

NT-proBNP jako neinvazivní marker akutní rejekce u pacientů po transplantaci srdce*

Helena Bedáňová, Erik Petrikovits, Josef Nečas, Petr Pavlík, Pavel Studeník, Jiří Ondrášek,
Jan Černý, Petr Breinek*, Lenka Špinarová**

Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie, *Oddělení klinické biochemie,
**I. interní-kardioangiologická klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny, Brno, Česká republika

Bedáňová H, Petrikovits E, Nečas J, Pavlík P, Studeník P, Ondrášek J, Černý J, Breinek P*, Špinarová L** (Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie, *Oddělení klinické biochemie, **I. interní-kardioangiologická klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny, Brno, Česká republika). **NT-proBNP jako neinvazivní marker akutní rejekce u pacientů po transplantaci srdce.** *Cor Vasa* 2006;48(11):388–390.

Cíl: Cílem naší práce bylo zjistit, zda NT-proBNP (N-terminální pro brain natriuretický peptid) lze použít v klinické praxi jako neinvazivní marker rejekce po transplantaci srdce (TS).

Metodika: Bylo sledováno 46 pacientů po TS a zhodnoceny první čtyři endomyokardiální biopsie (EMB), celkem 184 vzorků a jim odpovídající hodnoty NT-proBNP. Vyřadili jsme pacienty s renální insuficiencí – tj. ty, kteří měli v den biopsie hodnotu kreatininu vyšší než 150 mol/l. Zbývající nemocné jsme rozdělili do dvou souborů. Soubor A tvořilo 116 biopsií (s výsledky stupně 0 a 1A klasifikace ISHLT /International Society for Heart and Lung Transplantation/) a soubor B tvořilo 39 vzorků (stupně 1B, 2 a 3A). NT-proBNP bylo stanovováno metodou ECLIA (elektrochemiluminiscenční imunoanalýza). Závislost koncentrace NT-proBNP na přítomnosti akutní rejekce jsme testovali Studentovým *t*-testem. Vyjádření klinické použitelnosti metody bylo provedeno stanovením její senzitivity, specifity, pozitivní a negativní predikční hodnoty.

Výsledky: Zachytili jsme celkem 89 biopsií stupně (G) 0, průměr NT-proBNP 583 ± 473 pmol/l, 27 biopsií stupně 1A, průměr NT-proBNP 665 ± 580 pmol/l; 28 biopsií bylo hodnoceno jako G 1B, průměr NT-proBNP byl $1\,085 \pm 1\,194$ pmol/l a 10 biopsií s výsledkem G 2, s průměrem NT-proBNP 955 ± 715 pmol/l, v jednom případě byla zachycena rejekce G 3A a jí odpovídající hodnota NT-proBNP byla 335 pmol/l. Rozdíl mezi skupinou A bez rejekce a skupinou B se zachycenou rejekcí byl statisticky významný na 2,5% hladině. Senzitivita tohoto vyšetření byla 86 % a specifita 31 %, pozitivní predikční hodnota 42 a negativní predikční hodnota 78.

Závěry: Koncentrace NT-proBNP jsou u pacientů po TS zvýšené a zvyšují se s renální insuficiencí. Jako marker akutní rejekce se však NT-proBNP nejeví jako vhodný, neboť jeho koncentrace je závislá na celé řadě faktorů a navíc je patrná velká interindividuální variabilita. Rozdíl mezi pacienty s přítomnou rejekcí a nemocnými bez rejekce byl v našem souboru sice statisticky významný, i specifita tohoto vyšetření byla poměrně vysoká, ale senzitivita velmi nízká. Endomyokardiální biopsie zůstává tedy i nadále zlatým standardem k detekci akutní rejekce u pacientů po srdeční transplantaci.

Klíčová slova: NTpro-BNP – Transplantace srdce – Rejekce

Bedáňová H, Petrikovits E, Nečas J, Pavlík P, Studeník P, Ondrášek J, Černý J, Breinek P*, Špinarová L** (Cardiovascular and Transplant Surgery Center, *Department of Clinical Biochemistry, **Department of Medicine/Cardioangiology, St Anna's University Hospital, Brno, Czech Republic). **NT-proBNP as a non-invasive marker of acute rejection in heart transplant recipients.** *Cor Vasa* 2006;48(11):388–390.

Aim: The aim of our study was to determine whether NT-proBNP (N-terminal pro brain natriuretic peptide) could be used in clinical practice as a non-invasive marker of rejection after heart transplantation (HTx).

Method: The study included 46 patients undergoing HTx, with the first four endomyocardial biopsy (EMB) samples of each assessed, giving a total of 184 samples and their respective NT-proBNP values. Excluded were patients with renal insufficiency, i.e., those with creatinine levels > 150 mol/l on the day of biopsy. The remaining patients were divided into two groups. Group A comprised 116 biopsy samples (with results of grades 0 and 1A of the ISHLT [International Society for Heart and Lung Transplantation] classification) and Group B made up of 39 samples (grades 1B, 2, and 3A). NT-proBNP was determined using electroimmunoluminescent analysis (ECLIA). Student's *t*-test was used to establish a correlation between NT-proBNP levels and acute rejection. The potential of NT-proBNP level determination in detecting acute rejection in clinical practice was established by assessing the sensitivity, specificity, and positive and negative predictive values of the method.

Results: Overall, 89 biopsy samples were classified as (G) 0 (mean NT-proBNP, 583 ± 473 pmol/L), 27 as 1A (mean NT-proBNP, 665 ± 580 pmol/L); 28 as G 1B (mean NT-proBNP, $1,085 \pm 1,194$ pmol/L) whilst 10 samples were classified as G 2 (mean NT-proBNP, 955 ± 715 pmol/L), rejection classified as G 3A as seen in one case, with the NT-proBNP levels of 335 pmol/l. The difference between Group A (no rejection) and Group B (presence of rejection) was significant at a level of 2.5%. The test had a sensitivity of 86% and a specificity of 31%, with positive and negative predictive values of 42 and 78, respectively.

*Podpořeno grantem NR/8058-3 IGA MZ ČR.

Conclusions: NT-proBNP levels are elevated in HTx patients and increase with renal insufficiency. However, NT-proBNP does not seem to be an appropriate marker of acute rejection as its levels are dependent on a variety of factors; moreover, there seems to be a fairly big inter-individual variability. While the difference between patients with and without rejection was significant in our group, and the specificity of the test was high, its sensitivity was very low. Endomyocardial biopsy thus continues to be the gold standard for detecting acute rejection in HTx recipients.

Key words: NTpro-BNP – Heart transplantation – Rejection

Adresa: MUDr. Helena Bedáňová, PhD, CKTCH, Pekařská 53, 656 91 Brno, Česká republika, e-mail: helena.bedanova@cktch.cz

ÚVOD

Srdeční transplantace zlepšuje kvalitu života a prodlužuje přežívání pacientů v konečném stadiu srdečního selhání. Detekce a léčení akutní rejekce je po transplantaci kritickým momentem v úspěšné léčbě těchto pacientů. Rejekce štěpu je imunologický proces, začínající detekcí cizích antigenů, pokračující aktivací a proliferací specifických efektorových buněk a protilátek a končící vlastní odhojovací reakcí. Imunologické testy by měly být teoreticky v detekci rejekce naprosto prioritní a měly by předčit i histologický nález a být i podkladem pro léčbu a dokonce i prevenci odhojovací reakce. Dosud ale nejsou k dispozici imunologická vyšetření s potřebnou specificitou a senzitivitou. Odkrytí rejekce má přitom u srdeční transplantace zásadní důležitost, neboť na rozdíl od transplantace ledviny či pankreatu neexistuje při selhání štěpu jiná náhradní terapie. Zlatým standardem je dosud endomyokardiální biopsie (EMB), která však vyžaduje invazivní výkon. Je proto snaha o hledání neinvazivních technik (echokardiografie, intrakardiální elektrokardiografie /EKG/, adsorpce thalia či india označeného anti-myozyinovými monoklonálními protilátkami, magnetická rezonance), které by mohly spolehlivě EMB nahradit. Další možností je zjišťování elevace působků uvolňovaných srdcem, zejména troponinů C, I, T, atriálního a mozkového natriuretického peptidu (ANP a BNP). Zatímco tropoiny se neosvědčily jako dostatečně citlivé indikátory rejekce, mozkový typ natriuretického peptidu se v tomto směru jeví nadějnější.

BNP (mozkový natriuretický peptid) byl objeven v mozku prasete v roce 1988 – odtud jeho jméno, u člověka je však téměř výhradně vylučován ze srdečních komor. Jeho účinky spočívají v uvolnění vazokonstrikce cév, ve snížení plnicího tlaku, ve zvýšení vylučování sodíku ledvinami, v inhibici sekrece reninu a aldosteronu a ve snížení produkce vazopresinu. Podporuje tedy natriurézu a diurézu, dilatuje aferentní arterioly a kontrahuje eferentní arterioly, čímž vzniká zvýšení glomerulární filtrace bez zvýšení průtoku ledvinami. Hlavním stimulem pro syntézu a uvolnění BNP je tlakové a objemové přetížení srdce. Do oběhu je vylučován jako prekurzor – prepro-BNP, z něj vzniká proBNP, který je štěpen na vlastní aktivní hormon BNP, jehož molekulu tvoří 32 aminokyselin a inaktivní metabolit N-terminal-proBNP (NT-proBNP). Vzhledem ke krátkému biologickému poločasu BNP (20–22 minut) je k detekci vhodnější NT-proBNP, který je stabilnější. Zvýšená koncentrace NT-proBNP je používána jako screening k detekci srdečního selhání, dobře koreluje s tíží systolické i diastolické dysfunkce levé komory a je významným prediktorem mortality u pacientů s chronickým srdečním selháním.

SOUBOR PACIENTŮ A METODY

Do studie bylo zařazeno 46 pacientů průměrného věku 54 let (44 mužů, 2 ženy), kteří podstoupili TS na našem pracovišti v období od dubna 2004 do konce června 2006. Hodnoceny byly výsledky prvních čtyř endomyokardiálních biopsií u těchto pacientů, celkem 184 vzorků a jim odpovídající hodnoty NTpro-BNP. Ze souboru byli následně vyřazeni pacienti s renální insuficiencí – tj. ti, kteří měli v den biopsie hodnotu kreatininu vyšší než 150 $\mu\text{mol/l}$. Tím vznikly dva soubory. Soubor A tvořilo 116 bioptických vzorků (G 0 a G 1A), a soubor B 39 vzorků (G 1B, 2 a 3A).

NT-proBNP bylo stanovováno metodou ECLIA (elektrochemiluminiscenční imunoanalýza). Ověření závislosti koncentrace NT-proBNP a přítomnosti akutní rejekce bylo testováno Studentovým *t*-testem. Vyjádření klinické použitelnosti metody je provedeno stanovením její senzitivity, specificity, pozitivní a negativní predikční hodnoty.

VÝSLEDKY

Zachytili jsme celkem 89krát výsledek biopsie G 0, průměr NT-proBNP 583 ± 473 pmol/l, 27krát G 1A, průměr NT-proBNP 665 ± 580 pmol/l; 28 biopsií bylo hodnoceno jako G 1B, průměr NT-proBNP byl $1\,085 \pm 1\,194$ pmol/l a 10 biopsií s výsledkem G 2, s průměrem NT-proBNP 955 ± 715 pmol/l. V jednom případě byla zachycena rejekce G 3A a jí odpovídající hodnota NT-proBNP byla 335 pmol/l. Rozdíl mezi skupinou A bez rejekce a skupinou B se zachycenou rejekcí byl statisticky významný na 2,5% hladině. Senzitivita tohoto vyšetření byla 86% a specificita 31%, pozitivní predikční hodnota 42 a negativní predikční hodnota 78.

DISKUSE

Vzhledem k invazivitě EMB a jejích možných komplikací a v neposlední řadě i k tomu, že na většině pracovišť je prováděna pod rentgenovou kontrolou, což představuje značnou radiační zátěž pro pacienta i lékaře, je snahou všech transplantačních center objevit neinvazivní metodu, která by včas detekovala nástup rejekce.

Jednou z možností je zjišťování elevace působků uvolňovaných srdcem, zejména troponinů C, I, T, atriálního a mozkového natriuretického peptidu (ANP a BNP). Zatímco tropoiny se neosvědčily jako dostatečně citlivé indikátory rejekce,⁽¹⁾ mozkový typ natriuretického peptidu se v tomto směru jeví nadějnější.

Literární údaje s touto tematikou jsou poměrně chudé, výsledky nejednoznačné, počty zahrnutých pacientů malé. Nejobsáhlejší soubor, s počtem 81 pacientů představili Hervas a spol.,⁽²⁾ kteří prokázali, že

koncentrace BNP v plazmě všech pacientů po TS jsou zvýšené ve srovnání s normální populací, přesto se ještě signifikantně zvyšují s narůstajícím stupněm rejekce. Neprokázali však korelaci mezi výší kreatinemie a koncentracemi BNP. Wu a spol.⁽³⁾ prokázali signifikantní zvyšování koncentrace BNP se zvyšujícím se stupněm rejekce, nezávisle na PCW (pulmonary capillary wedge pressure). Arnau a spol.⁽⁴⁾ a Hammerer-Lercher a spol.⁽⁵⁾ dospěli ke stejnému závěru jako Hervas a spol. Naopak O'Neill a spol.⁽⁶⁾ ve své publikaci z roku 2005 uvádějí, že koncentrace BNP nejsou prediktory rejekce v časně fázi po TS. Jako pravděpodobný důvod selhání BNP uvádějí to, že poškození v době transplantace může vést k up-regulaci BNP cestou parakrinních a autokrinních mechanismů a tyto vlivy mohou pak maskovat potenciální vliv celulární rejekce na zvýšení koncentrace BNP. Na rozdíl od autorů Wu a spol. ale prokázali dobrou korelaci mezi zvýšenou koncentrací BNP a PCW. I přes tyto kontroverzní závěry jednotlivých autorů se všichni shodují v nutnosti pokračovat ve studiích tohoto zajímavého působku u pacientů po transplantaci srdce v provedení studií s větším počtem pacientů, které by umožnily stanovení jednoznačnějších závěrů o jeho významu jak v časně fázi po TS, tak v dlouhodobém sledování.

ZÁVĚR

Koncentrace BNP jsou u pacientů po TS zvýšené a narůstají s renální insuficiencí. Jako marker akutní rejekce se však BNP nejvíce jako vhodný, neboť jeho koncentrace je závislá na celé řadě faktorů a navíc je patrná velká interindividuální variabilita. Rozdíl mezi pacienty s přítomnou rejekcí a nemocnými bez rejek-

ce byl v našem souboru sice statisticky významný a i specifita tohoto vyšetření byla poměrně vysoká, ale senzitivita velmi nízká.

Endomyokardiální biopsie zůstává tedy i nadále zlatým standardem detekce akutní rejekce u pacientů po TS.

LITERATURA

1. Müller JC, Bentley MJ, Scherr KD, et al. Troponin T and I are not reliable markers of cardiac transplant rejection. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;22:233–7.
2. Hervas I, Almenar L, Perez-Pastor JL, et al. Radiometric assay of B-type natriuretic peptide (BNP) in heart transplantation: correlation between BNP determination and biopsy grading of rejection. *Nucl Med Commun* 2003;24:925–31.
3. Wu AH, Aaronson KD, Dyke DB, et al. Brain natriuretic peptide predicts rejection in heart transplant recipients independent of pulmonary capillary wedge pressure. *Heart Lung Transplant* 2003;22 (1 Suppl):165.
4. Arnau-Vives MA, Almenar L, Hervas I, et al. Predictive value of brain natriuretic peptide in the diagnosis of heart transplant rejection. *J Heart Lung Transplant* 2004;23:850–6.
5. Hammerer-Lercher A, Mair J, Antretter H, et al. B-type natriuretic peptide as a marker of allograft rejection after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:1444.
6. O'Neill JO, Mcrae AT, Troughton RW, et al. Brain natriuretic peptide do not correlate with acute cellular rejection in de novo orthotopic heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:416–20.

Došlo do redakce 7. 8. 2006

Přijato po úpravách 19. 9. 2006