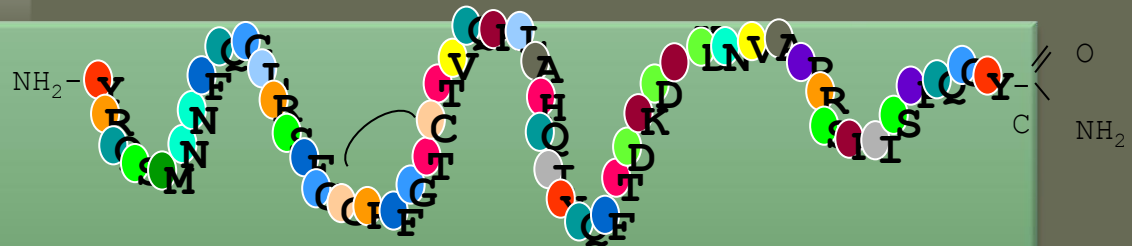




## III Congresso Novas Fronteiras em Cardiologia



**BNP's, ADM E COPEPTINA:  
DIFERENÇAS E VANTAGENS?**

Doroteia Silva  
Fevereiro 2013

# Introdução



*“Insuficiência cardíaca: estadio terminal e inexorável de todas as doenças cardiovasculares...”*

# Introdução

**Intervenções terapêuticas nas fases mais precoces das alterações cardíacas.**



**É possível modificar os mecanismos neuro-hormonais responsáveis pela manutenção e progressão da doença.**

**DIAGNÓSTICO E ACTUAÇÃO PRECOCES**

# Introdução

- ✓ Não existe um método único para o diagnóstico de insuficiência cardíaca.
- ✓ A capacidade de diagnóstico por meios puramente clínicos é frequentemente insuficiente...

## BIOMARCADORES

- ◉ Diagnóstico precoce
- ◉ Estratificação da gravidade da doença
- ◉ Titulação/monitorização da terapêutica
- ◉ Determinação do prognóstico

# Biomarcadores

## Heart Failure Biomarkers

- **Neurohormonal**

- Natriuretic peptides (ANP, BNP, CNP, and pro-peptides)
- Markers of RAAS activity
- Catecholamines
- Adiponectin
- Endothelins
- Adrenomedullin
- Leptin
- Arginine vasopressin

- **Necrosis and apoptosis**

- Troponins
- H-FABP
- Fas (APO-1)

- **Hormonal**

- IGF-1 and GH
- T<sub>3</sub>

- **Remodeling, endothelial dysfunction**

- C-reactive protein
- Galectin 3
- MMPs and TIMPs
- Osteopontin
- Cytokines (interleukins IL-1, 2, 6, 8, TNF- $\alpha$ ,

ICAM, selectin-P)

oproteins  
ferase

- Isoprostanes

- **Others**

- Hemoglobin
- Creatinine and estimates of glomerular filtration rate

Vantagens?  
Diferenças?





# ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012



## Recommendations for the diagnostic investigations in ambulatory patients suspected of having heart failure<sup>c</sup>

Measurement of blood chemistry (including sodium, potassium, calcium, urea/blood urea nitrogen, creatinine/estimated glomerular filtration rate, liver enzymes and bilirubin, ferritin/TIBC) and thyroid function is recommended to:

- (i) Evaluate patient suitability for diuretic, renin–angiotensin–aldosterone antagonist, and anticoagulant therapy (and monitor treatment)
- (ii) Detect reversible/treatable causes of HF (e.g. hypocalcaemia, thyroid dysfunction) and co-morbidities (e.g. iron deficiency)
- (iii) Obtain prognostic information.

I

C

A complete blood count is recommended to:

- (i) Detect anaemia, which may be an alternative cause of the patient's symptoms and signs and may cause worsening of HF
- (ii) Obtain prognostic information.

I

C

Measurement of natriuretic peptide (BNP, NT-proBNP, or MR-proANP) should be considered to:

- (i) Exclude alternative causes of dyspnoea (if the level is below the exclusion cut-point—see *Figure 1*—HF is very unlikely)
- (ii) Obtain prognostic information.

IIa

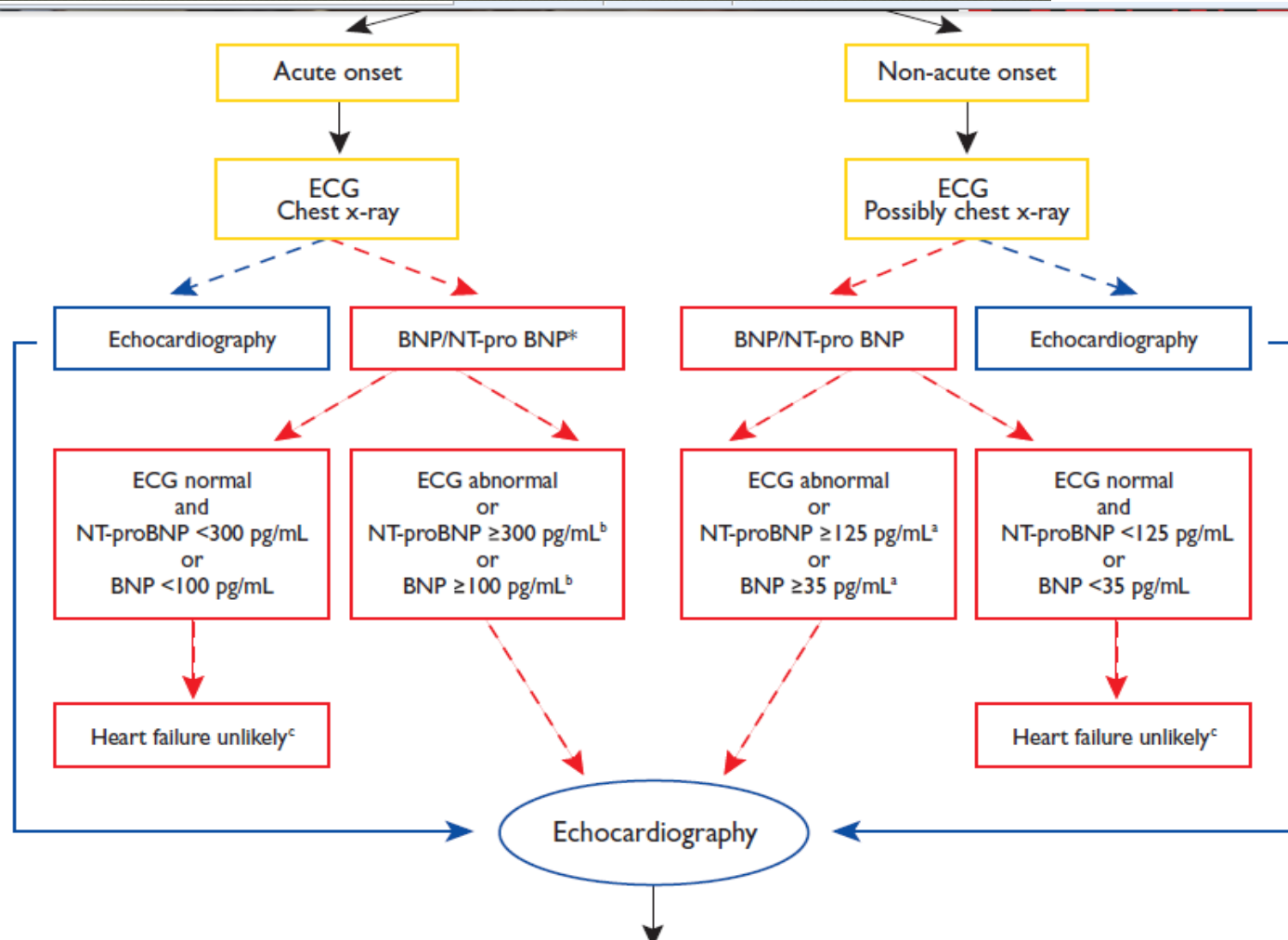
C

A chest radiograph (X-ray) should be considered to detect/exclude certain types of lung disease, e.g. cancer (does not exclude asthma/COPD). It may also identify pulmonary congestion/oedema and is more useful in patients with suspected HF in the acute setting.

IIa

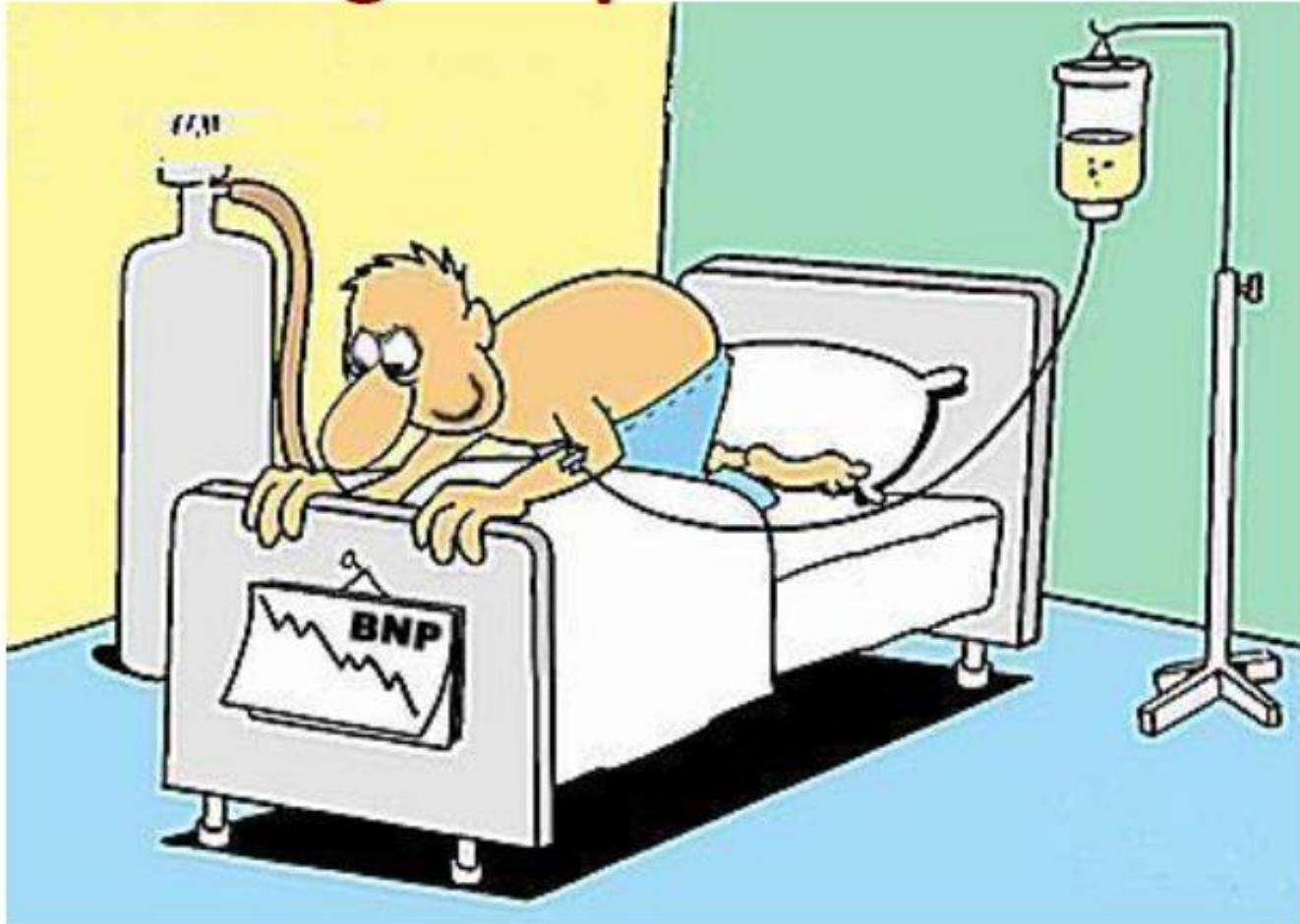
C

# Suspeita de Insuficiência Cardíaca



If heart failure confirmed, determine aetiology and start appropriate treatment.

# Serial BNP for Guiding Treatment During Hospitalization?







## ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012



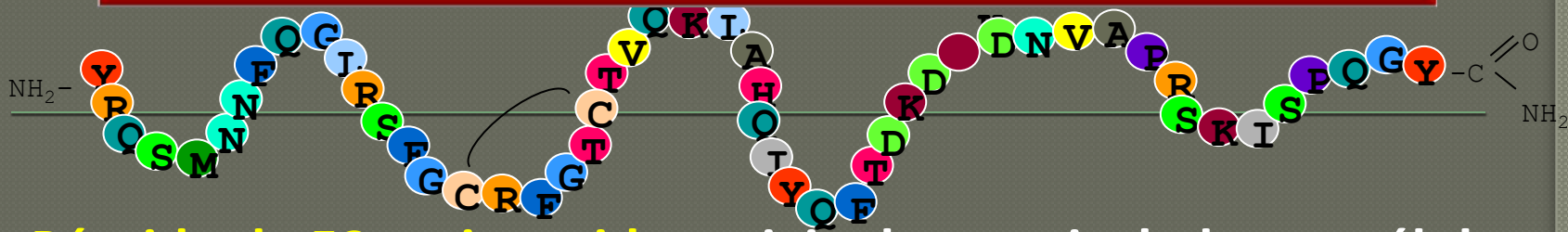
### 14.3 Serial natriuretic peptide measurement

High natriuretic peptide concentrations are associated with a poor prognosis, and a fall in peptide levels correlates with a better prognosis. However, several RCTs that evaluated natriuretic peptide-guided treatment (intensifying treatment in order to lower peptide levels) have given conflicting results.<sup>265</sup> It is uncertain whether outcome is better using this approach than by simply optimizing treatment (combinations and doses of drugs, devices) according to guidelines.

## Zonas cinzentas do BNP/NT-proBNP

- **Obesos**
- **Idosos**
- **Insuficientes Renais**

# Adrenomedulina (ADM)



■ **Péptido de 52 aminoácidos** originalmente isolado nas células

**Acção contra-reguladora dos sistemas simpático e SRAA**

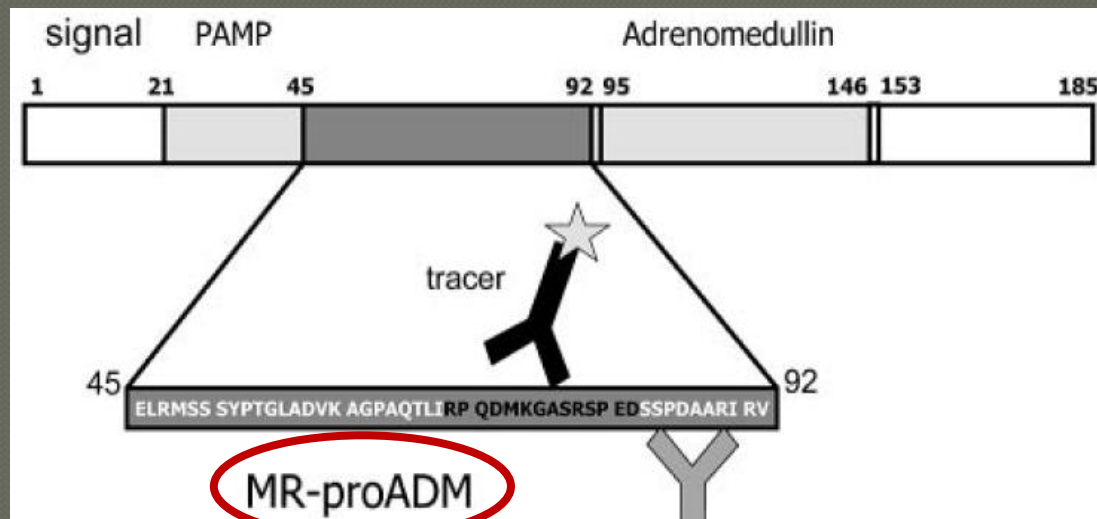
***“Upregulation of ADM represents a **protective mechanism..**”***

■ **ACÇÕES:** VASODILATAÇÃO NATRIURESE INOTROPISMO

# Midregional pro-Adrenomedullin (MR-proADM)

## Hypothesis:

→ “MR-proADM predicts disease severity and outcome in patients with dyspnea.”



# MR-proAdrenomedulina

- Estratificação da gravidade da IC
- Prognóstico da doença



# MR-proAdrenomedulina – estratificação de gravidade

- O aumento dos níveis de ADM acompanha a gravidade da disfunção cardíaca, avaliada pela classe NYHA.

## Increased plasma adrenomedullin levels in chronic congestive heart failure

Kohji Kobayashi, MD, Kazuo Kitamura, MD, Takuma Etoh, MD, Yoshitatsu Nagatomo, MD, Makoto Takenaga, MD, Tadashi Ishikawa, MD, Takuroh Imamura, MD, Yasushi Koiwaya, MD, and Tanenao Eto, MD *Miyazaki, Japan*

- Estudos divergentes têm sido publicados quanto à sua relação com fracção de ejeção.

Nishikimi T, J Am Coll Cardiol 1995

Jougasaki M, J Clin Invest 1996

Kobayashi K., Am Heart J 1996

Nishikimi T, Cardiovasc Hematol Agents 2005

von Haehling S et al. Eur J Heart Fail 2010

# **MR-proAdrenomedulina – Prognóstico**

## **Valor prognóstico de mortalidade:**

- **Doentes ambulatoriais estáveis com IC sistólica isquémica e não isquémica.**

Christopher A, Eur.J.Heart Fail 2009

- **Doentes internados em classe NYHA III-IV.**

Coletta AP, Eur J Heart Fail 2009

BACH, Eur J Heart Fail 2009

- **Doentes internados por dispneia independentemente da etiologia subjacente.**

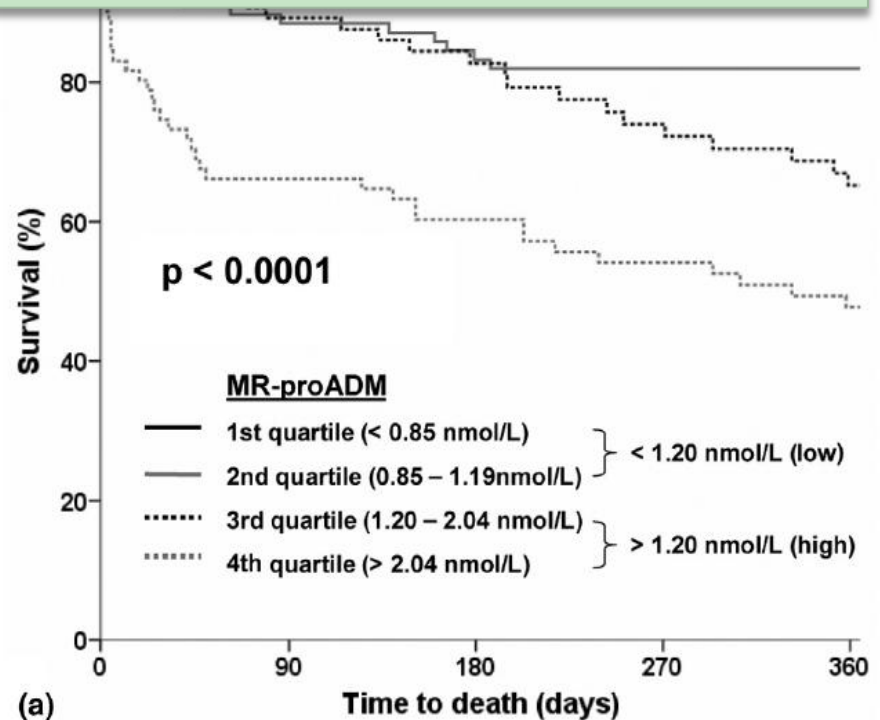
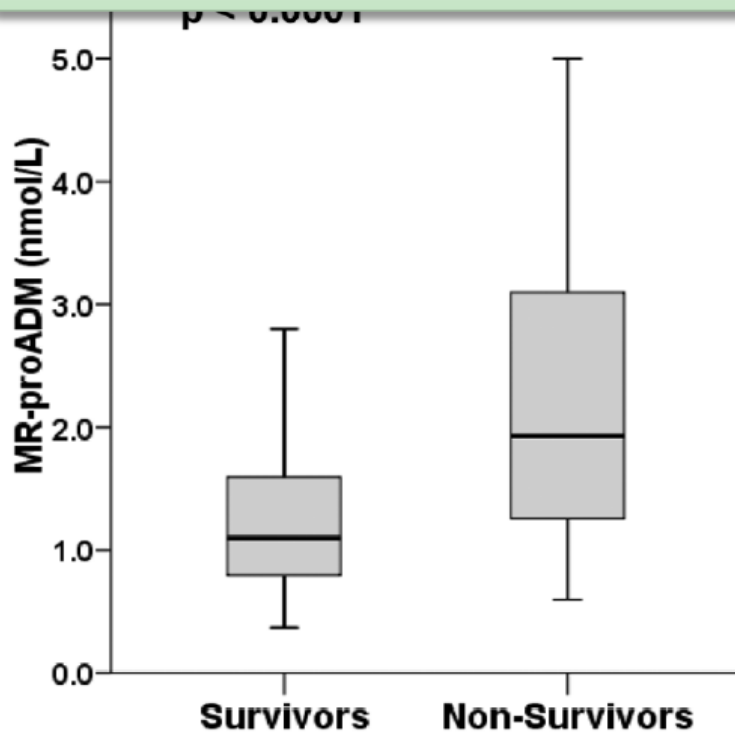
Potocki, Critical Care 2009

# Prognostic value of MR-proAdrenomedullin in Dyspnea

Potocki et al. Critical Care 2009

**Basel V study explored the concept of a biomarker on admission to predict outcome . 287 ED patients prospectively enrolled with acute dyspnea. Endpoint was 1 year mortality.**

**MR-proADM levels were elevated in non survivors compared to survivors regardless of underlying disease. There was a stepwise increase in all-cause mortality with increasing plasma levels**

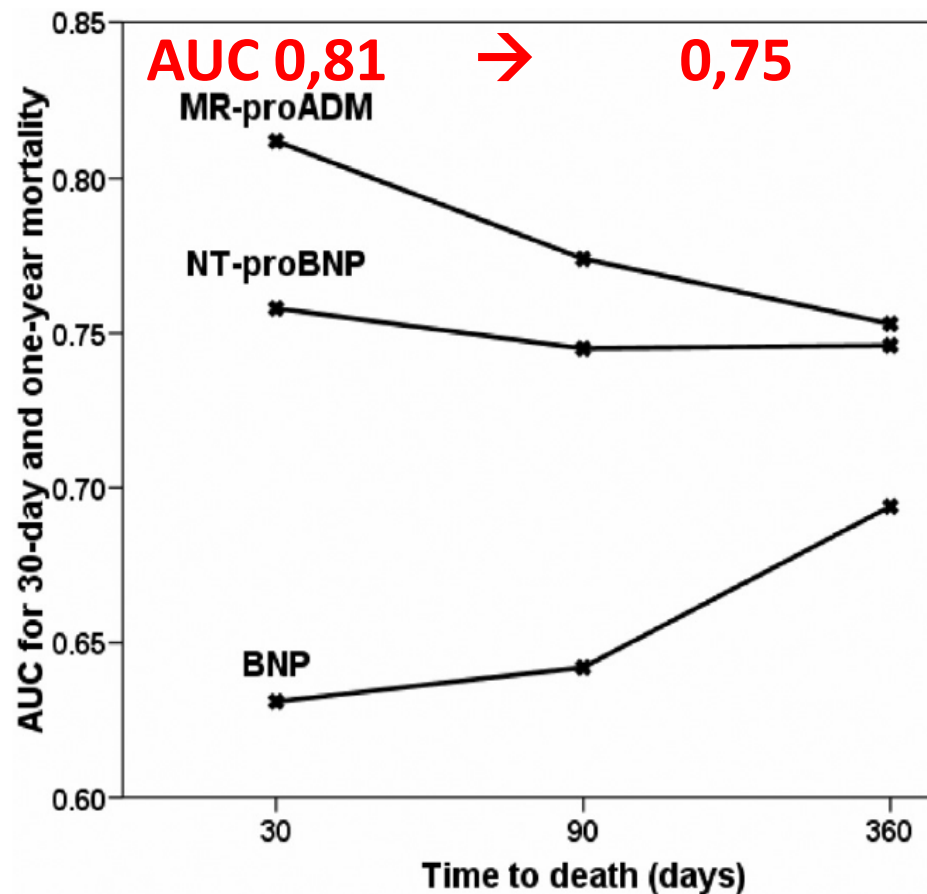


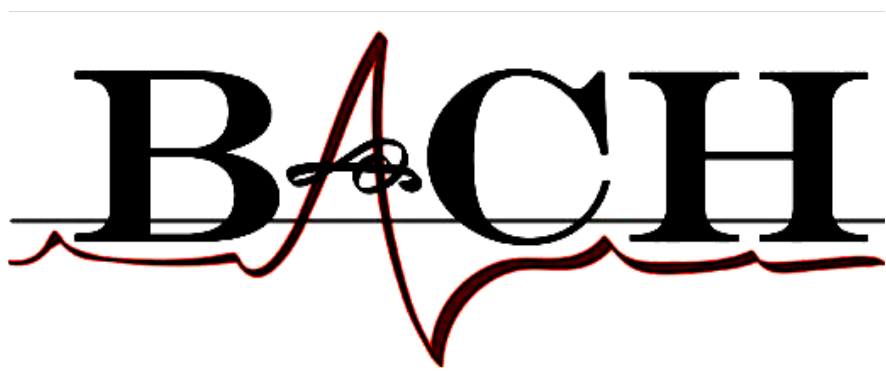
# Prognostic value of MR-proAdrenomedullin in Dyspnea

Basel V study: 287 ED patients with acute dyspnea, FU 1 year

**MR-proADM on admission predicts 30 days and 1 year mortality and seems to be better than NPs regarding short term mortality.**

**Combined MR-proADM and NT-proBNP helps to better risk stratify pts.**





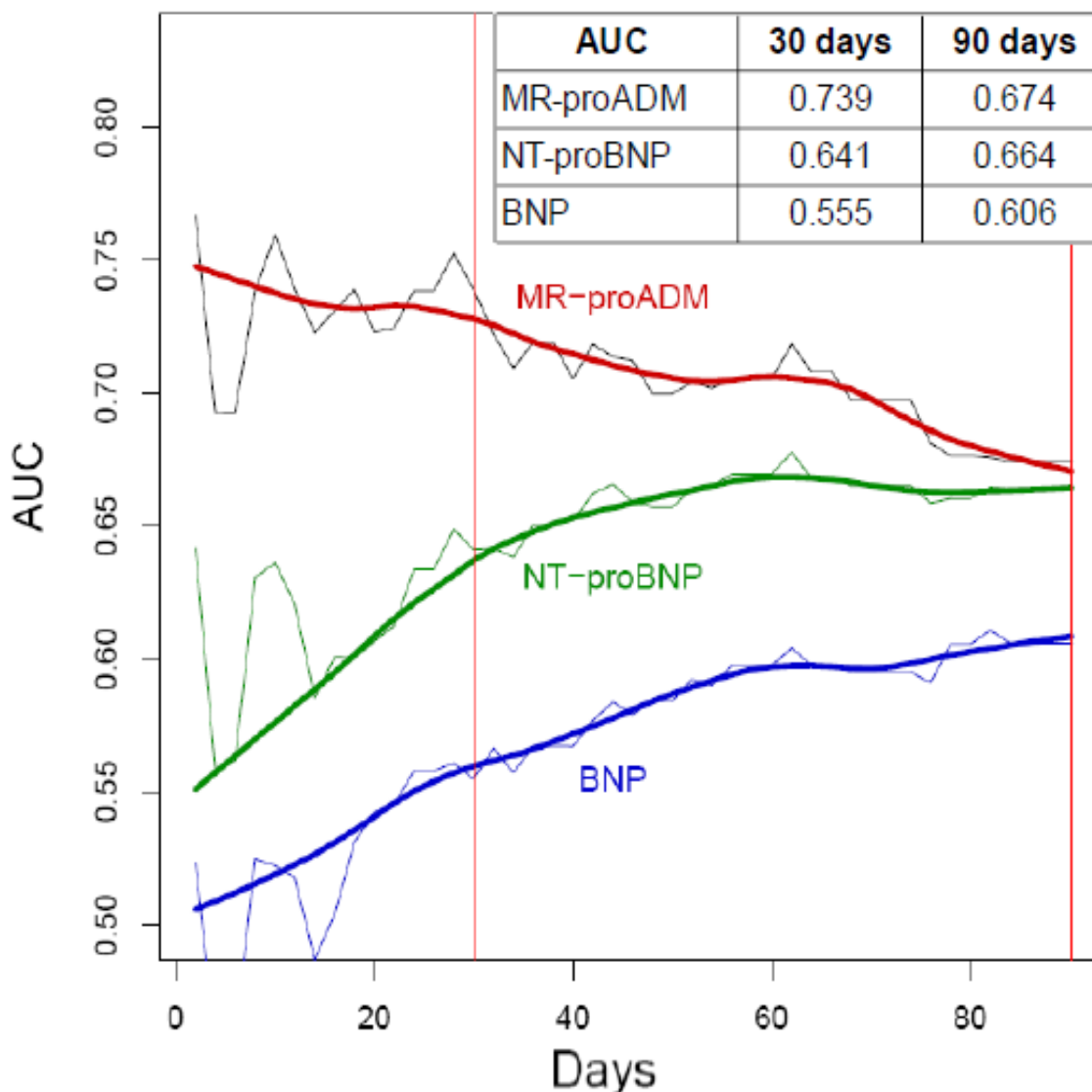
# Biomarkers in the Assessment of Congestive HearFailure

**Biomarker trial, which compared the prognostic accuracy of mid regional pro-Adrenomedullin (MR-proADM), proANP in comparison with BNP and NT-proBNP for 90-day mortality in patients presenting to the emergency room with acute heart failure.**

15 centros

N= 568 doentes admitidos por IC aguda

**MR-proADM predicts short term (30 day) survival exceptionally well.**

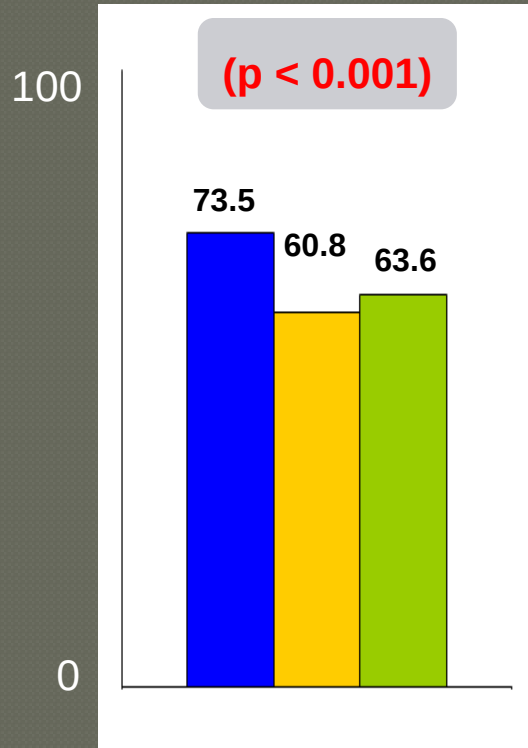






# Conclusions

- In the group admitted with CHF, MR-proADM was associated with a higher prognostic efficacy than both BNP and NT-proBNP ( $p < 0.001$  for both)
- Log MR-proADM was associated with a significant improvement in prognostic ability for 90-day mortality in the multivariate model ( $p < 0.001$ )
- Assessment of MR-proADM can help to identify patients who should receive higher priority in the ED.



30 days prognostic accuracy in CHF patients



MR-proADM



BNP

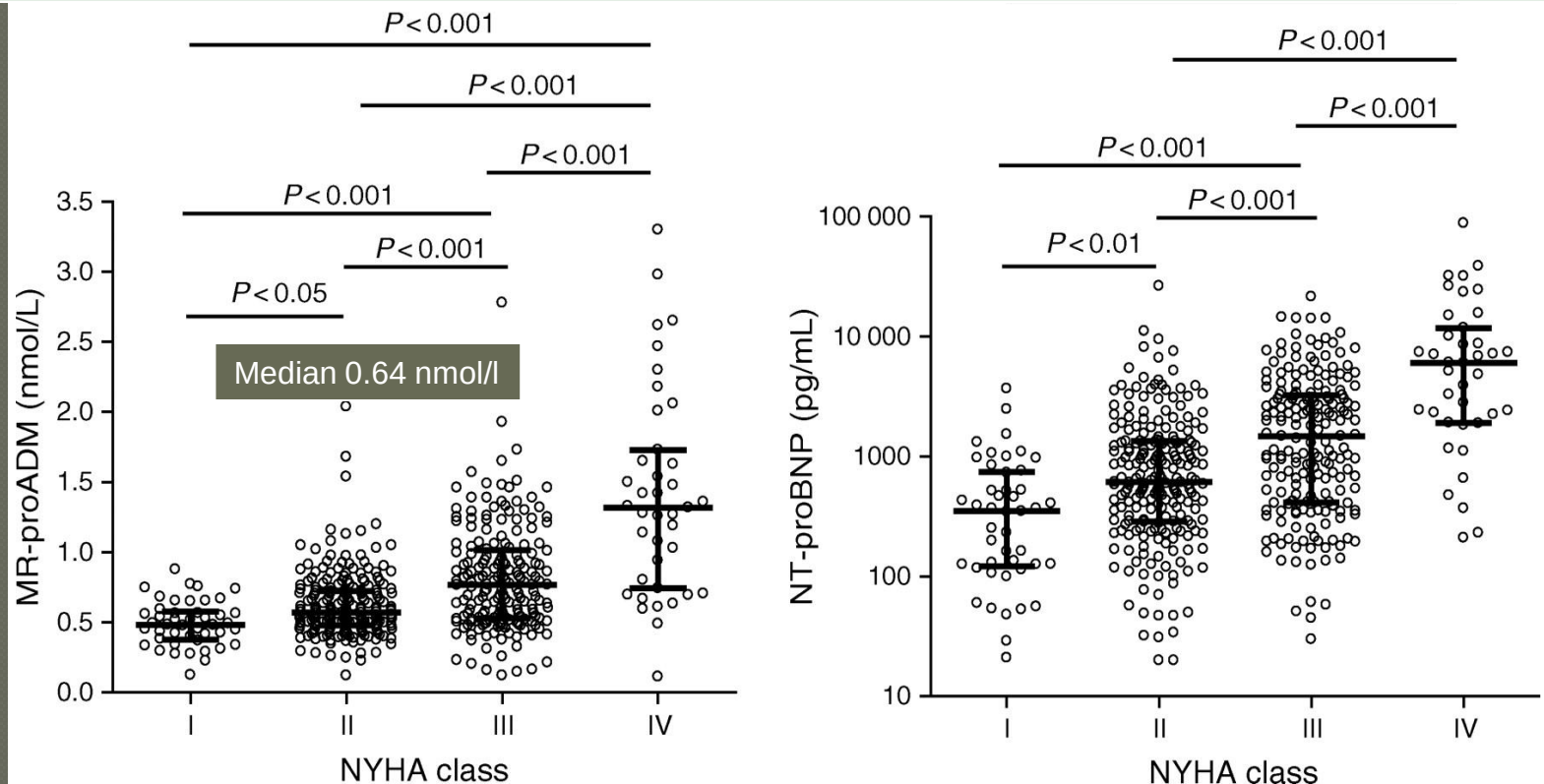


NT-proBNP

# Mid-regional pro-adrenomedullin as a novel predictor of mortality in patients with chronic heart failure

**MR-ProADM is increased in HF in proportion to severity of disease and is inversely related to left ventricular ejection fraction**

**MR-proADM and NT-proBNP levels increase according to NYHA class  
N= 501 pts**

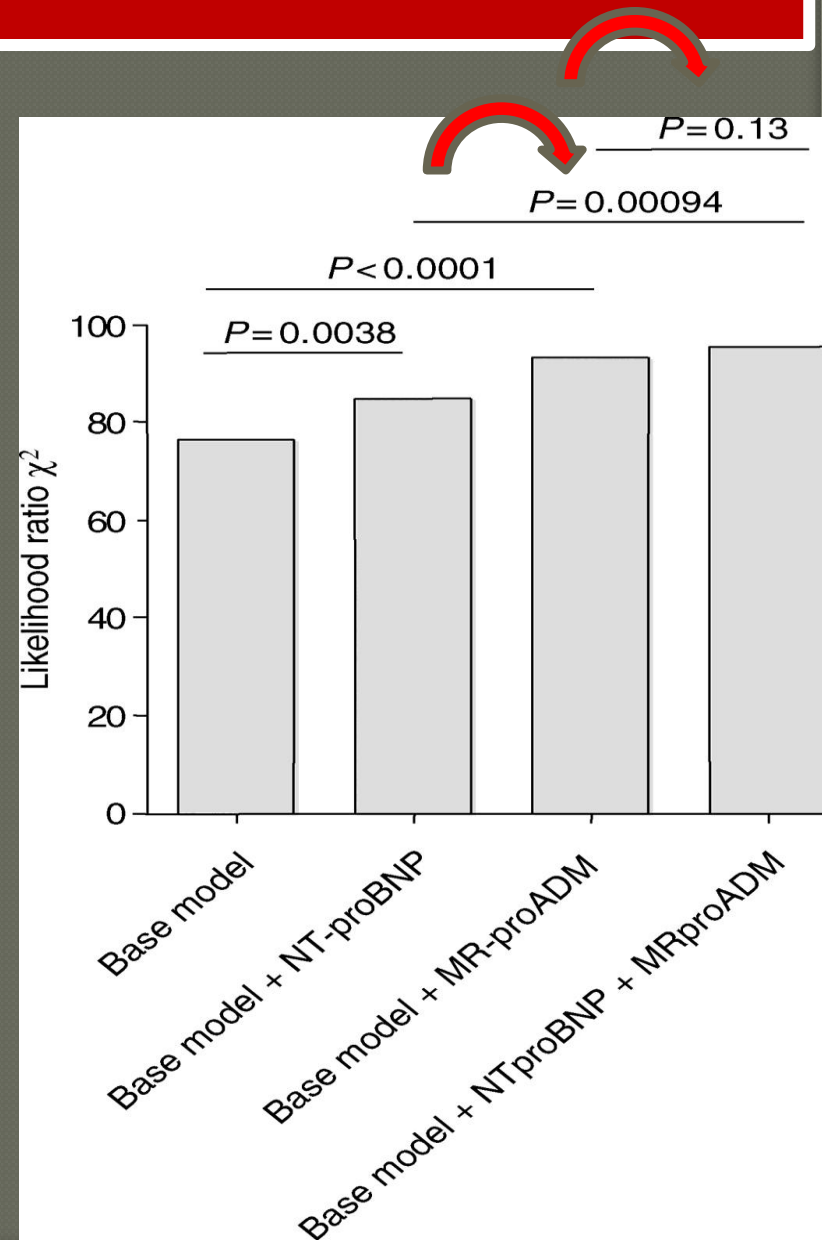


# Mid-regional pro-adrenomedullin as a novel predictor of mortality in patients with chronic heart failure

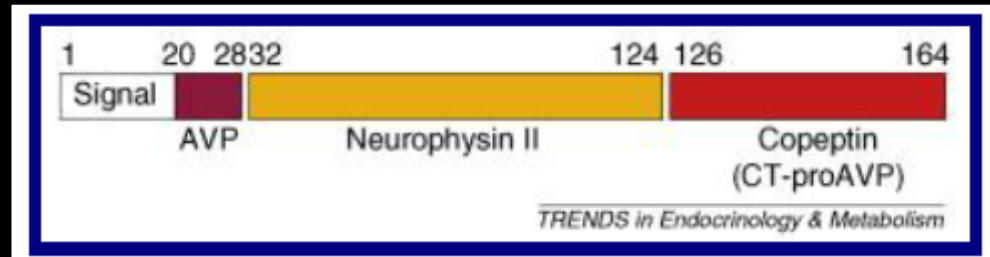
MR-proADM and NT-pro-BNP added prognostic value to a **base model** (LVEF, age, creatinine, and NYHA)

**MR-proADM, LVEF and NYHA class are the only independent predictors of death**

**MR-proADM is an independent predictor of mortality in CHF, stronger than NT-proBNP**



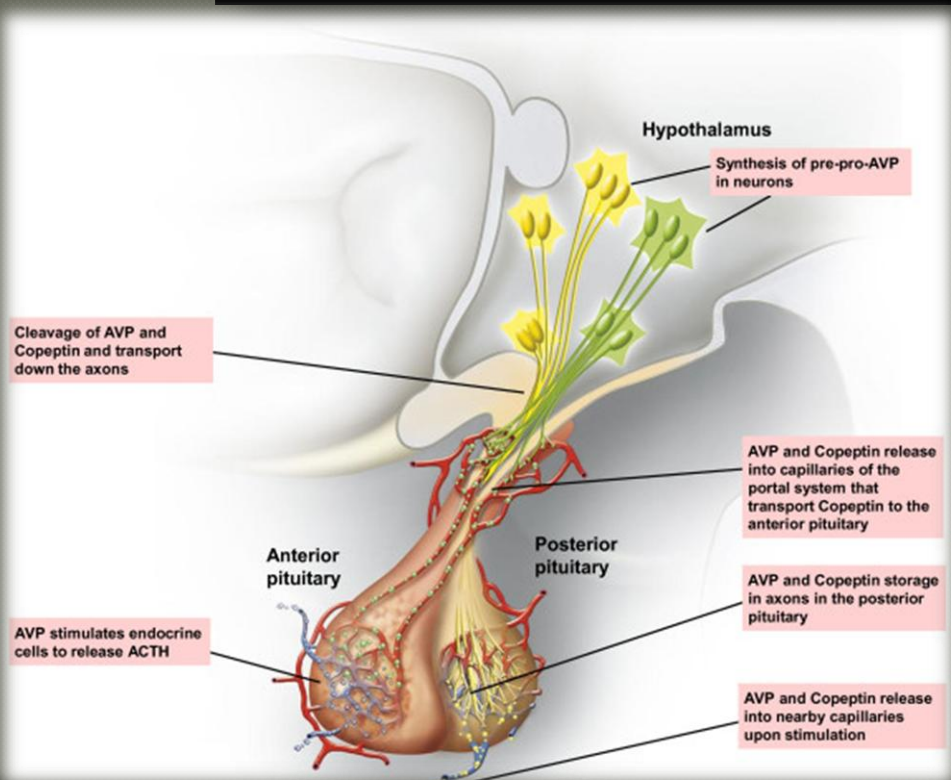
# Copeptina



A copeptina é o fragmento C-terminal da vasopressina, molécula libertada pela neurohipófise em resposta a alterações da osmolaridade plasmática.

## Funções:

- ✓ Osmorregulação e homeostase cardiovascular
- ✓ Vasoconstrição
- ✓ Fibrose miocárdica



ARTIGO ORIGINAL

## Biomarcadores da classe funcional na insuficiência cardíaca sistólica. Relevância da copeptina

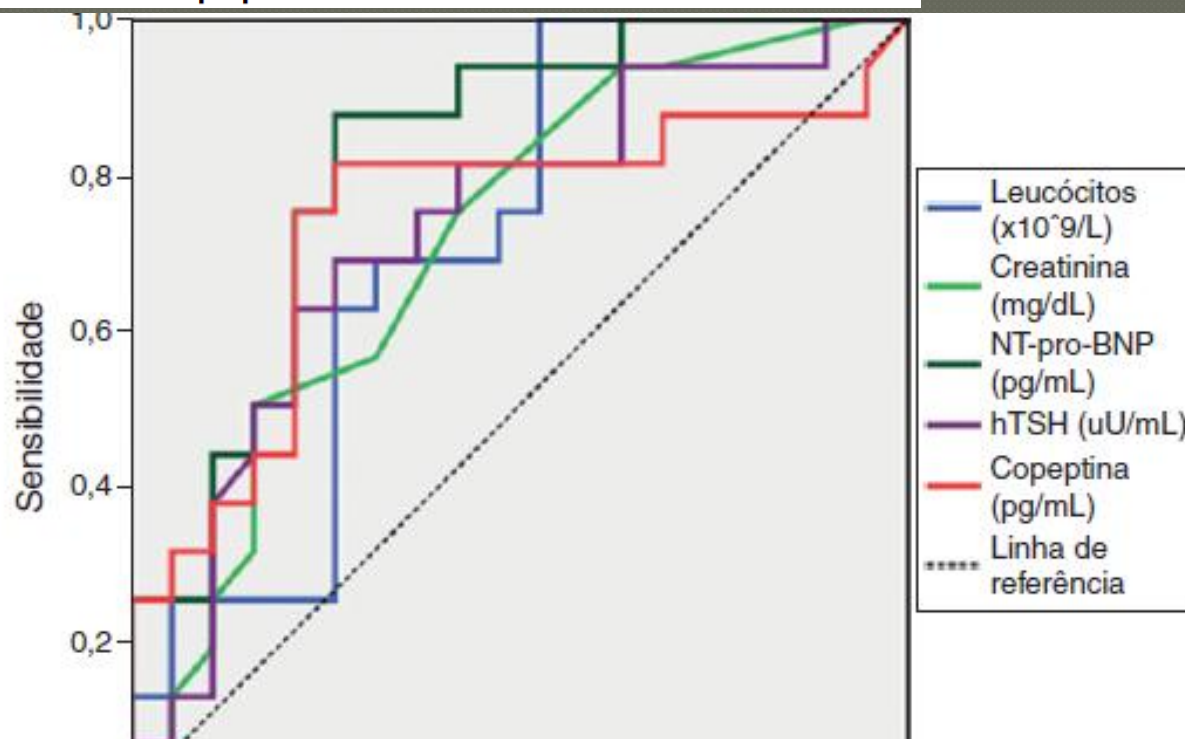
João Silva Marques<sup>a,b,\*</sup>, Henrique Luz-Rodrigues<sup>b</sup>, Cláudio David<sup>a</sup>, Ana G. Almeida<sup>a</sup>, António Nunes Diogo<sup>a</sup>

**Objetivo:** Identificar marcadores diagnósticos de estadios funcionais elevados (NYHA > II).

**População e métodos:** Estudo prospetivo em 37 doentes com antecedentes de ICC sintomática, estável e com Fej. ventricular esquerda < 40%.



## Biomarcadores da classe funcional na insuficiência cardíaca sistólica. Relevância da coceptina



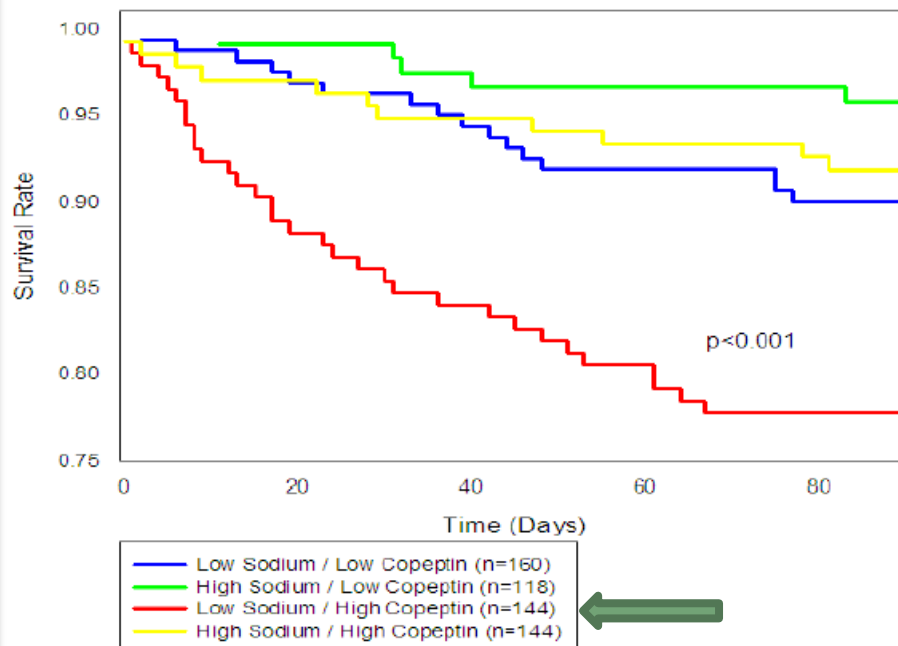
**A análise da área sob as curvas ROC permitiu identificar o NT-proBNP (AUC: 0,81) e a coceptina (AUC: 0,76) como os biomarcadores com melhor desempenho diagnóstico na identificação de estadio funcional da NYHA > II.**

Em análise multivariável apenas a PSAP e a creatinina sérica foram preditores independentes de classe funcional NYHA > II.



# Copeptina – estratificação prognóstica na IC descompensada

## Copeptin in Heart Failure



Xue et al. from the BACH Trial

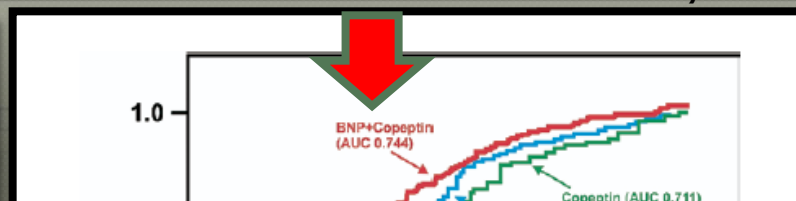
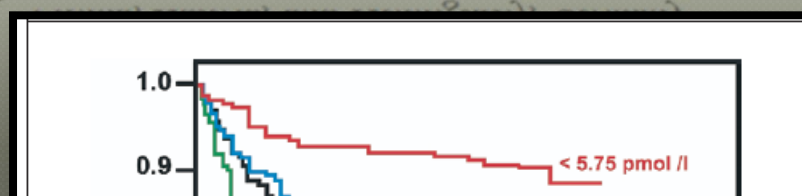
# Comparison of Copeptin, B-Type Natriuretic Peptide, and Amino-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Patients With Chronic Heart Failure

Prediction of Death at Different Stages of the Disease

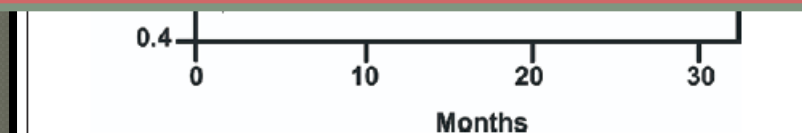
Stephanie Neuhold, MD,\* Martin Huelsmann, MD,\* Guido Strunk, PhD,‡ Brigitte Stoiser, MD,† Joachim Struck, PhD,§ Nils G. Morgenthaler, MD,§ Andreas Bergmann, PhD,§ Deddo Moertl, MD,\* Rudolf Berger, MD,\* Richard Pacher, MD\*

Vienna, Austria; and Hennigsdorf, Germany

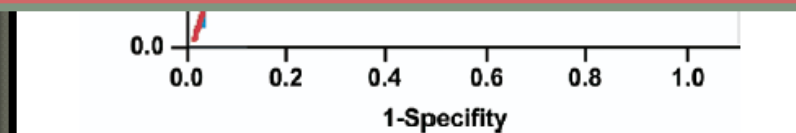
JACC, 2008



**Copeptin is a novel predictive marker in chronic systolic heart failure, not only in advanced but also in less severe stages. The addition of copeptin to BNP was superior to BNP alone in this study, but both markers seem to be closely related.**



**Figure 2** Quartiles of Copeptin



**Figure 3** ROC for 24-Month Survival

# Association of Copeptin and N-Terminal proBNP Concentrations With Risk of Cardiovascular Death in Older Patients With Symptoms of Heart Failure **FREE**

Urban Alehagen, MD, PhD; Ulf Dahlström, MD, PhD; Jens F. Rehfeld, MD, DMSc; Jens P. Goetze, MD, DMSc

[\[+\] Author Affiliations](#)

**Population:** 470 elderly patients with heart failure symptoms between January and December 1996.

**Follow-up** of 13 years.

**Conclusion:** Among elderly patients with symptoms of heart failure, elevated concentrations of copeptin and the combination of elevated concentrations of copeptin and NT-proBNP were associated with increased risk of cardiovascular and all-cause mortality.

In the ROC analyses, **significant additive information was gained by adding one marker to the other in addition to clinical variables**  
(AUC: 0.70 -> 0.76, p=0,002)

# MR-proADM/ Copeptina

- Valor prognóstico na IC com fracção de ejeção preservada?
- Valor prognóstico no re-internamento por IC??
- Quais os desempenhos destes novos biomarcadores nos subgrupos de doentes que constituem a zona cinzenta do NT-proBNP?

**Existe vantagem adicional numa estratégia baseada em multimarcadores:  
NTproBNP/BNP+ADM+Copeptina ?**



H O S P I T A L D E  
SANTAMARIA

# **NOVA ESTRATÉGIA DE MULTIMARCADORES NA ABORDAGEM DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CRÓNICA DESCOMPENSADA**

Doroteia Silva, Ana Rita Ramalho, Andreia Magalhães, Nuno Cortez-Dias, Cláudia Jorge, Rui Plácido, João Silva Marques, Pedro Carrilho Ferreira, Miguel Menezes, Susana Martins, Mónica Pedro, João Menezes, Ângela Castro Lopes, Maria Eduarda Lourenço, Isabel Pinheiro, Dinora Pereira, Carla Páscoa, Isabel Portela, Sara Lourenço, Filipe Florindo, Dulce Brito

**Orientadora Científica**

Prof<sup>a</sup> Dra. Dulce Brito

**Director do Serviço**

Dr. António Nunes Diogo

# Objetivo Principal - 1

- **Avaliar o valor da MR-proADM e copeptina em doentes internados por insuficiência cardíaca crónica descompensada como parâmetro de:**
  - **Estratificação de gravidade:** sintomática e da cardiopatia estrutural basal
  - **Identificação de doentes de alto risco para eventos adversos aos 12 meses:** morte, morte cardio-vascular e re-internamento por IC;

**Comparando-o com o NT-proBNP.**



## **Objectivo Principal - 2**

- **Determinar se existe vantagem adicional numa estratégia baseada na combinação dos 3 biomarcadores.**

# Objectivo Secundário

- **Avaliar o desempenho dos biomarcadores ADM, Copeptina e NT-proBNP na estratificação da gravidade sintomática /estrutural da cardiopatia subjacente e na sua capacidade preditora de eventos adversos**
- Subgrupos: **indivíduos obesos** ( $\text{IMC} \geq 30\text{kg/m}^2$ ), **idosos** ( $\geq 70$  anos) e doentes com **disfunção renal** (clearance estimada de creatinina  $<30\text{ml/min}$  pelo método MDRD),

**Comparando-o com o de NT-proBNP.**

# Metodologia

## ● Desenho do estudo

Estudo observacional prospectivo de doentes internados nos Serviços de Cardiologia e Medicina do Hospital de Santa Maria, que cumpram todos os critérios de inclusão e nenhum dos critérios de exclusão.

# Critérios de Inclusão

- 1. Diagnóstico de insuficiência cardíaca sistólica e/ou diastólica descompensada, com base nos **Critérios de Framingham** (é necessário pelo menos **um critério maior e dois menor**):
  - **Critérios maiores:** dispneia paroxística noturna, ingurgitamento jugular, fervores, cardiomegália, edema agudo do pulmão, ritmo em galope por S3, aumento da pressão venosa ( $> 16$  cm de H<sub>2</sub>O), refluxo hepatojugular positivo.
  - **Critérios menor:** edema das extremidades, tosse noturna, dispneia aos esforços, hepatomegália, derrame pleural, capacidade vital reduzida em 1/3, Taquicardia ( $> 120$  bpm)

# Critérios de Inclusão

- 2. Evidência ecocardiográfica de disfunção sistólica e/ou disfunção diastólica com pressões de enchimento ventricular elevadas.

## Classificação da disfunção diastólica:

- Definição pelo método de fluxo
  - A d trans de r razão Euro
- Grau I ou ligeira:** razão onda E/A  $< 0.8$ , tempo de desaceleração (TD)  $> 200$  ms, tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV)  $> 100$  ms, e' septal  $< 8$  cm/s e **razão E/e'  $\geq 15$**
- Grau II ou moderada:** razão onda E/A entre 0.8 a 1.5, TD 160-200 ms, TRIV entre 60-100 ms, e' septal  $< 8$  cm/s e **razão E/e'  $\geq 15$**
- Grau III ou grave:** razão onda E/A  $\geq 2$ , TD  $< 160$  ms, IVRT  $< 60$  ms, e' septal  $< 8$  cm/s e **razão E/e'  $\geq 15$**

# Critérios de Exclusão

---

- Admissão hospitalar > 24 horas
- Ausência de consentimento informado.



# Metodologia



**Determinação da MR-proADM, Copeptina e NT-proBNP**

## Endpoints primários:

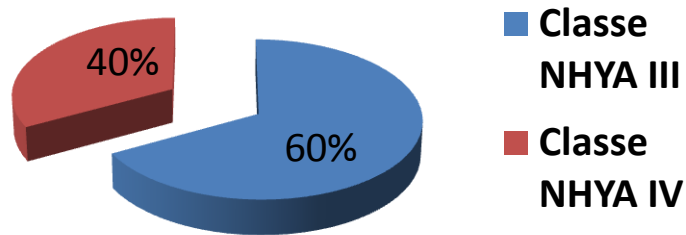
1. Morte
2. Morte ou reinternamento por IC descompensada

**Análise estatística:** O potencial prognóstico da MR-proADM foi avaliado pela curva de sobrevivência de *Kaplan Meier* e análise de regressão de *Cox*.

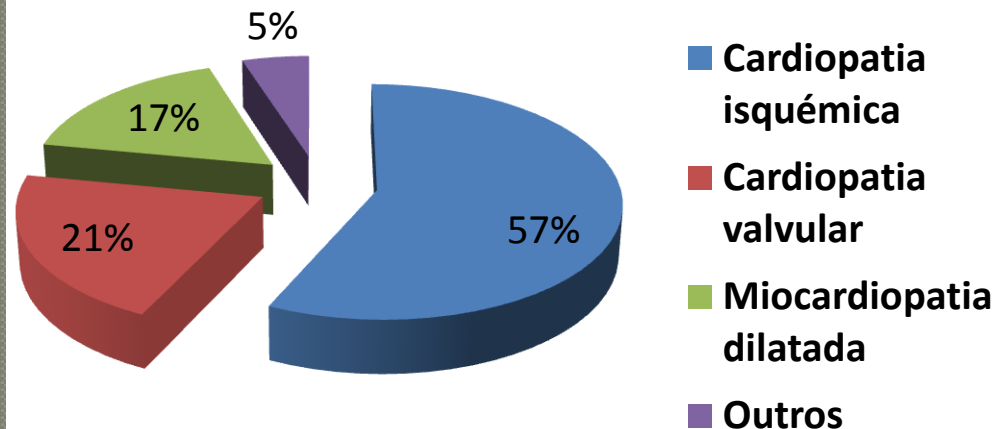
# Resultados

- 50 doentes; idade média: 69    14 anos
- 60% sexo masculino

## Classe NYHA na admissão



## Etiologia da cardiopatia estrutural

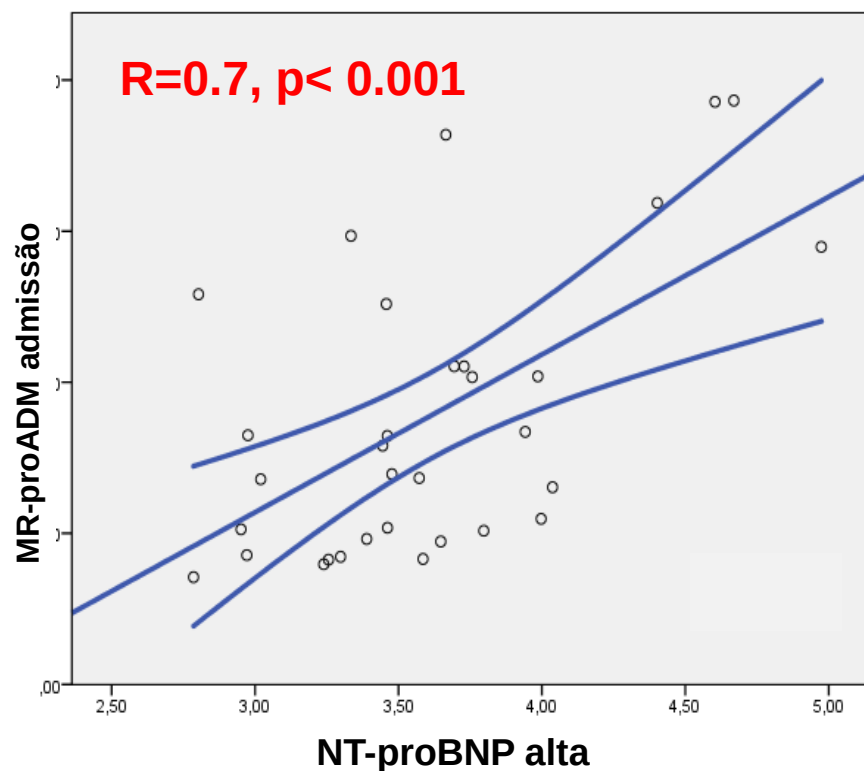
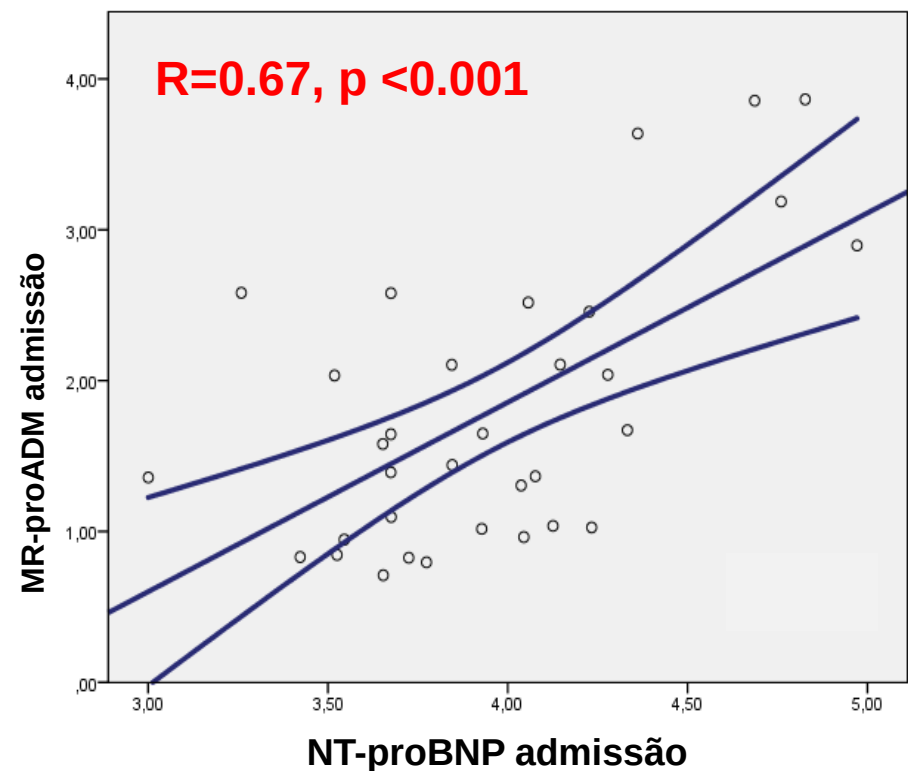


**Disfunção sistólica: 92% dos doentes**

**Fracção de Ejecção (FE):  $31 \pm 11\%$  (<30% em 49% doentes)**

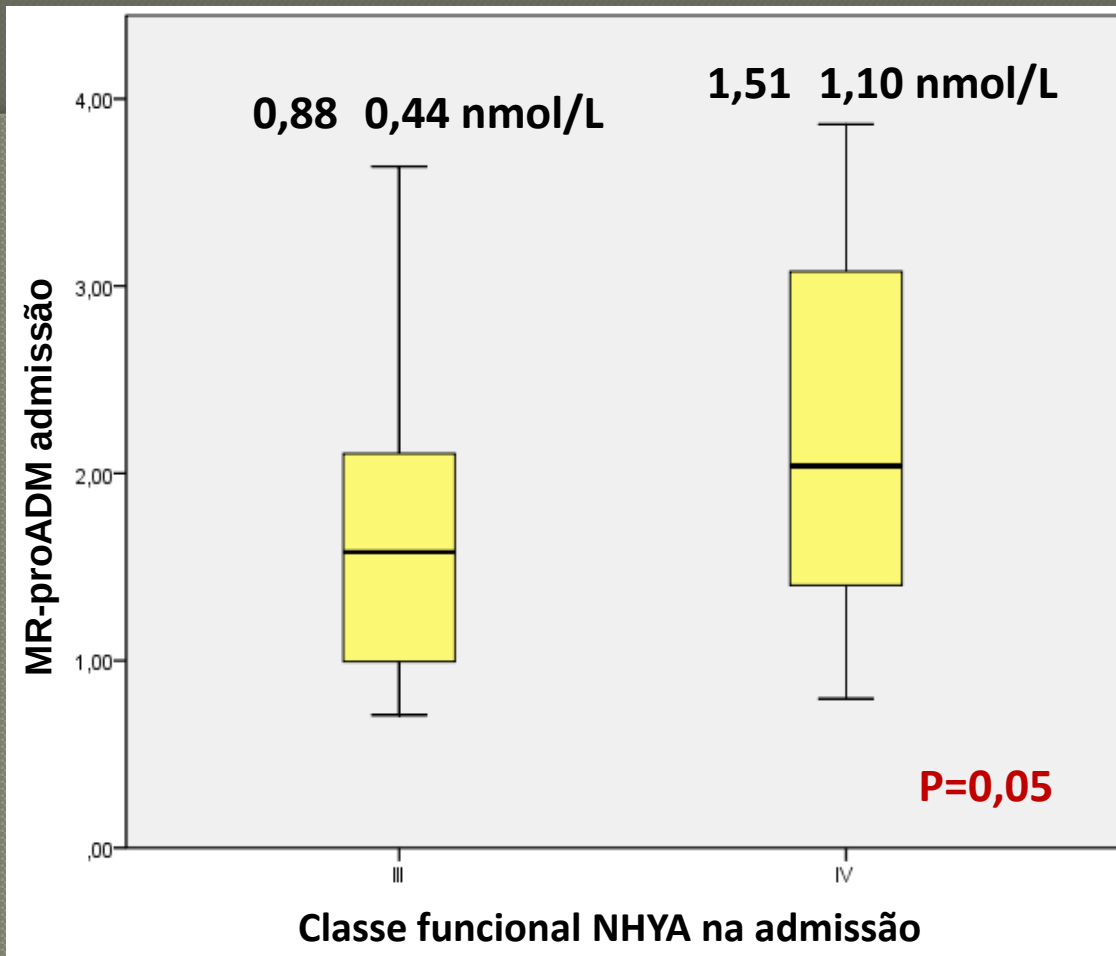
# Resultados

Níveis de MR-proADM sérica na admissão: 1.68 0.86 nmol/L  
(normal 0.05 a 0.55 nmol/L)



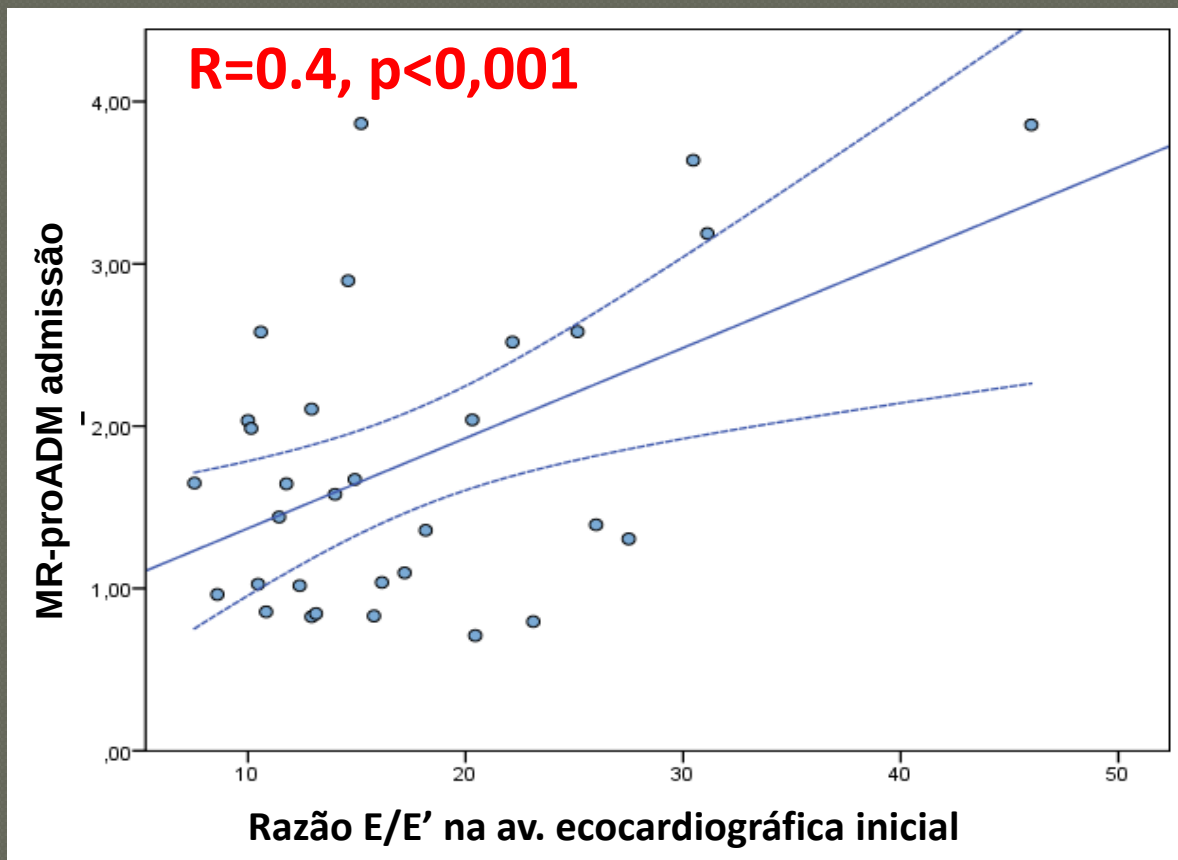
# Resultados

## Níveis de MR-proADM na admissão e classe funcional NYHA



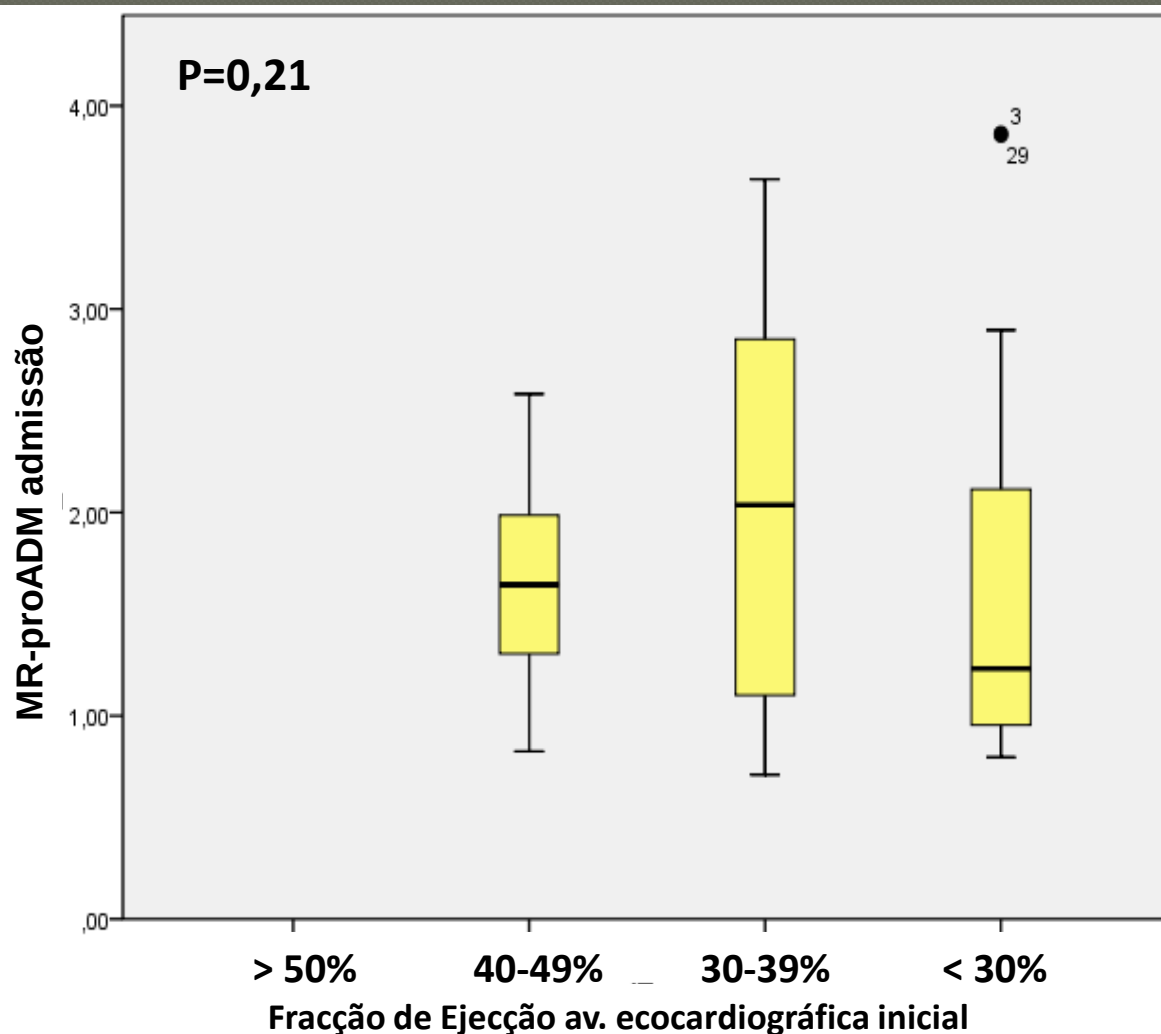
# Resultados

MR-proADM na admissão e razão E/E' avaliada no ecocardiograma inicial (1<sup>as</sup> 24 horas de internamento)



# Resultados

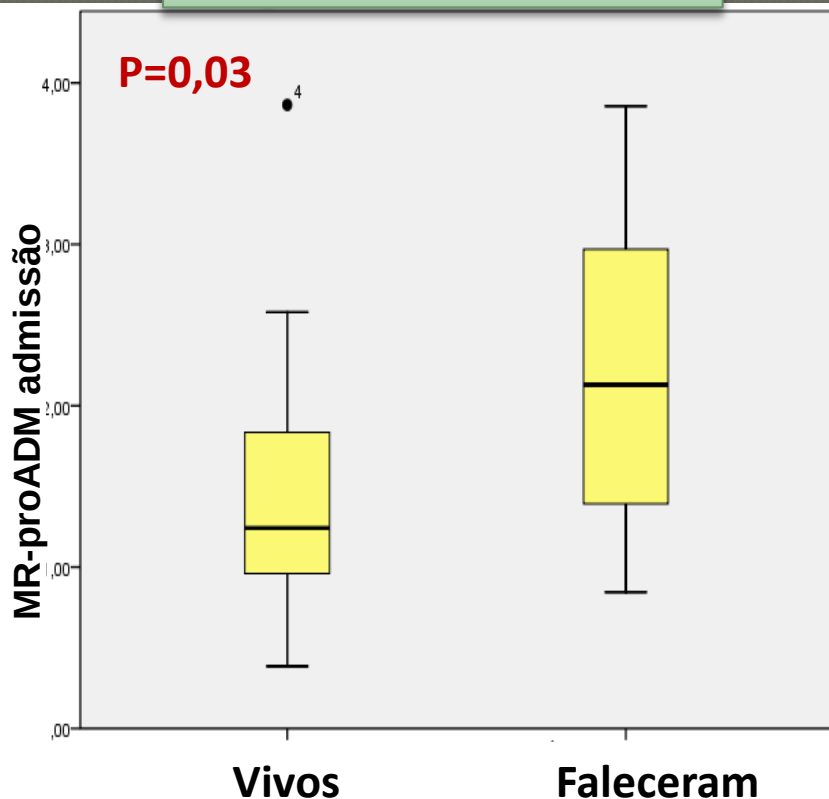
Níveis de MR-proADM e Fracção Ejecção inicial (método Simpson BP)



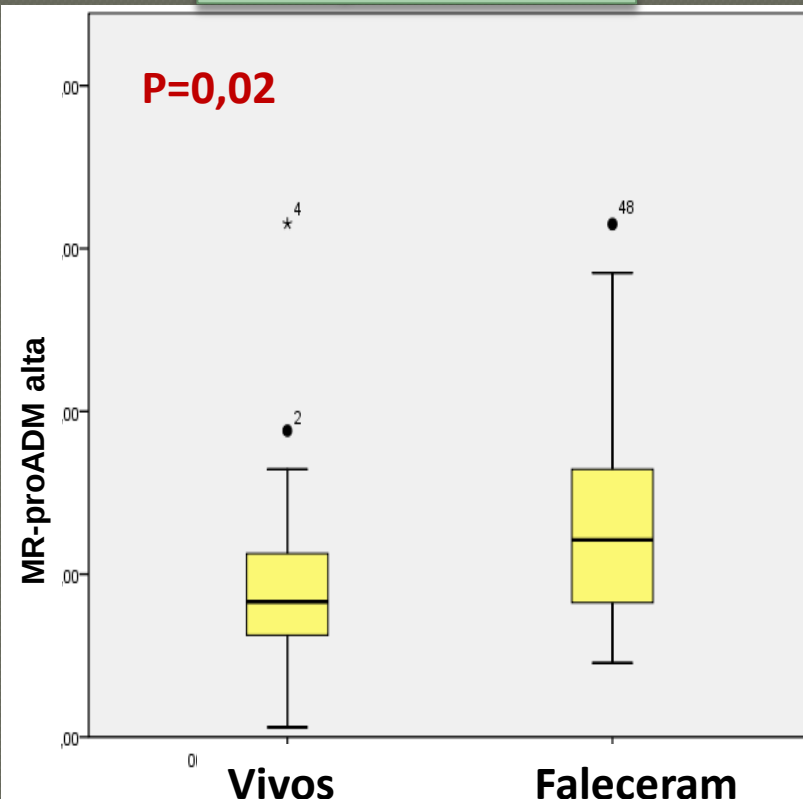
# Resultados – endpoint morte

- Seguimento médio: 8 6 meses
- 14 doentes (28%) faleceram

MR-proADM admissão



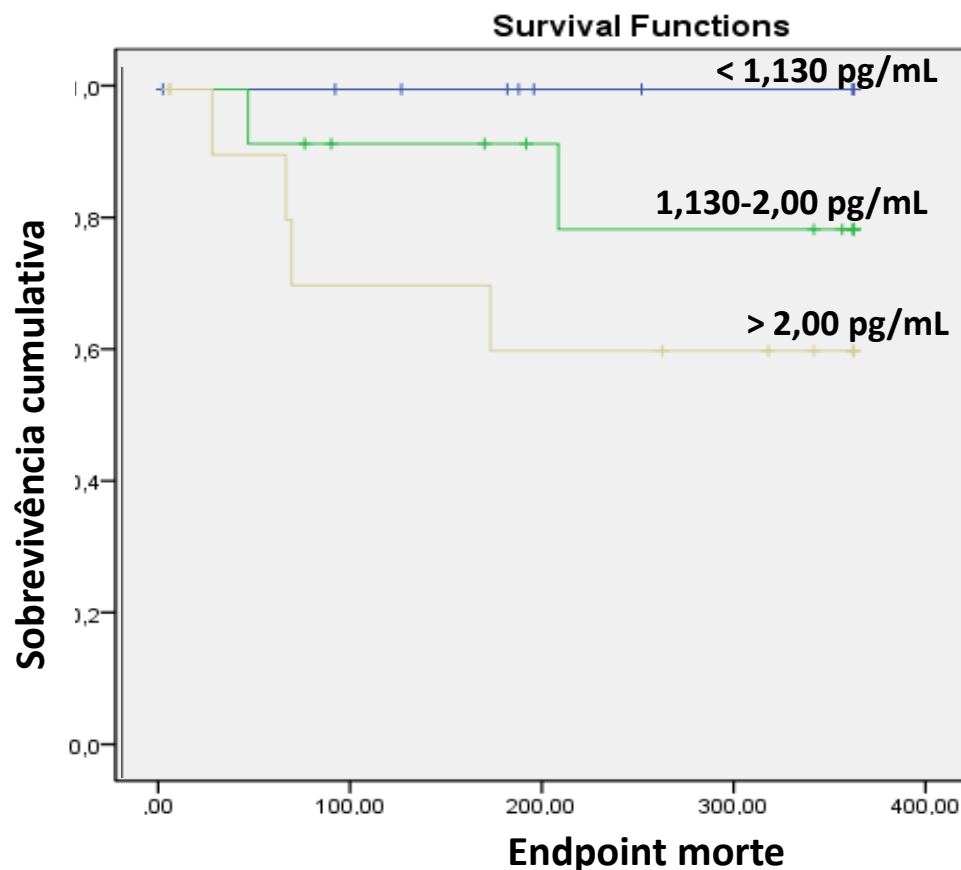
MR-proADM alta





# Resultados – endpoint morte

## Níveis de MR-proADM na admissão



MR-proADM admissão

1º tercil

2º tercil

3º tercil

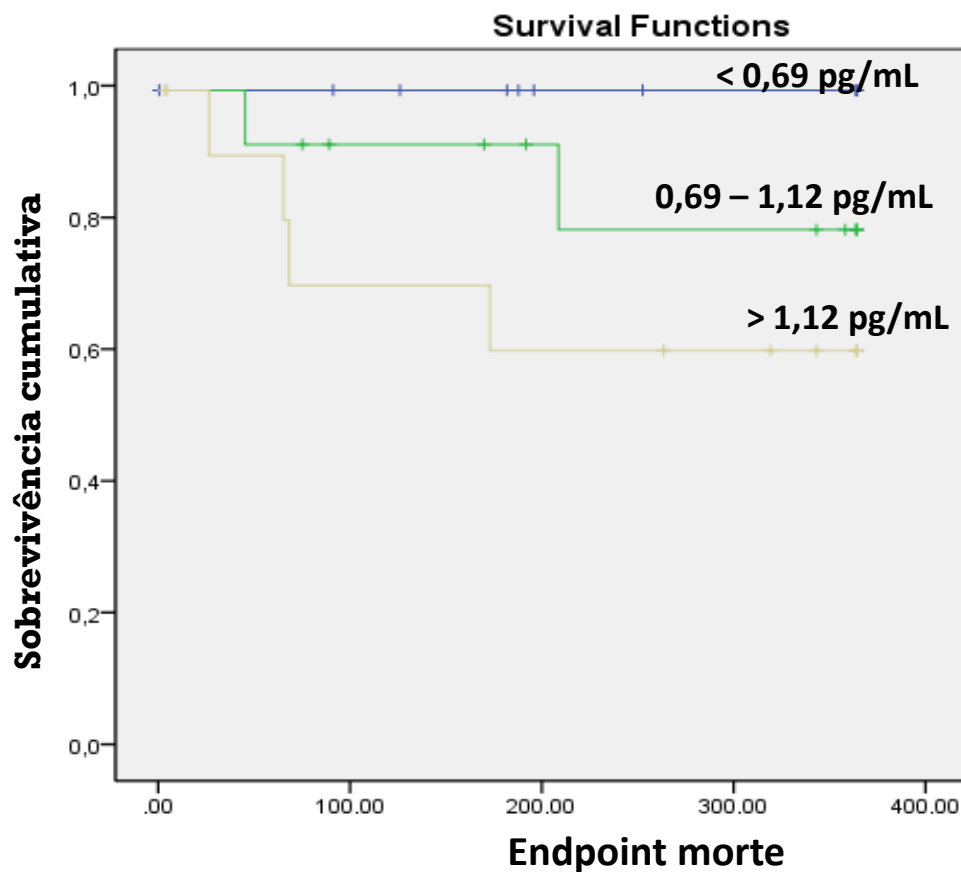
**HR: 1,8**

**CI 95% 1,37-3,26**

**p=0.03**

# Resultados – endpoint morte

## Níveis de MR-proADM pré-alta



MR-proADM pré-alta

1º tercil

2º tercil

3º tercil

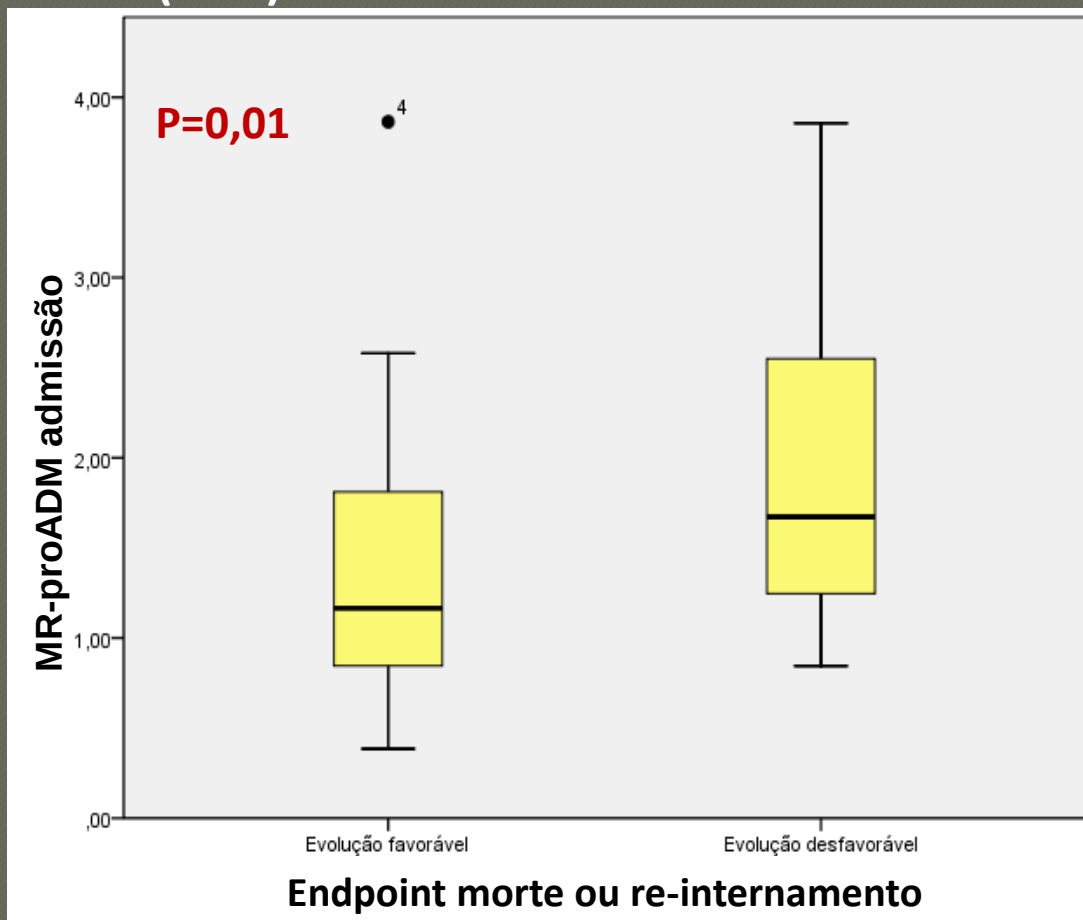
**HR: 2,7**

**CI 95% 1,74-4,51**

**p=0.03**

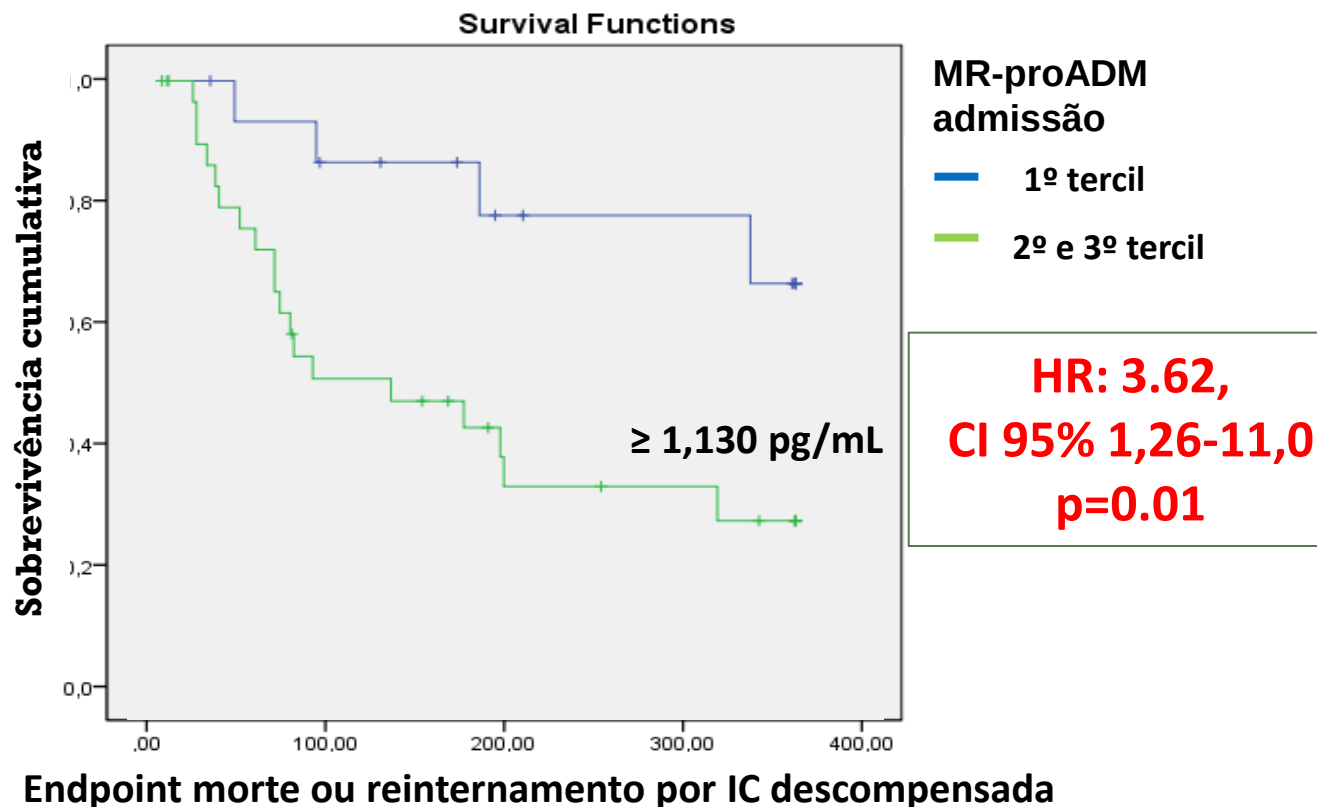
# Resultados- endpoint morte ou reinternamento por IC

- Seguimento médio 8 6 meses
- 26 doentes (52%) evoluíram desfavoravelmente



# Resultados- endpoint morte ou reinternamento por IC

## Níveis de MR-proADM na admissão



## Resultados- endpoint morte ou reinternamento por IC

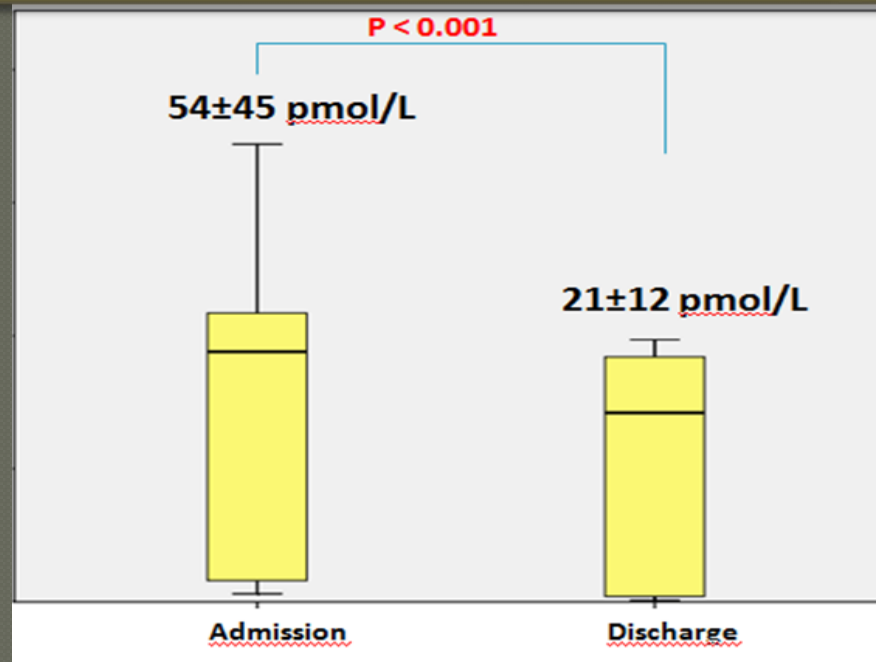
No modelo predictor multivariável, que incluiu fracção de ejeção (Fej), MRproADM e NT-proBNP, apenas a MRproADM apresentou valor prognóstico independente.

|                           | Score        | P value      |
|---------------------------|--------------|--------------|
| <b>MR-proADM admissão</b> | <b>4,719</b> | <b>0,030</b> |
| NT-proBNP alta            | 3,112        | 0,078        |
| Fej. VE                   | ,349         | 0,555        |

# Resultados - copeptina

- 50 → 39 doentes; 69±14 anos; 23 homens; 29 (74%) em classe NYHA III

Níveis de Copeptina na admissão: 54±45 pmol/L  
(normal 0 - 20 pmol/l)

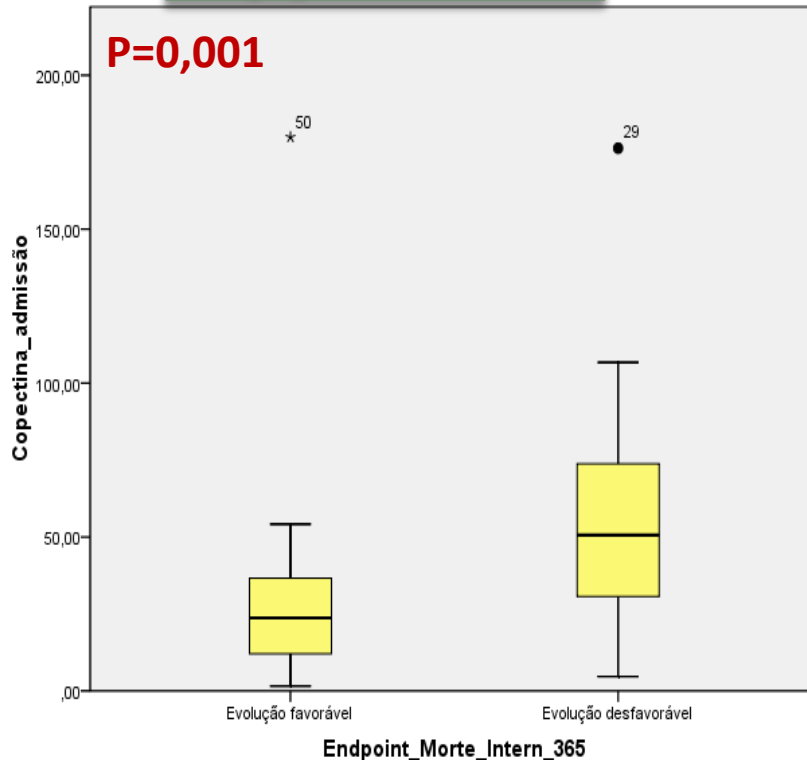


Os níveis de copeptina não diferiram de forma significativa em função da classe NYHA inicial ou da FEj.

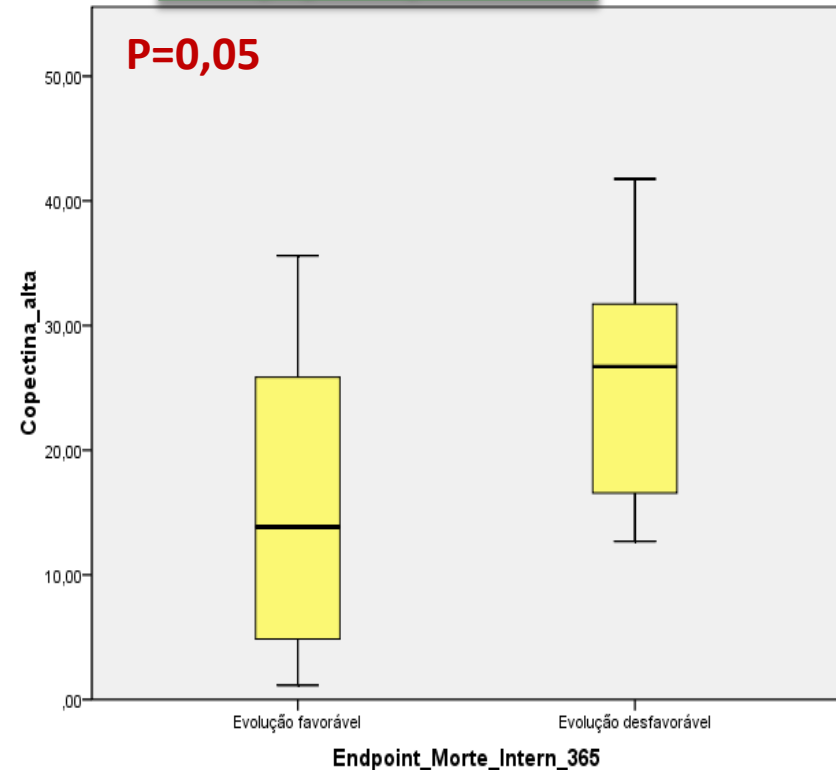
# Resultados copeptina - endpoint morte ou reinternamento por IC

- Seguimento médio 8 6 meses
- 20 doentes (52%) evoluíram desfavoravelmente

**Copeptina admissão**

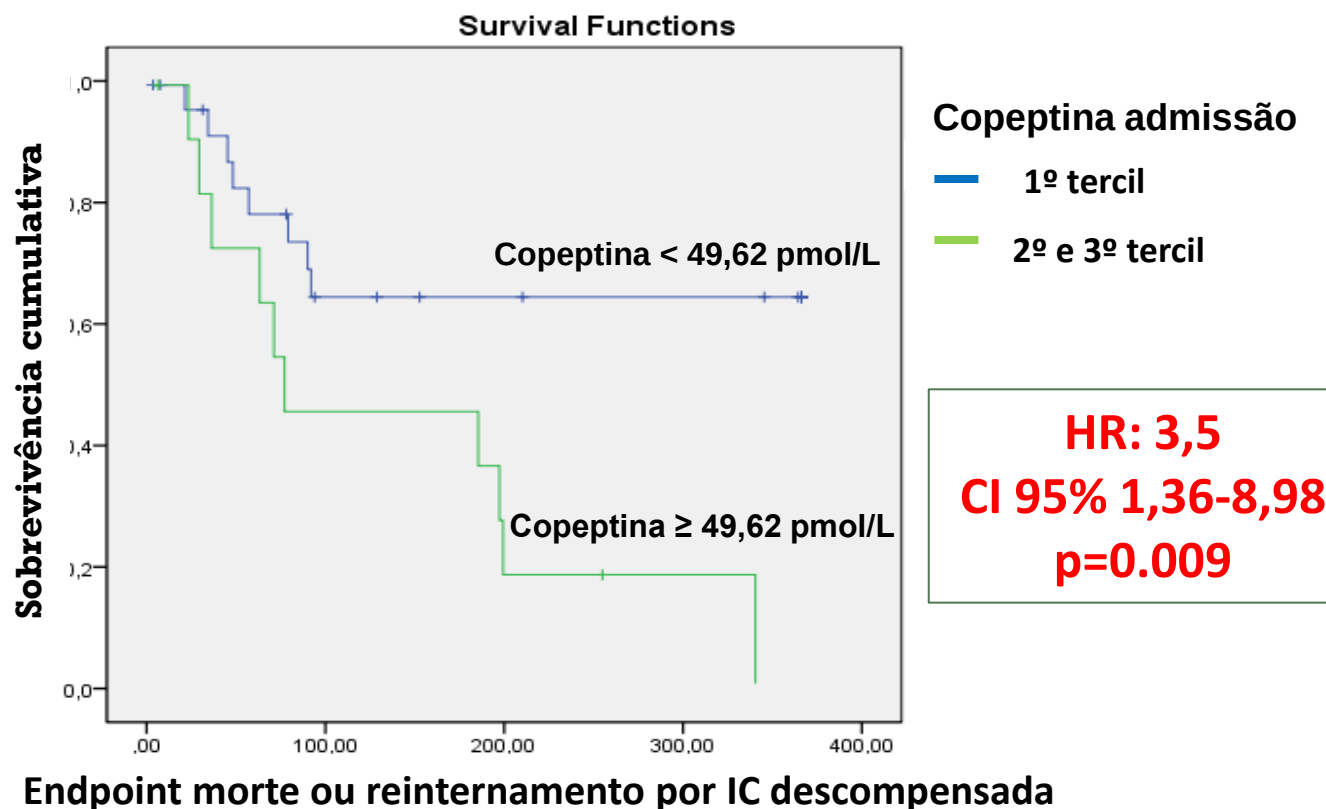


**Copeptina pré-alta**





# Resultados coceptina admissão- endpoint morte ou reinternamento por IC



## **Resultados copeptina - endpoint morte ou reinternamento por IC**

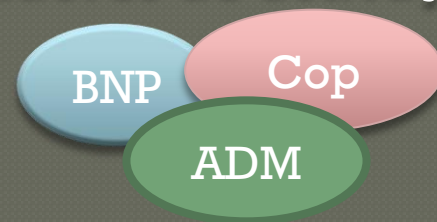
- Neste sub-grupo de doentes: não houve correlação entre os valores de NT-proBNP na admissão ou na alta e o prognóstico no seguimento.

# Conclusões

- Na IC crónica descompensada, a **MR-proADM** é um marcador forte de prognóstico de morbimortalidade a longo prazo, tendo valor independente relativamente ao NT-proBNP e à FEj.
- No sub-grupo de 39 doentes, os níveis de **copeptina** na admissão indicaram um risco elevado de mortalidade e reinternamento por IC a longo prazo, tendo sido o valor prognóstico deste biomarcador superior ao do NT-proBNP.

# MR-proADM, Copeptina, BNP/NT-proBNP

**Três biomarcadores neurohormonais** – 3 marcadores de activação dos sistemas neurohormonais na IC.



1. **Valor no diagnóstico de IC:** BNP - excluir IC (VPN alto).  
Atenção à *grey-area*! Superioridade ADM/copeptina?
2. **Valor na estratificação da gravidade:** nem sempre superior aos meios clínicos/laboratoriais/ecocardiográficos.  
MR-proADM > Copeptina
3. **Valor prognóstico de mortalidade:** MR-proADM e Copeptina superiores ao BNP/NT-proBNP.
4. **Valor no ajuste terapêutico da IC?** BNP- Modesto (se algum..)

# How Can We Make Sense of All These Markers?

**BNP's/ADM/Copeptina/... –  
futuras direcções**

**ABORDAGEM MULTI-MARCADORES**  
NA IC que permita uma melhor  
caracterização fenotípica da síndrome



Medidas terapêuticas específicas e  
individualizadas!



# ACTIVATE

Acute heart failure patients with high  
Copeptin levels treated with Tolvaptan  
targets Increased aVp Activation for  
Treatment Efficacy









# WARNING



USING WHILE  
STUPID CAN  
CAUSE  
SERIOUS  
INJURY

Copyright 2010/11, using the medical liability litigation by Dr. John J. ... medical liability.com (800) 741-0200

Biomarkers will  
Make bad  
doctors worse  
and good  
doctors better!

obrigada