

Praktické aspekty rizikové stratifikace vybraných srdečních onemocnění pomocí biomarkeru growth differentiation factor 15

Martin Hutyra, Jiří Pařenica, Štěpán Havránek

Úvod

Growth differentiation factor 15 (GDF-15) je cytokin náležící do skupiny transformujících růstových faktorů, k jehož zvýšenému vyplavování dochází v důsledku tkáňového poškození, apoptózy, oxidačního stresu, ischemie nebo zánětlivé odpovědi v různých tkáních včetně myokardu. Fyziologicky jeho koncentrace vzrůstají v těhotenství a ve vyšším věku.¹

Zvýšené hodnoty GDF-15 mohou korelovat s renální insuficiencí, dále s diabetes mellitus, anémií nebo nádorovým onemocněním.²

Fyziologický efekt molekuly GDF-15 může být protizánětlivý, kardioprotektivní – zpomalením aterosklerózy, hypertrofie myokardu a redukcí ischemicko-reperuzního poškození.³

GDF-15 je biomarker s prokázanou schopností predikce zhoršené prognózy u některých srdečních onemocnění, zejména u pacientů se srdečním selháním nebo akutním koronárním syndromem.

Na základě stanovení GDF-15 lze predikovat prognózu některých kardiiovaskulárních onemocnění, a to nezávisle na tradičních klinických rizikových faktorech, a výsledky GDF-15 přinášejí aditivní hodnotu k již rutinně používaným kardiomarkerům (srdeční troponiny, natriuretické peptidy, C-reaktivní protein).⁴⁻⁶

Zároveň je zvýšená hodnota GDF-15 silným prediktorem rizika krvácení.⁷

Stratifikace rizika u pacientů s akutním koronárním syndromem (AKS)

Zvýšené hodnoty GDF-15 jsou spojeny s vysokou mortalitou jak u pacientů s AKS s elevací úseku ST (STE), tak i u jedinců s AKS bez elevací úseku ST (NSTE).

Vyšší hodnoty GDF-15 identifikují pacienty s NSTE-AKS, kteří jsou ve zvýšeném riziku rekurentního infarktu a krvácivých komplikací.

Zařazení hodnoty GDF-15 do upraveného skórovacího systému GRACE zlepšuje predikci šestiměsíční mortality a nefatálního infarktu myokardu u pacientů s NSTE-AKS. Hodnoty GDF-15 u pacientů s NSTE-AKS při přijetí do nemocnice předpovídají, kteří pacienti budou nejvíce profitovat z časné invazivní léčby ve srovnání s neinvazivní léčbou.⁸⁻¹²

U pacientů po proběhlém infarktu myokardu je také prokázána schopnost GDF-15 stratifikovat pacienty s vyšším rizikem krvácení.^{13,14}

Stratifikace rizika u pacientů se srdečním selháním

Zvýšené hodnoty GDF-15 jsou asociovány s vyšší mortalitou u pacientů s chronickým srdečním selháním.

GDF-15 je významný a na hodnotě natriuretických peptidů, třídě NYHA a ejekční frakci levé komory nezávislý biomarker pro identifikaci pacientů s chronickým srdečním selháním, kteří mají horší prognózu. Koncentrace GDF-15 v plazmě nejsou významným způsobem ovlivněny, na rozdíl od jiných markerů, výskytem fibrilace síní.

GDF-15 stanovený u pacientů v kardiogenním šoku koreluje se systémovou hypoperfuzí, dysfunkcí orgánů a zvýšeným rizikem úmrtí.¹⁵⁻¹⁸

Stratifikace rizika u pacientů s fibrilací síní

Podobně i u pacientů s fibrilací síní je GDF-15 nezávislým prediktorem krvácivých komplikací a bylo verifikováno jeho použití v roli biomarkeru ve skórovacím schématu lépe predikujícím individuální riziko krvácení při léčbě perorálními antikoagulancii.

Stanovení GDF-15 je součástí nově vytvořeného „skóre ABC rizika krvácení“, které oproti rutinně užívaným skórovacím systémům (včetně HAS-BLED) významně zlepšuje predikci krvácení u pacientů s fibrilací síní. Přínos nového skórovacího systému je zejména v lepším odhadu nízkorizikových pacientů. Proto výsledek stanovení GDF-15 může být cennou pomůckou při rozhodování o strategii vedení antikoagulační terapie v rámci profylaxe systémové embolie s ohledem na riziko krvácivých komplikací.¹⁹

GDF-15 je součástí i tzv. ABC death skóre, kdy ve spojení s jinými markery je schopné predikovat riziko úmrtí u pacientů s fibrilací síní. Zde je jeho klinický význam spíše malý.²⁰

Interpretace výsledku stanovení GDF-15

Výsledek stanovení GDF-15 musí být interpretován vždy v kontextu s anamnestickými údaji, klinickým vyšetřením, terapeutickou taktikou a ostatními nálezy (např. zobrazovací metody, laboratorní nálezy, přidružené komplikace a nežádoucí účinky léčby).

Měřicí rozsah komerčně dostupného laboratorního testu je udáván v rozmezí 40020 000 ng/l. Hodnoty pod mezí detekce se vykazují jako < 400 ng/l. Hodnoty nad měřicím



rozsahem se vykazují jako > 20 000 ng/l (nebo až 100 000 ng/l při pětinasobném naředění krevního vzorku).

Za normální hodnotu GDF-15 jsou považovány hodnoty nižší než 1 200 ng/l.

U pacientů s **AKS** (STE i NSTE) jsou hodnoty 1 200–1 800 ng/ml spojeny se středním rizikem zhoršení prognózy, hodnoty vyšší než 1 800 ng/l jsou spojeny s vysokým rizikem zhoršení prognózy (zejména úmrtí, částečně i rekurence infarktu myokardu a srdeční selhání). Hodnoty GDF-15 vyšší než 1 800 ng/ml vstupně a po jednom měsíci jsou spojeny s rizikem krvácivých komplikací.

U pacientů s **chronickým srdečním selháním** hodnoty GDF-15 vyšší než 2 300 ng/l predikují horší prognózu.

U pacientů v **kardiogenním šoku** hodnoty GDF-15 vyšší než 7 000 ng/l stanovené přibližně 12 h od přijetí představují silný prediktor mortality.

U pacientů s **fibrilací síní** je v rámci stanovení krvácivých komplikací online dostupný kalkulátor skóre ABC <https://www.ucr.uu.se/en/services/abc-risk-calculators>. Obecně hodnoty 1 200–1 800 ng/l představují středně zvýšené riziko krvácení, hodnoty vyšší než 1 800 ng/l představují výrazně zvýšené riziko krvácení.

Limitace použití GDF-15 v běžné praxi

V rámci Sazebníku výkonů lze stanovení GDF-15 vykázat v rámci diagnóz I 48 (fibrilace a flutter síní), I 50 (selhání srdce), I 20 (nestabilní angina pectoris) a I 21 (infarkt myokardu).

Omezení četnosti stanovení GDF-15 je v současnosti definováno 1/1 den, 2/1 čtvrtletí, 4/1 rok.

Klinické využití biomarkeru GDF-15 v kardiologii je nadále intenzivně studováno. GDF-15 je zmíněn v doporučeních Evropské kardiologické společnosti pro diagnostiku a léčbu fibrilace síní, jeho paušální použití však není doporučeno. Bude třeba dalších studií, které prokáží, v jaké klinické situaci má stanovení GDF-15 přínos pro léčbu a prognózu pacienta.

*Prof. MUDr. Martin Hutýra, Ph.D. FESC,
I. interní klinika – kardiologická,
Fakultní nemocnice Olomouc, Olomouc,
e-mail: martin.hutyra@fnol.cz*

Literatura

- Emmerson PJ, Duffin KL, Chintharlapalli S, Wu X. GDF15 and Growth Control. *Front Physiol* 2018;9:1712.
- Wollert KC, Kempf T, Wallentin L. Growth Differentiation Factor 15 as a Biomarker in Cardiovascular Disease. *Clin Chem* 2017;63:140–151.
- Wang D, Day EA, Townsend LK, et al. GDF15: Emerging biology and therapeutic applications for obesity and cardiometabolic disease. *Nat Rev Endocrinol* 2021;17:592–607.
- Anand IS, Kempf T, Rector TS, et al. Serial measurement of growth-differentiation factor-15 in heart failure: relation to disease severity and prognosis in the Valsartan Heart Failure Trial. *Circulation* 2010;122:1387–1395.
- Wollert KC, Kempf T, Peter T, et al. Prognostic value of growth-differentiation factor-15 in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Circulation* 2007;115:962–971.
- Sluka M, Hutýra M, Nykl R, et al. Risk stratification using growth differentiation factor 15 in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2022 Apr 12. doi: 10.5507/bp.2022.017. Epub ahead of print.
- Wallentin L, Hijazi Z, Andersson U, et al. ARISTOTLE Investigators. Growth differentiation factor 15, a marker of oxidative stress and inflammation, for risk assessment in patients with atrial fibrillation: insights from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial. *Circulation* 2014;130:1847–1858.
- Kempf T, Björklund E, Olofsson S, et al. Growth-differentiation factor-15 improves risk stratification in ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007;28:2858–2865.
- Wallentin L, Lindhagen L, Årnström E, et al. Early invasive versus noninvasive treatment in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome (FRISC-II): 15 year follow-up of a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet* 2016;388:1903–1911.
- Wollert KC, Kempf T, Peter T, et al. Prognostic value of growth differentiation factor-15 in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Circulation* 2007;115:962–971.
- Wallentin L, Lindholm D, Siegbahn A, et al. Biomarkers in relation to the effects of ticagrelor in comparison with clopidogrel in non-ST-elevation acute coronary syndrome patients managed with or without in-hospital revascularization: a substudy from the Prospective Randomized Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation* 2014;129:293–303.
- Widera C, Pencina MJ, Bobadilla M, et al. Incremental prognostic value of biomarkers beyond the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) score and high-sensitivity cardiac troponin T in non-ST elevation acute coronary syndrome. *Clin Chem* 2013;59:1497–1505.
- Hagström E, James SK, Bertilsson M, et al. Growth differentiation factor-15 level predicts major bleeding and cardiovascular events in patients with acute coronary syndromes: results from the PLATO study. *Eur Heart J* 2016;37:1325–1333.
- Lindholm D, Hagström E, James SK, et al. Growth Differentiation Factor 15 at 1 Month After an Acute Coronary Syndrome Is Associated With Increased Risk of Major Bleeding. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e005580.
- Anand IS, Kempf T, Rector TS, et al. Serial measurement of growth differentiation factor-15 in heart failure: relation to disease severity and prognosis in the Valsartan Heart Failure Trial. *Circulation* 2010;122:1387–1395.
- Kempf T, von Haehling S, Peter T, et al. Prognostic utility of growth differentiation factor-15 in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1054–1060.
- Jirak P, Pistulli R, Lichtenauer M et al. Expression of the Novel Cardiac Biomarkers sST2, GDF-15, suPAR, and H-FABP in HFpEF Patients Compared to ICM, DCM, and Controls. *J Clin Med* 2020;9:1130.
- Mendez Fernandez, Ana Belen, et al. Growth differentiation factor 15 as mortality predictor in heart failure patients with non reduced ejection fraction. *ESC Heart Failure* 2020;7:2223–2229.
- Hijazi Z, Oldgren J, Lindbäck J, et al. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history) bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. *Lancet* 2016;387:2302–2311.
- Hijazi Z, Oldgren J, Lindbäck J, et al. A biomarker-based risk score to predict death in patients with atrial fibrillation: the ABC (age, biomarkers, clinical history) death risk score. *Eur Heart J* 2018;39:477–485.