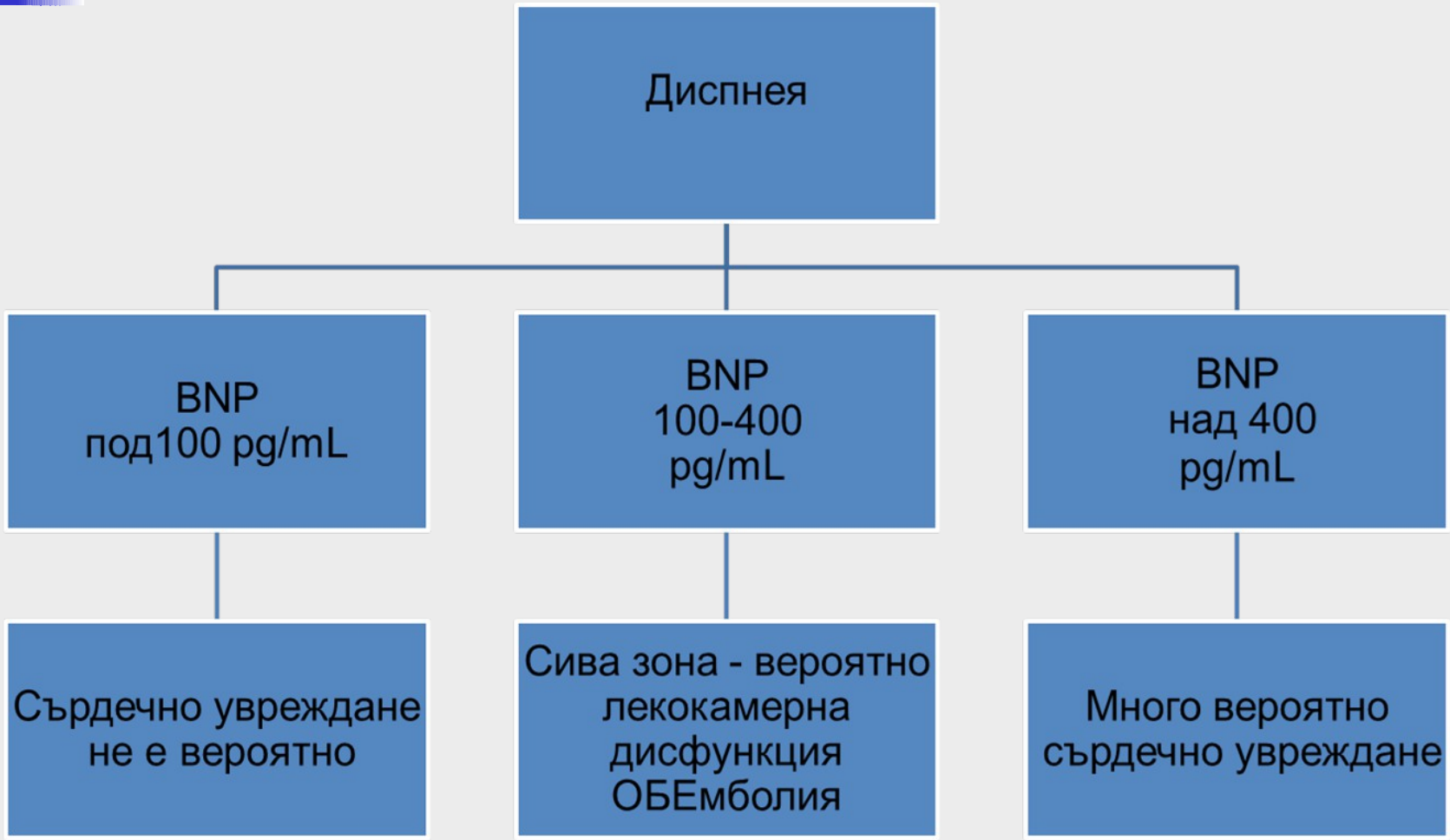
BNP

- Материал за изследване: ЕДТА плазма в пластмасови епруветки
- Стабилност 4 часа на стайна температура
- Методи за изследване
  - POCT
  - Автоматични имунологични методи
- Cut off: зависими от метод, пол, възраст

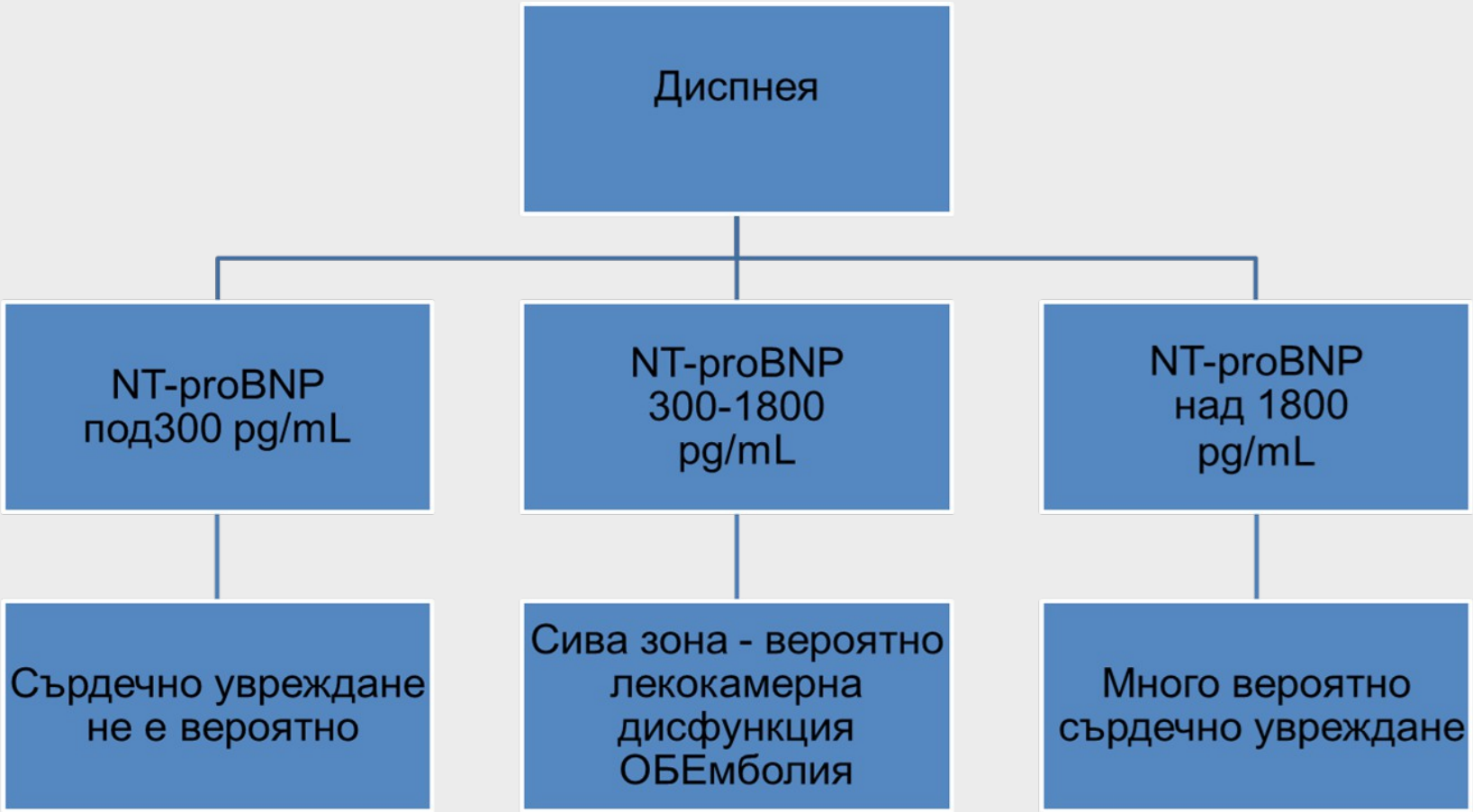
NT-proBNP

- Материал за изследване: плазма (ЕДТА,литий хепарин) и серум
- Стабилност 3 дни на стайна температура
- Методи за изследване
  - POCT
  - Автоматични имунологични методи
- Cut off: зависими от метод, пол, възраст

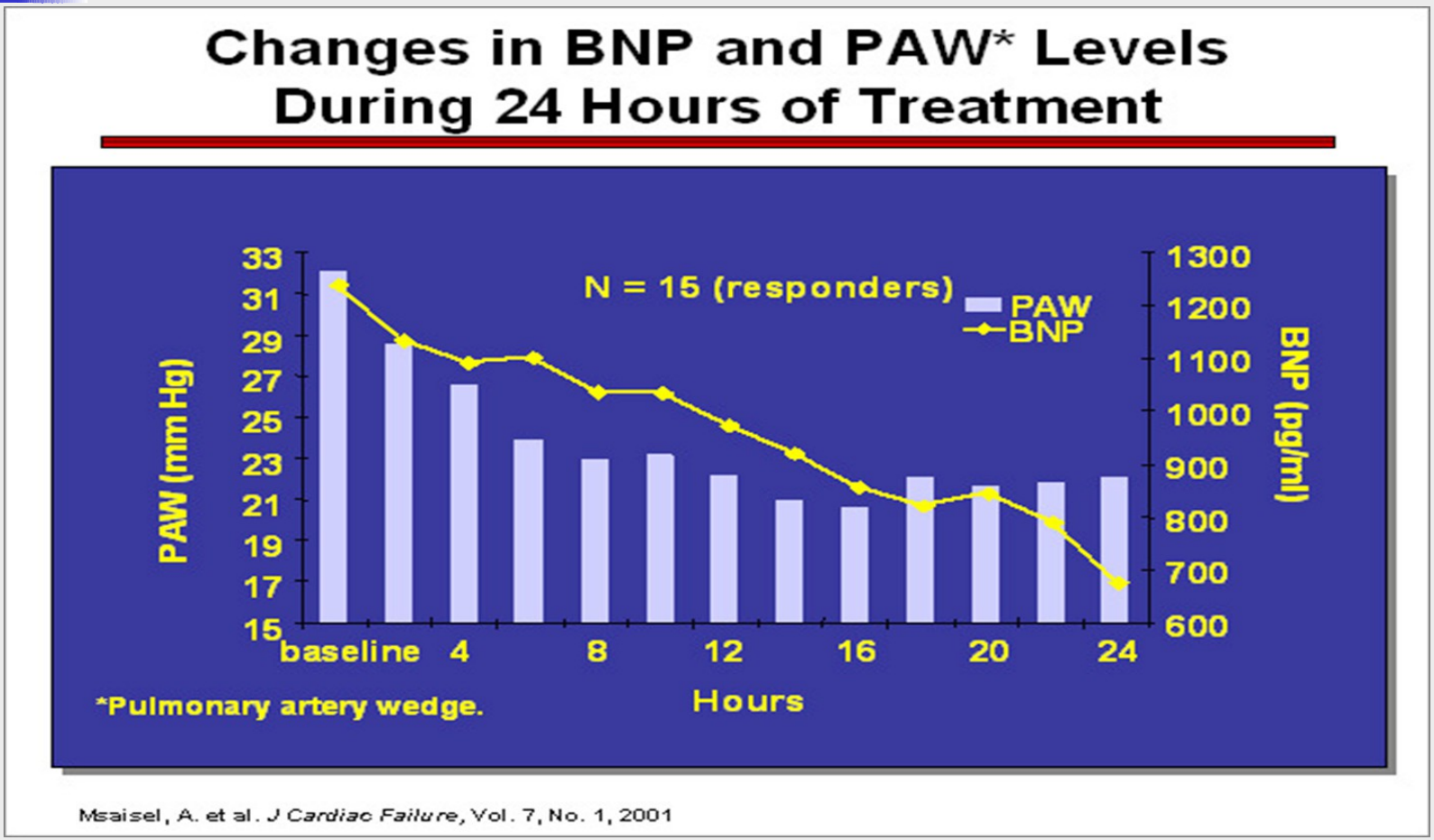
BNP Cut off


Диспнея
BNP под100 pg/mL
BNP 100-400 pg/mL
BNP над 400 pg/mL
Сърдечно увреждане не е вероятно
Сива зона - вероятно лекокамерна дисфункция ОБЕмболия
Много вероятно сърдечно увреждане

NT-proNBP Cut off



ПРОСЛЕДЯВАНЕ И ОЦЕНКА НА УСПЕХА ПРИ ЛЕЧЕНИЕ НА ПАЦИЕНТИ С ЛЕВОКАМЕРНА ДИСФУНКЦИЯ



BNP и NT pro BNP предсказват прогнозата при:

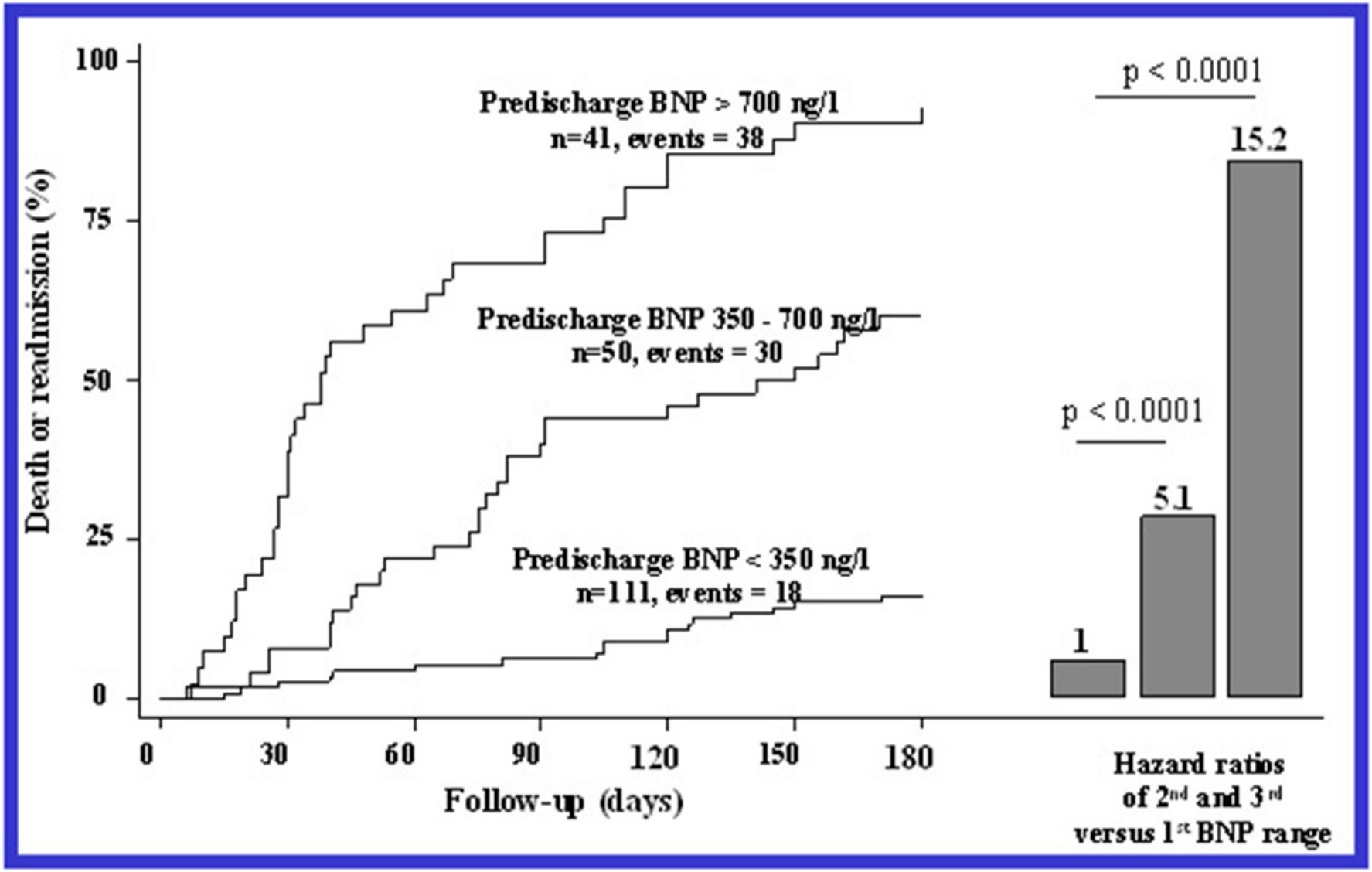
- Остра СН
- Хронична СН
- Диабет
- Внезапна сърдечна смърт
- БТЕ
- Клапна сърдечна болест
- Остър Коронарен Синдром

Значение на BNP за дехоспитализация?

BNP and decompensated heart failure

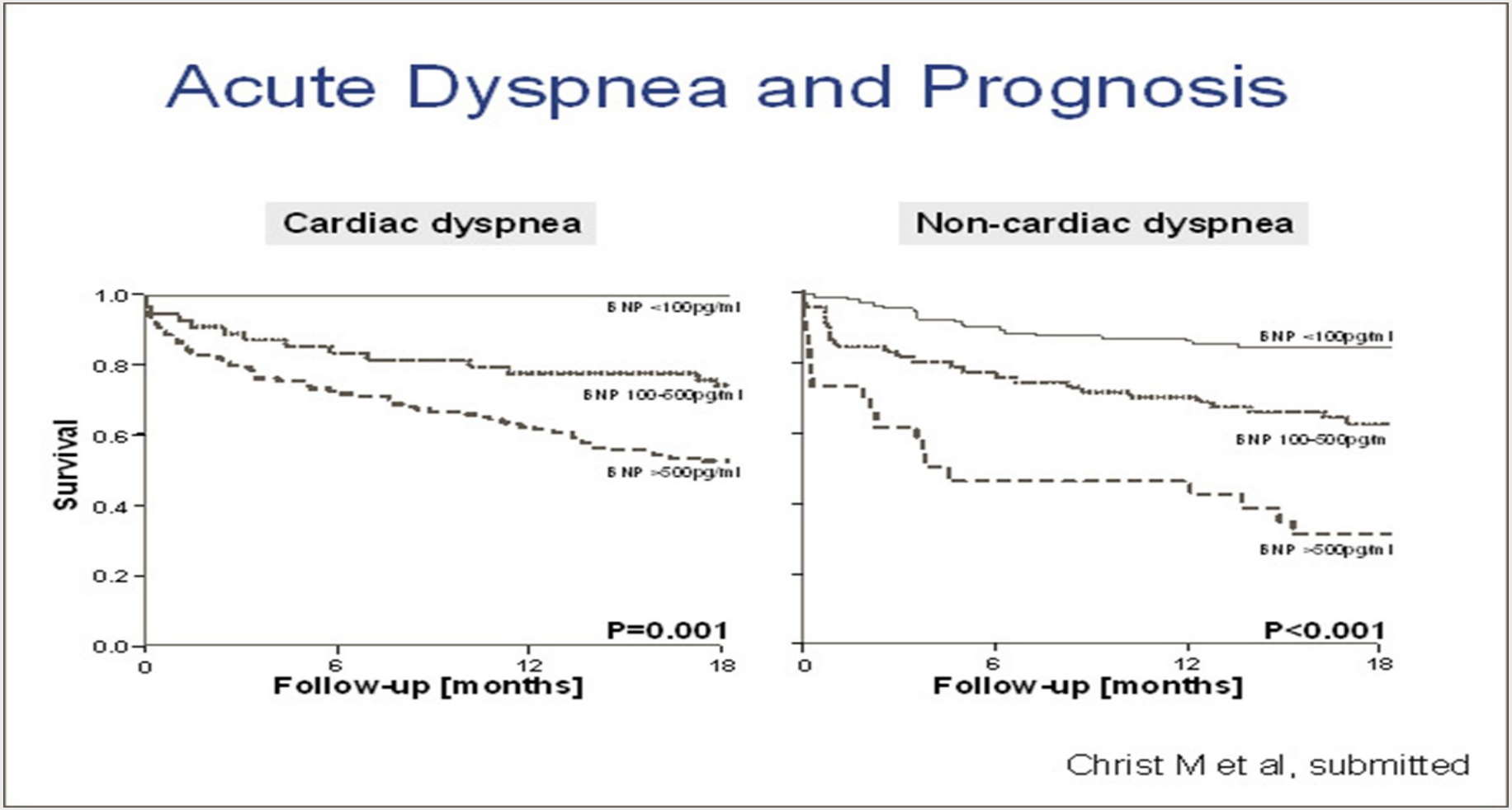
Time to use BNP as discharge criteria ?

BNP at Discharge vs. Prognosis



Logeart D Tabut A Jourdain P,*JACC*

Прогноза при остра диспнея



Класификация на пациентите с БТЕ базирани на риска от ранна смъртност

e 9 **Classification of patients with acute PE based on early mortality risk**

Early mortality risk		Risk parameters and scores			
		Shock or hypotension	PESI class III-V or sPESI ≥I[a]	Signs of RV dysfunction on an imaging test[b]	Cardiac laboratory biomarkers[c]
High		+	(+)[d]	+	(+)[d]
Intermediate	Intermediate–high	–	+	Both positive	
	Intermediate–low	–	+	Either one (or none) positive[e]	
Low		–	–	Assessment optional; if assessed, both negative[e]	

European Heart Journal (2014) **35**, 3033–3080

BNP/NT-proBNP
Take Home Messages

- BNP : прогностичен маркер при изписване на пациента (откриване на високо-рискови пациенти)
- Бързо понижаване (24-48ч) на BNP при диуретична терапия
- Селектиране на високо-рискови пациенти и стратегия за по-интензивна терапия
- BNP има допълнителна прогностична стойност в сравнение с обикновените прогностични фактори ($V0_2max$; LVEF) и по-голяма в комбинация с тях
- Лесен за изследване в практиката
- Да не забравяме : Задачата ни е да подобрим състоянието на пациента, а не просто да намалим неговото BNP

БЛАГОДАРЯ ЗА ВНИМАНИЕТО

За въпроси и контакти:

д-р Елена Пунчева

e-mail: epuncheva@tokudabolnica.bg