

# Clinical implementation of serological markers in heart failure

## Citation for published version (APA):

van Kimmenade, R. R. (2006). *Clinical implementation of serological markers in heart failure*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Universiteit Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20060519rk>

## Document status and date:

Published: 01/01/2006

## DOI:

[10.26481/dis.20060519rk](https://doi.org/10.26481/dis.20060519rk)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

## SUMMARY

Heart failure is highly prevalent yet difficult to diagnose, especially in the acutely dyspnoeic patient. Serological tests seem to be promising tools that could improve the clinician's capability to diagnose or exclude heart failure in patients suffering from acute dyspnea. This thesis summarizes our efforts to optimize the use of serological tests, especially aminoterminal proBrain Natriuretic Peptide (NT-proBNP), in the daily clinical practise of heart failure.

Chapter 1 describes the details and characteristics of the International Collaborative On NT-proBNP (ICON) study. In this international multicentre study, we examined NT-proBNP concentrations among 1256 acutely dyspnoeic patients with and without acute heart failure and we identified the optimal cut-points for diagnosis and prognosis. We found that the optimal strategy to positively confirm acute heart failure was to use age-related cut-points of 450 pg/ml, 900 pg/ml, and 1800 pg/ml for ages <50 years, 50-75 years, and >75 years of age. To rule out heart failure, an age-independent cut-point of 300 pg/ml was optimal to exclude acute heart failure. Applying this cut-point strategy in our study population demonstrated that NT-proBNP alone was valuable for diagnostic evaluation in 83% of all subjects with acute dyspnea. Among those with acute heart failure, a presenting NT-proBNP concentration >5180 pg/ml was strongly predictive of death on short term.

In order to further improve diagnostic accuracy in acute dyspnea, we analyzed in Chapter 2 more in detail the subset of patients in the ICON study where the NT-proBNP concentration did not allow to either confirm or reject the diagnosis of heart failure: moderately elevated BNP between the rule-in cutpoint and their rule-out cutpoint, the so-called 'grey zone'. As discussed above, 17% of our total population had a 'grey zone' NT-proBNP concentration. Of this group, 54% were diagnosed with acute heart failure. Among these subjects, heart failure patients were more likely to be older, to have a history of heart failure, to be in atrial fibrillation and to have elevated troponin T concentrations, when compared with those without heart failure. In multivariate analysis, the use of loop diuretic on presentation, paroxysmal nocturnal dyspnea, jugular venous distention, and the absence of a cough were associated with a diagnosis of acute heart failure among 'grey zone' patients. Adding this specific clinical information to NT-proBNP could improve the diagnostic accuracy among subjects with intermediate NT-proBNP concentrations. Thus, an intermediate level of NT-proBNP in a subject taking diuretics increases the likelihood of heart failure. Furthermore, heart failure subjects with diagnostic NT-proBNP concentrations had the highest mortality rates, subjects without heart failure and NT-proBNP below 300 pg/ml had the lowest mortality rates; subjects with 'grey zone' NT-proBNP had intermediate outcomes, irrespective of their final diagnosis.

Plasma concentrations of Brain Natriuretic Peptide (BNP) and NT-proBNP, both established cardiac biomarkers, are inversely related to renal function. This relation has been interpreted to indicate an accumulation of these peptides with declining glomerular filtration rate.

However, renal impairment and cardiovascular disease often coincide and it remains possible that elevated natriuretic peptides in subjects with renal impairment truly reflect cardiac involvement rather than decreased clearance.

Since we were interested in the interaction between NT-proBNP and renal impairment, we studied in Chapter 3 the individual and integrative role of NT-proBNP and parameters of renal function for prognosis in heart failure. Therefore, we dichotomised all heart failure patients in the ICON study according to NT-proBNP concentration and baseline glomerular filtration rate. The primary endpoint was 60 days mortality. We found that a  $GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$  or a NT-proBNP  $> 4647 \text{ pg/ml}$  were both independent predictors of short-term mortality but that the combination was the most powerful predictor of 60 days mortality. In addition, we also divided our patients according to changes in renal function during admission. Among subjects with an NT-proBNP above the median, those with a creatinine rise  $\geq 0.3 \text{ mg/dL}$  ( $= 26.5 \text{ } \mu\text{mol/L}$ ) had the worst prognosis while in subjects with a NT-proBNP below the median, prognosis was not influenced by either impaired renal function at presentation or the development of renal impairment during admission. This indicates that NT-proBNP can be interpreted in the presence of renal impairment.

Chapter 4 describes an invasive study of the interaction between BNP/NT-proBNP and renal function. In this study, we measured concentrations of BNP, NT-proBNP and Cystatin-C in the renal arteries and veins of 178 hypertensive patients undergoing renal arteriography and combined these findings with invasive renal blood flow measurements. These data enabled us to compare the renal handling of BNP, NT-proBNP and Cystatin-C. Our study confirms that patients with renal impairment have elevated levels of natriuretic peptides but also typical echocardiographic abnormalities compatible with diastolic dysfunction. We found that the renal clearance of BNP and NT-proBNP parallels the renal clearance of Cystatin-C. Our findings surmise that in mild renal impairment, (i.e.  $GFR > 30\text{-}40 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ) natriuretic peptide plasma concentrations are minimally influenced by a decreased clearance. However, combining measurements of (NT-pro)BNP with Cystatin-C might distinguish changes related to modifications in renal function from changes in cardiac production, which often coincides.

BNP also correlates negatively with Body Mass Index (BMI). Since BNP is cleared by adipocytes, it is unclear whether this correlation reflects increased clearance or decreased cardiac production. The cleavage equivalent amino-terminal proBNP (NT-proBNP) is not cleared by adipocytes. In another interventional study, discussed in Chapter 5, we investigated the influence of obesity on plasma levels of BNP and NT-proBNP. We repeatedly measured plasma levels of BNP and NT-proBNP in 22 patients that underwent bariatric surgery. Since plasma levels of both peptides increase while BMI dramatically decreases, this increase can not be attributed to a diminished clearance by adipocytes. We propose that production of BNP and NT-proBNP may be

decreased in obesity. This suggests that adipose tissue may decrease production of BNP and NT-proBNP by a yet unidentified mechanism.

Since measurement of NT-proBNP provides information on cardiac myocytes, but not on other cell types involved in heart failure, we also compared the prognostic role of several other serological markers that reflect other pathophysiological mechanisms active in failing hearts as well. In Chapter 6, we evaluated the prognostic role of NT-proBNP, apelin and galectin-3 in the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) study population. This population consists of 599 patients presenting with dyspnea at the Emergency Department, of which 209 had acute heart failure.

NT-proBNP was superior to both apelin and galectin-3 for *diagnosing* acute heart failure, however, an elevated level of galectin-3 was the best independent predictor of 60-days mortality or the combination of death/recurrent heart failure within 60 days.

Our data demonstrate the potential utility of galectin-3 as a useful marker for evaluation of patients with suspected or proven acute heart failure, while apelin measurement was not useful for these indications. Moreover, the combination of galectin-3 with NT-proBNP was the best predictor for prognosis in subjects with acute heart failure.

Anemia is a parameter that resembles the chronic or systemic effects of heart failure. We also evaluated in the ICON Study the relationships between hemoglobin, NT-proBNP, and 60-day mortality. The World Health Organisation criterion for anemia (i.e. hemoglobin of less than 13.0g/dL [male] and less than 12.0g/dL [female]) was met by 44% of the cohort. Anemia was an independent predictor of short-term mortality that was inferior but additional to NT-proBNP. We found that anemia was common in our cohort of subjects with acute heart failure and that anemia is related to adverse short-term outcome. Integrated use of hemoglobin and NT-proBNP measurements provides powerful additive information and is superior to the use of either in isolation.



## SAMENVATTING

Hartfalen is een frequent voorkomende ziekte die vaak moeilijk te diagnosticeren is, vooral in de patiëntenpopulatie die lijdt aan acute kortademigheid. Het stellen van de diagnose met behulp van bepaalde bloedtesten is een veelbelovend nieuw hulpmiddel voor artsen om accurater hartfalen te kunnen vaststellen dan wel te kunnen uitsluiten. Dit proefschrift somt onze inspanningen op om het gebruik van deze bloedtesten, met name het *aminotermiaal proBrain Natriuretic Peptide* (NT-proBNP), in de dagelijkse klinische praktijk te optimaliseren.

Hoofdstuk 1 beschrijft de details en karakteristieken van de *International Collaborative On NT-proBNP* (ICON) studie. In deze internationale multi-centra studie bestudeerden we de NT-proBNP concentraties in 1256 patiënten met acute kortademigheid die wel of niet door hartfalen werd veroorzaakt en aan de hand daarvan hebben we de meest geschikte afkapwaardes voor het bepalen van de diagnose en de prognose vastgesteld. De meest optimale methode om hartfalen te diagnosticeren is om leeftijdsafhankelijke afkapwaardes te gebruiken van 450 pg/mL, 900 pg/mL, en 1800 pg/mL voor respectievelijk de leeftijdscategorieën <50 jaar, 50-75 jaar en >75 jaar in combinatie met een leeftijdsonafhankelijke afkapwaarde van 300 pg/mL om hartfalen uit te sluiten. Door deze afkapwaardes te hanteren, was NT-proBNP diagnostisch in 83 % van alle patiënten met acute kortademigheid. In de groep met acuut hartfalen was het hebben van een NT-proBNP >5180 pg/ml een sterke voorspeller voor overlijden op korte termijn.

Voor verdere verbetering van de diagnostische accuratesse bij acute kortademigheid, analyseren we in hoofdstuk 2 de groep patiënten in de ICON studie met een NT-proBNP concentratie die ligt tussen hun afkapwaarde om hartfalen te diagnosticeren en de afkapwaarde om hartfalen uit te sluiten, het zgn. "grijs gebied", meer uitgebreider. Zoals hierboven beschreven, heeft 17% van onze totale populatie een "grijs gebied" NT-proBNP. In deze groep werd in 54% de diagnose "acuut hartfalen" gesteld. Patiënten met hartfalen in deze groep waren, in vergelijking met de patiënten die geen hartfalen hadden, in de regel ouder, hadden meestal een voorgeschiedenis van hartfalen, waren vaker in boezemfibrilleren en hadden vaker een verhoogde troponine T concentratie. In multivariate analyse blijkt dat het gebruik van lisdiuretica bij opname, paroxysmale nachtelijke kortademigheid, het hebben van gestuwde halsvenen en de afwezigheid van hoesten, in patiënten met een "grijs gebied" NT-proBNP concentratie geassocieerd zijn met hartfalen. Door deze informatie te combineren met NT-proBNP kan de diagnostische accuratesse in deze patiënten met intermediaire NT-proBNP concentraties verbeterd worden. Bovendien hebben de patiënten met hartfalen met een diagnostische NT-proBNP concentratie de hoogste kans op overlijden op korte termijn, hebben patiënten zonder hartfalen met een NT-proBNP concentratie lager dan 300 pg/ml de minste kans op overlijden en hebben individuen met een "grijs gebied" NT-proBNP een intermediaire kans op overlijden, ongeacht hun diagnose.

De plasma concentraties van het *Brain Natriuretic Peptide* (BNP) en NT-proBNP, beide algemeen geaccepteerde cardiovasculaire biomarkers, vertonen een omgekeerde correlatie met nierfunctie. Aangenomen werd dat deze relatie bij een verminderde uitscheiding werd veroorzaakt door een opstapeling van deze eiwitten.

Echter, het hebben van hart- en vaatziekten en een vermindering van nierfunctie gaat vaak samen en een andere mogelijkheid is derhalve dat een verhoogde spiegel van natriuretische peptiden inderdaad cardiovasculaire pathologie weerspiegelt in plaats van een verminderde uitscheiding.

Aangezien de interactie tussen NT-proBNP en een nierfunctie ons interesseert, bestudeerden we in hoofdstuk 3 de afzonderlijke en gecombineerde waarde van NT-proBNP en nierfunctie parameters voor de prognose van hartfalen. We verdeelden daarvoor alle hartfalen patiënten in de ICON studie volgens N-proBNP en *glomerular filtration rate* (GFR). Ons primaire eindpunt was de 60 dagen overleving. Zowel een GFR 60ml/min/1.73m<sup>2</sup> als een NT-proBNP >4647 pg/ml waren beiden onafhankelijke voorspellers van de korte termijn overleving maar de combinatie van beide was de sterkste voorspeller van de 60 dagen mortaliteit. Vervolgens deelden we onze patiënten in op basis van een verandering in nierfunctie gedurende de opname. In de patiënten met een NT-proBNP boven de mediaan hadden degene waarvan het serum creatinine gedurende de opname  $\geq 0.3$  mg/dL (=26.5  $\mu$ mol/L) steeg de slechtste prognose, terwijl in patiënten met een NT-proBNP lager dan de mediaan de prognose niet werd beïnvloed door noch een slechte nierfunctie bij opname noch een vermindering in nierfunctie gedurende de opname. Dit suggereert dat NT-proBNP concentraties ook geïnterpreteerd kunnen worden bij een verminderde nierfunctie.

Hoofdstuk 4 beschrijft een invasieve studie naar de interactie tussen BNP/NT-proBNP en nierfunctie. In deze studie hebben we de concentraties BNP, NT-proBNP en Cystatin-C gemeten in de nierarteries en nierven van 178 hypertensieve patiënten die een nierangiogram ondergingen en we hebben dit gecombineerd met invasieve metingen van de *renal blood flow*. Hierdoor konden we de renale verwerking van BNP, NT-proBNP en Cystatin-C vergelijken. Onze studie bevestigt niet alleen dat patiënten met een verminderde nierfunctie verhoogde spiegels van natriuretische peptiden hebben maar ook dat ze typische echocardiografische tekenen van diastolische dysfunctie vertonen. We vonden eveneens dat de renale klaring van BNP en NT-proBNP parallel loopt aan de renale klaring van Cystatin-C. Onze bevindingen houden in dat in gevallen van een matig verminderde nierfunctie (d.w.z. GFR > 30-40 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), de plasma concentraties van de natriuretische peptiden slechts minimaal worden beïnvloed door een verminderde klaring. Het combineren van het meten van (NT-pro)BNP met Cystatin-C zou verder de mogelijke veranderingen in NT-proBNP die veroorzaakt worden door veranderingen in klaring kunnen onderscheiden van veranderingen in cardiale productie, twee processen die vaak parallel lopen.

BNP vertoont eveneens een negatieve correlatie met de Body Mass Index (BMI). Aangezien BNP ook wordt afgebroken in vetcellen, is het onduidelijk of deze correlatie veroorzaakt wordt door een verhoogde afbraak of door een verminderde productie. NT-proBNP, de splitsingsequivalent van BNP, wordt niet afgebroken in vetcellen. In hoofd-

stuk 5 bespreken we onze andere interventionele studie, waarin de invloed van overgewicht op de plasma spiegels van BNP en NT-proBNP bespreken. Hiervoor hebben we op verschillende tijdstippen de BNP en NT-proBNP plasma spiegels gemeten van 22 patiënten die gewichtsreductie chirurgie ondergingen. Aangezien de plasma spiegels van beide eiwitten stegen terwijl de BMI drastisch daalde, kunnen we deze stijging niet verklaren uit een verminderde afbraak in vetcellen. We stellen derhalve dat in overgewicht de productie van BNP en NT-proBNP verminderd is. Onze studie suggereert dat vetweefsel de productie van BNP en NT-proBNP verlaagt via een nog ongekend mechanisme.

Aangezien NT-proBNP in hartfalen vooral acute uitrekking van hartspiercellen weerpiegelt, hebben we ook naar serologische markers gekeken die andere pathofysiologische processen vertegenwoordigen. In hoofdstuk 6 evalueren we de prognostische rol van NT-proBNP, apelin en galectin-3 in de *ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department* (PRIDE) studie populatie. Deze populatie bestaat uit 599 patiënten die zich met acute kortademigheid presenteerden op een Eerste Hulp post en waarvan 209 patiënten acuut hartfalen hadden.

NT-proBNP was superieur t.o.v. apelin of galectin-3 als diagnosticum voor acuut hartfalen, alhoewel galectin-3 spiegels eveneens significant hoger waren in individuen mét acuut hartfalen in vergelijking met individuen zonder acuut hartfalen. Echter, een verhoogd galectin-3 was de beste onafhankelijke voorspeller voor 60-dagen mortaliteit of voor de combinatie van overlijden/heropname voor hartfalen binnen 60 dagen.

Onze data tonen aan dat galectin-3 potentieel toepasbaar is als prognostische marker in de evaluatie van patiënten met de verdenking op of bewezen acuut hartfalen, terwijl apelin niet bruikbaar is voor deze toepassing. Bovendien is de combinatie van galectin-3 met NT-proBNP de beste voorspeller voor de prognose van individuen met acuut hartfalen.

Anemie of bloedarmoede weerspiegelt de chronische en systemische effecten van hartfalen. We hebben in de ICON studie eveneens gekeken naar de relatie tussen hemoglobine, NT-proBNP, en 60-dagen overleving. In deze studie voldeed 44% aan het Wereld Gezondheids Organisatie criterium voor bloedarmoede, d.w.z. hemoglobine gehalte minder dan 13.0 g/dL voor mannen en minder dan 12.0 g/dL voor vrouwen. Het hebben van bloedarmoede was een onafhankelijke voorspeller voor overlijden op korte termijn met weliswaar een minder voorspellende maar wel toegevoegde waarde t.o.v. NT-proBNP. We vonden dat bloedarmoede frequent voorkwam in onze patiëntengroep met acuut hartfalen en tevens gerelateerd was aan een ongunstige prognose. Het gecombineerd interpreteren van hemoglobine met NT-proBNP uitslagen verschaft sterkere prognostische informatie die superieur is aan beide parameters afzonderlijk.