

Extrém magas B típusú natriureticus prohormon prognosztikai szerepe a szívelégtelenség miatt kezelt betegek kórházi halálózására

Bózsik Béla dr. ■ Nagy Erzsébet dr.
Somló Miklós dr. ■ Tomcsányi János dr.

Betegápoló Irgalmasrend Budai Irgalmasrendi Kórháza, Kardiológia, Budapest

Bevezetés: A szívelégtelenség miatt hospitalizált szívelégtelen betegek kórházi és egyéves halálózása igen magas. A natriureticus peptideknek a szívelégtelenség diagnosztikája mellett a prognosztikában is jelentős szerepe van. A natriureticus peptideknek a kórházi kezelésre történő változása ismert prognosztikai tényező. Keveset tudunk a kórházi felvételkor mért extrém magas natriureticus peptideknek a prognosztikai értékéről a kórházi halálózásra vonatkozóan. **Célkitűzés:** Annak eldöntése, hogy az extrém magas B típusú natriureticus peptidnek van-e prognosztikai jelentősége a kórházi halálózásra.

Módszer: Retrospektív adatgyűjtés a 2006–2016 között a Budai Irgalmasrendi Kórház Kardiológia Osztályán kezelt szívelégtelen betegek felvételi NT-proBNP szintjének és kórházi halálózásának a szempontjából. Külön vizsgáltuk a 2015-ben szívelégtelenség miatt hospitalizált olyan szívelégteleneket, akiknek a felvételi NT-proBNP szintjét extrém magasnak tartottuk. Itt a határt 10 000 ng/l feletti értéknél szabtuk meg. E betegeknél a szívelégtelenség komorbiditásait is figyelembe vettük.

Eredmények: Az elmúlt 10 évben 3143, kórházat elhagyó beteg medián NT-proBNP értéke 4842 ng/l volt, míg a 182, kórházban meghalt beteg medián NT-proBNP értéke 10 688 ng/l-nek adódott ($p < 0,001$). 2015-ben 118 olyan szívelégtelen beteget kezeltünk, akiknek az NT-proBNP értéke 10 000 ng/l felett volt. A kórházban meghaltak száma 13 volt, ami több mint 10%-os halálózást jelentett, szemben az összes szívelégtelen beteg 5,8%-os halálózásával. Az extrém magas NT-proBNP-vel felvett betegeknél már nem volt szignifikáns különbség az elhunyt, illetve túlélő betegek medián értékei között (17 080 ng/l versus 19 152 ng/l).

Következtetés: A felvételi NT-proBNP esetén a 10 000 ng/l feletti érték szignifikáns kórházi mortalitásnövekedést jelent. A 10 000 ng/l feletti tartományban már nincsen szignifikáns különbség a túlélők és meghaltak értékei között. Nincsen olyan etiológiai tényező, amit egyértelműen felelőssé lehetne tenni az extrém magas NT-proBNP értékekért, illetve a halálózásért.

Orv Hetil. 2017; 158(20): 779–782.

Kulcsszavak: szívelégtelenség, kórházi halálózás, natriureticus peptid

The prognostic role of extremely high levels of the B-type natriuretic prohormone with regard to the in-hospital mortality of patients hospitalized for heart failure

Introduction: Patients hospitalized for heart failure have a very high in-hospital as well as one-year mortality. Natriuretic peptides play both a diagnostic and a prognostic role in this disease. Changes of natriuretic peptide levels in response to therapy are a well-known prognostic marker. Regarding in-hospital mortality, however, little is known about the prognostic value of extremely high levels of natriuretic peptides measured on admission.

Aim: To decide whether extremely high levels of B-type natriuretic peptide have a prognostic value with regard to in-hospital mortality.

Method: NT-proBNP levels on admission and in-hospital mortality were extracted retrospectively from the data of patients treated with heart failure in the cardiology department of the Hospital of St. John of God in Budapest. We separately analyzed the data of patients hospitalized for heart failure in 2015 with extremely high initial NT-proBNP levels. The cut-off value in this regard was 10 000 ng/l. We also analyzed the comorbidities of these patients.

Results: The median NT-proBNP level of those patients who survived beyond the index hospital stay in the last 10 years was 4842 ng/l, whereas the median NT-proBNP level of those 182 patients who died during their hospital stay was 10 688 ng/l ($p < 0.001$). In the year 2015, we treated 118 patients with an NT-proBNP level above 10 000 ng/l. Thirteen of these patients died, which means that their in-hospital mortality exceeded 10%. In comparison, the in-hospital mortality of all heart failure patients was 5.8%. The difference of median NT-proBNP levels of surviving versus deceased patients in this group with extremely high NT-proBNP levels was no longer significant (17 080 ng/l vs. 19 152 ng/l).

Conclusions: Patients with an NT-proBNP level of $>10\,000$ ng/l on admission have a significantly higher in-hospital mortality. The difference of NT-proBNP levels of surviving versus deceased patients in the group with admission NT-proBNP levels $>10\,000$ ng/l is no longer significant. We could not identify any etiological factors that would explain these extremely high NT-proBNP levels or the excess in-hospital mortality.

Keywords: heart failure, in-hospital mortality, natriuretic peptide

Bózsik B, Nagy E, Somló M, Tomcsányi J. [The prognostic role of extremely high levels of the B-type natriuretic prohormone with regard to the in-hospital mortality of patients hospitalized for heart failure]. *Orv Hetil.* 2017; 158(20): 779–782.

(Beérkezett: 2017. március 19.; elfogadva: 2017. április 12.)

A szívelégtelenség egy gyakori és komplex cardiovascularis betegség, ami gyakori oka a kórházi hospitalizációnak [1, 2]. A kezelés szempontjából a legfontosabb szerepe a neurohumoralis aktivitás blokkolásának van. A klinikai gyakorlatban a legerősebb prognosztikai biomarker a natriureticus peptid, ami egy jól ismert indikátora a neurohumoralis aktivitásnak [3, 4]. A B típusú natriureticus prohormon (NT-proBNP) prognosztikai szerepét elsősorban a kezelés hatására bekövetkező változásban látják a rehospitalizáció és a korai, illetve késői mortalitás szempontjából [5]. Az NT-proBNP prognosztikai értéke nem különbözik a megtartott és a csökkent baltamra-funkciójú betegeknél [6]. Hazai adatok azt mutatták, hogy az új keletű, illetve adott évben hospitalizált szívelégtelen betegek éves mortalitása 27%, illetve 25%, szemben az adott évben nem hospitalizált szívelégtelen betegek 10%-os éves mortalitásával [7].

A szívelégtelenség miatt hospitalizált betegek felvételi NT-proBNP értékeinek a kórházi halálzásra gyakorolt prognosztikai értéke sem nemzetközi, sem hazai adatokból nem ismert. Ezért ezt a kérdést vizsgáltuk osztályunk beteganyagának retrospektív áttekintésével.

Betegek és módszer

A vizsgálat retrospektív adatgyűjtésen alapult. Szívelégtelen betegnek tekintettük, aki a Framingham-kritériumnak megfelelt [8] és a kórházból való távozásakor is ezzel a diagnózissal lett elbocsátva. NT-proBNP mérés rutinszerűen 2006 óta zajlik osztályunkon a szívelégtelenség miatt felvett betegeknél. Egyrészt megvizsgáltuk a 2006–2016 közötti összes, szívelégtelenség miatt hospitalizált beteg felvételi NT-proBNP adatát a kórházi halálzás szempontjából. Másrészt azoknak a 2015-ben szívelégtelenséggel kezelt betegeknek a klinikai adatait gyűjtöttük össze, akiknél a felvételi NT-proBNP érték a

mortalitás szempontjából is releváns extrém magas, 10 000 ng/l felett volt. Az NT-proBNP mérésre az Elecsys immunkémiai módszert használtuk (Roche). 35 000 ng/l felett hígításos módszerrel lett meghatározva a pontos NT-proBNP érték. Nem kerültek beválogatásra azok a betegek, akiknél az akut szívelégtelenséget akut coronariaszindróma okozta. Akut coronariaszindróma alatt klinikai diagnózist értettünk, tehát a troponin-T-pozitivitás még nem jelentette önmagában a kizárást.

Statisztika

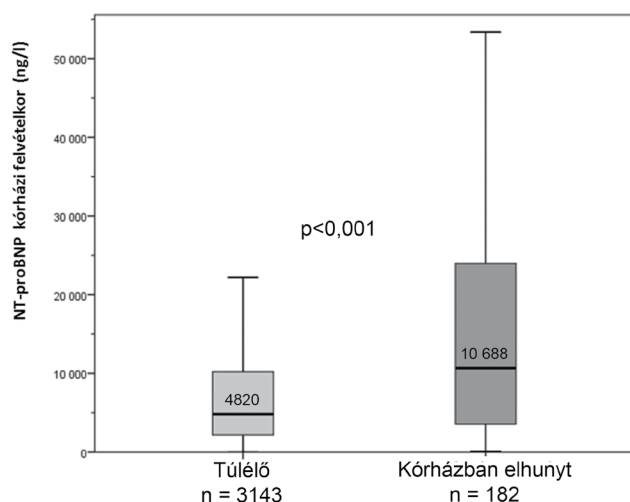
A kategorikus változók eloszlásának vizsgálatára Fischer-féle egzakt tesztet, a numerikus változókra kétmintás T-próbát, az NT-proBNP összehasonlítására a Mann-Whitney-féle U-tesztet alkalmaztuk.

Eredmények

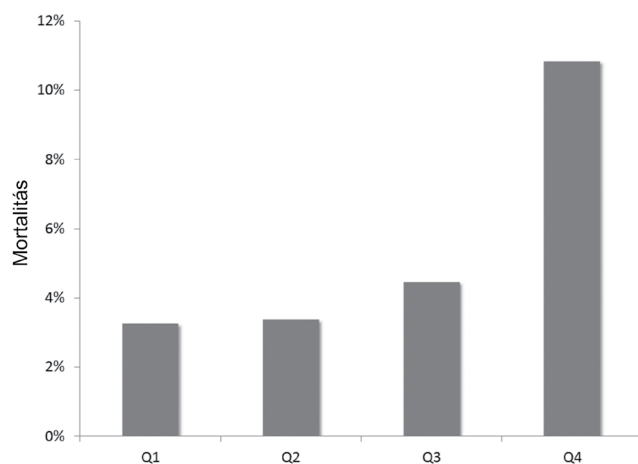
A 2006–2016 között kezelt szívelégtelen betegeknél azt találtuk, hogy a 3143, kórházat elhagyó beteg medián NT-proBNP értéke 4842 ng/l volt, míg a 182, kórházban meghalt beteg medián NT-proBNP értéke 10 688 ng/l-nek adódott. Amint az 1. ábra mutatja, a két csoport közti különbség szignifikáns volt ($p < 0.001$).

Ha a halálzás kvartilisekre osztott megoszlását nézzük, akkor a negyedik kvartilisben látható szignifikáns mortalitás, ott, ahol az NT-proBNP 10 720 ng/l volt (2. ábra).

A retrospektív vizsgálat második részében, a 2015-ös évben 118 olyan szívelégtelen beteget kezeltünk, akinek az NT-proBNP értéke 10 000 ng/l felett volt. A kórházban meghaltak száma 13 volt, ami több mint 10%-os halálzást jelentett, szemben az összes szívelégtelen beteg 5,8%-os halálzásával. Az NT-proBNP értékek között



1. ábra A 2006–2016 közötti szívelégtelen betegek NT-proBNP értékei a kórházi halálozás szerint kettébontva



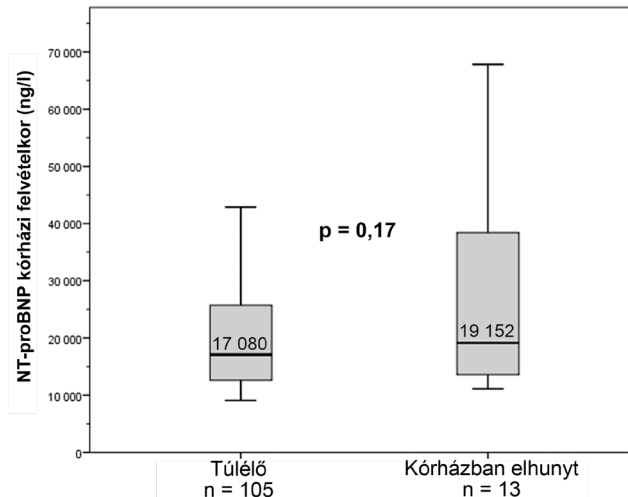
2. ábra A mortalitás kvartilisek szerinti megoszlása 3325 betegnél. A negyedik kvartilisnél a különbség szignifikáns ($p < 0,001$), NT-proBNP 10 720 ng/l

már nem volt szignifikáns különbség a medián értékek tekintetében ebben az extrém magas NT-proBNP-vel felvett csoportban (17 080 ng/l versus 19 152 ng/l), amint ezt a 3. ábra demonstrálja.

A 2015-ben szívelégtelenséggel kezelt komorbiditá-sait vizsgálva azt találtuk, hogy a túlélők és meghaltak között szignifikáns különbség csak a troponin-T- és a hemoglobinszintekben volt, valamint akkor, ha az anamnézisben anaemia, veseelégtelenség és ischaemiás etiológia szerepelt (1. táblázat).

Megbeszélés

A felvételi NT-proBNP kórházi halálozás prognózisára vonatkozó – nagy betegszámon alapuló – adatokat nem találunk, ezért a retrospektív adatgyűjtést hiánypótlónak gondoljuk.



3. ábra Extrém magas NT-proBNP és kórházi halálozás a 2015-ben szívelégtelenség miatt felvett betegeknél (n = 118)

A vizsgálat főbb eredményei a következők voltak:

1. A felvételi NT-proBNP esetén a 10 000 ng/l feletti érték szignifikáns kórházi mortalitásnövekedést jelent.
2. A 10 000 ng/l feletti tartományban már nincsen szignifikáns különbség a túlélők és meghaltak értékei között.
3. Nincsen olyan etiológiai tényező, amit egyértelműen felelőssé lehetne tenni az extrém magas NT-proBNP értékekért, illetve a halálozásért. A troponint nem önálló etiológiai tényezőnek, hanem a szívizom-károsodás markerének tekintettük.

A vizsgálat fontosabb korlátai a következők:

1. Nem vizsgáltuk a hospitalizációt jelentő szívelégtelenség akut okát, mert az esetek egy részében ez nem volt kideríthető, illetve multifaktoriálisnak gondoltuk.

1. táblázat Komorbiditások és epidemiológiai tényezők összehasonlítása a 2015-ben szívelégtelenséggel kezelt betegeknél

Változó	Kórházban meghaltak	Túlélők	p
Férfi	67%	56%	0,553
Életkor	78,6	76,0	0,561
Hgb	111	127	0,024
Creatinin	250	162	0,087
GFR	31	46	0,172
Troponin, ng/l	650	167	<0,001
Afi	62%	40%	0,151
HPT	58%	49%	0,762
Anaemia	67%	22%	0,002
COPD	25%	0,1%	0,379
Veseelégtelenség	92%	49%	0,005
DM	25%	33%	0,749
ISZB	85%	44%	0,007
ValvHF	23%	13%	0,386

2. Ugyanezért nem vizsgáltuk a kórházi halálozás közvetlen okát sem.
3. Az NT-proBNP esetében csak egy felvételi NT-proBNP értéket néztünk és nem vizsgáltuk annak a kinetikáját az elkövetkező 6–12 órában (mivel ismételt mérések csak néhány betegnél álltak rendelkezésre), ami további emelkedést jelenthetett volna az esetek egy részében.

Következtetés

Elmondható, hogy a felvételi NT-proBNP értéknek nemcsak diagnosztikus, hanem rövid távú prognosztikai értéke is van, amennyiben extrém magas. Ez az érték keverítve 10 000 ng/l feletti NT-proBNP-t jelent.

E megfigyelésünk nagyobb betegszámon alátámasztja *Omar és mtsai* vizsgálatát, akik nemrég publikálták, hogy az extrém felvételi BNP nem reprezentálja sem a congestio mértékét, sem a rehospitalizációt, de a hat hónapos összsmortalitást igen [9]. Hozzátehetjük, hogy NT-proBNP esetében ez már igaz a kórházi halálra is. Végezetül ismételn hangsúlyozni kell, hogy megállapításaink megerősítésére egy hasonlóan nagy betegszámú prospektív vizsgálat szükséges.

Anyagi támogatás: A közlemény megírásával kapcsolatban a szerzők anyagi támogatásban nem részesültek.

Szerzői munkamegosztás: B. B.: A közlemény megírása. N. E.: Laboradatok gyűjtése. S. M.: Statisztikai feladatok végzése. T. J.: Szakmai javaslatok a cikk írásához. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltség: A szerzőknek nincsenek a cikk megírásával, illetve tartalmával kapcsolatban érdekltségei.

Irodalom

- [1] McMurray, J. J., Stewart, S.: The burden of heart failure. Eur. Heart J. Suppl., 2002, 4(Suppl. D), D50–D58.
- [2] Owan, T. E., Hodge, D. O., Herges, R. M., et al.: Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. N. Engl. J. Med., 2006, 355, 251–259.
- [3] Braunwald, E.: Biomarkers in heart failure. N. Engl. J. Med., 2008, 358, 2148–2159.
- [4] Kovács, L. G., Nyolczas, N., Habon, T., et al.: Measurement of natriuretic peptides in heart failure: the good laboratory and clinical practice. [Natriuretic peptidek mérése szívégtelen betegekben: a helyes laboratóriumi és klinikai gyakorlat.] Orv. Hetil., 2015, 156, 1235–1245. [Hungarian]
- [5] Baggish, A. L., van Kimmenade, R. R., Januzzi, J. L. Jr.: Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing and prognosis in patients with acute dyspnea, including those with acute heart failure. Am. J. Cardiol., 2008, 101(3 Suppl.), S49–S55.
- [6] Kang, S. H., Park, J. J., Choi, D. J., et al.: Prognostic value NT-proBNP in heart failure with preserved versus reduced EF. Heart, 2015, 101, 1881–1888.
- [7] Tomcsányi, J., Toth, E.: Epidemiology and therapy of heart failure in the early XXI century. [Szívégtelenség epidemiológiája és terápiája Magyarországon a XXI. század elején.] Card. Hung., 2012, 42, 42–49.
- [8] McKee, P. A., Castelli, W. P., McNamara, P. H., et al.: The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. N. Engl. J. Med., 1971, 285, 1441–1446.
- [9] Omar, H. R., Guglin, M.: Extremely elevated BNP in acute heart failure: Patient characteristics and outcomes. Int. J. Cardiol., 2016, 218, 120–125.

(Tomcsányi János dr.,
Budapest, Árpád fejedelem u. 7., 1023
e-mail: tomcsanyij@gmail.com)

Tisztelt Szerzőink, Olvasóink!

Az Orvosi Hetilapban megjelenő/megjelent közlemények elérhetőségére több lehetőség kínálkozik.

Rendelhető különnyomat, melynek áráról bővebben a www.akkrt.hu honlapon (Folyóirat Szerzőknek, Különnyomat menüpont alatt) vagy Szerkesztőségünkben tájékozódhatnak.

A közlemények megvásárolhatók pdf-formátumban is, illetve igényelhető Optional Open Article (www.openart.com).

Adott díj ellenében az online közlemények bárki számára hozzáférhetők honlapunkon (a közlemények külön linket kapnak, így más oldalról is linkelhetővé válnak).

Bővebb információ a hirdetes@akkrt.hu címen vagy különnyomat rendelése esetén a Szerkesztőségtől kérhető.