

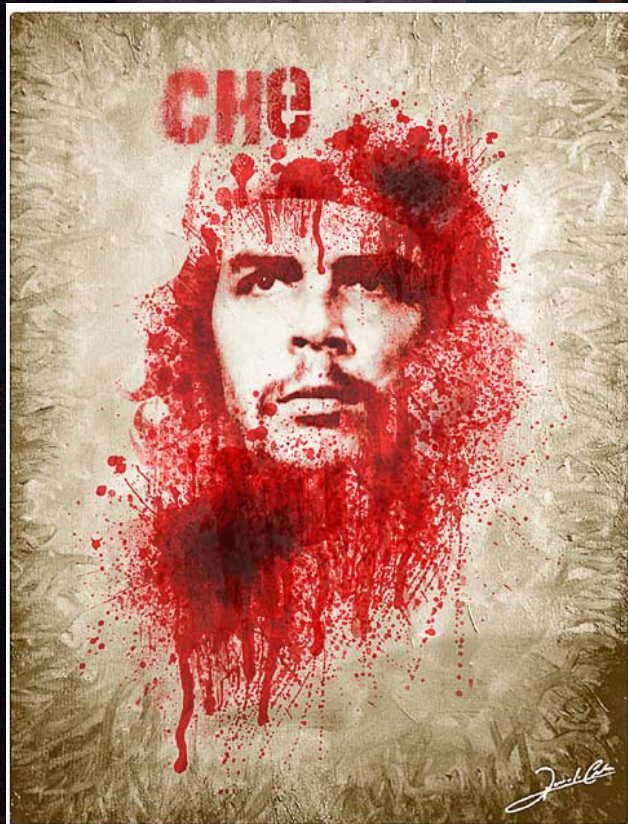


Dyspnee

Rol van Biomarkers

Dr. D.Vermaut

hs-Trop-T



D-dimeren

NT-proBNP

LABO

Casus, man 65j

Voorgeschiedenis:

- AHT
- hyperlipemie
- 2008: NIDDM; regressie HbA1c van 14 naar 6 dmv DM-dieet;

Status Praesens

- Acute dyspnee sedert 1 dag, acute onset, momenteel NYHA-III. Tot dan normale inspanningscapaciteit.
- laatste tijd goede BD-controle.
- altijd matinale hoest met wat sputa

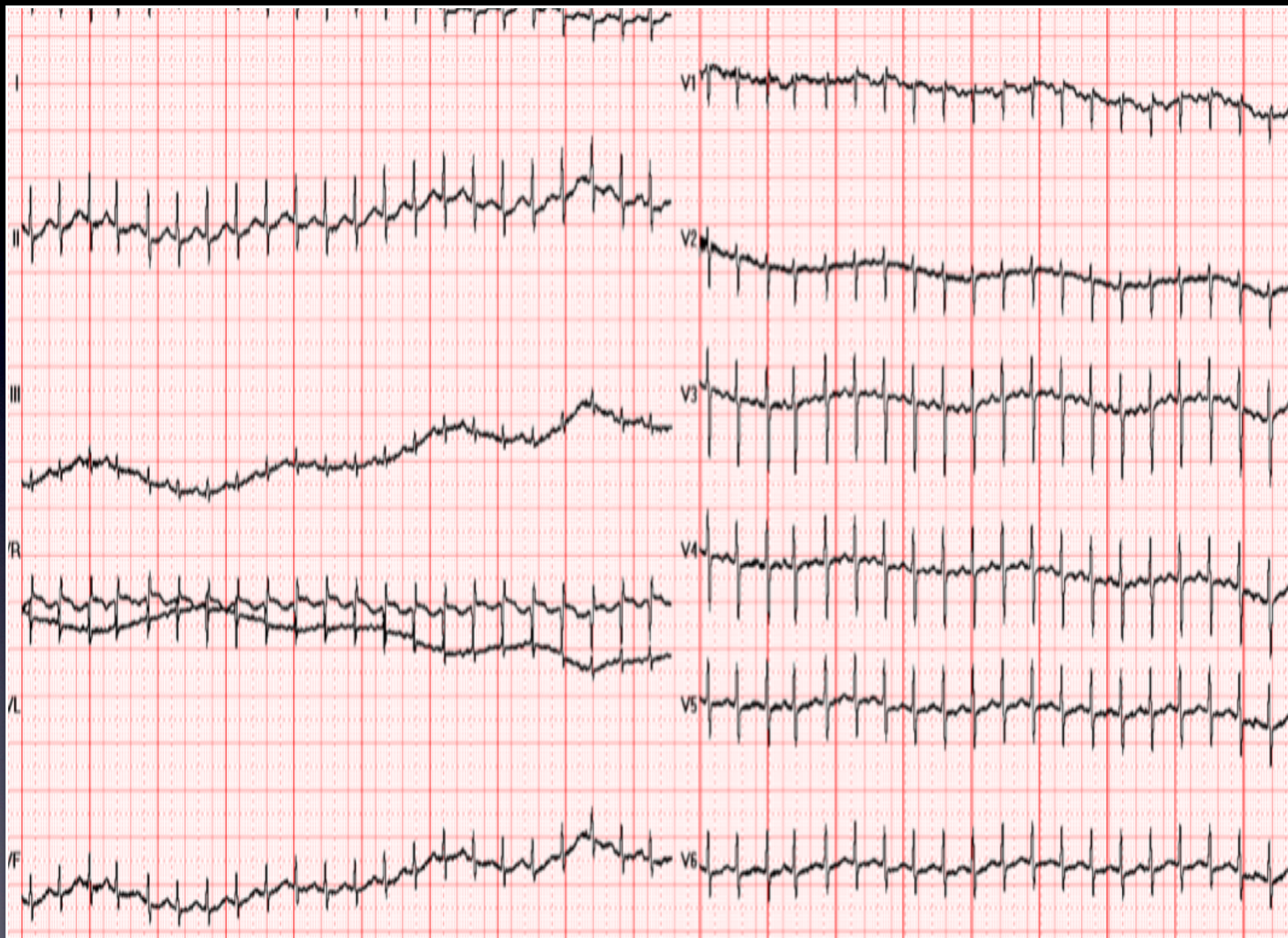
Casus, man 65j

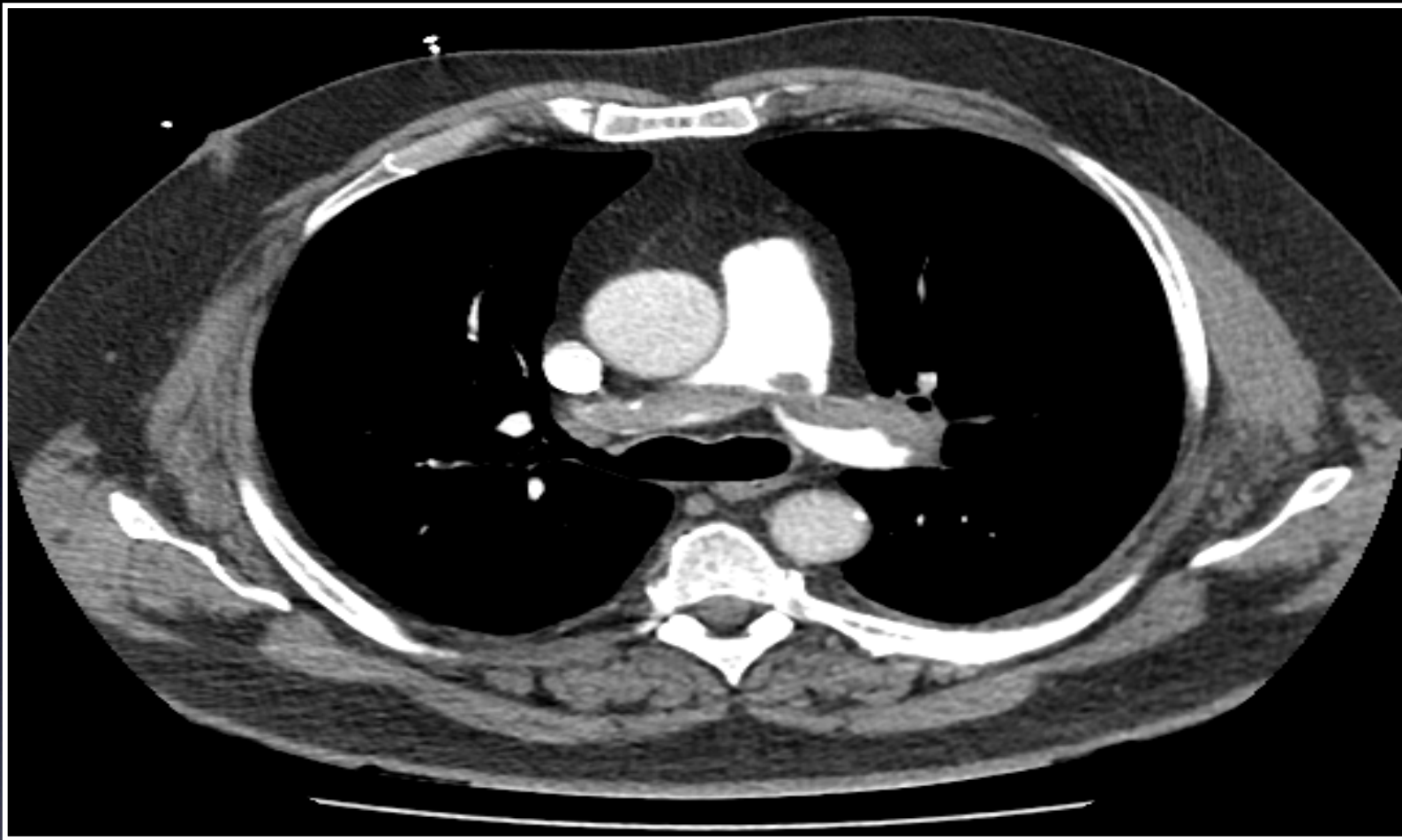
Klinisch onderzoek:

- gewicht 117 kg
- Pols: 138/min. BD: 120/ 70 mm Hg.
- Cor: normale tonen, geen extra tonen, geen souffles.
- Longen: normaal VAG.
- CVD: normaal.
- Oedeem: afwezig.

Labo-onderzoek:

- D-dimeren: 5601 ng/ml
- Trop-T: 0,016





Angio CT van de thorax:

Longparenchym verdichting rechts paracardiaal in rechtermiddenkwab: vermoedelijk infectieus.
Massieve longembolen met zadelembool. Sterk beperkte flow in linker onderkwabsvertakking.

Wells criteria

Variabele	Punten
Klinische tekenen van trombosebeen (min. zwelling en pijn bij palpatie)	3
Longembolie waarschijnlijker dan alternatieve diagnose	3
Hartfrequentie groter dan 100 bpm	1,5
Immobilisatie of operatie in 4 voorafgaande weken	1,5
DVT of longembolie in voorgeschiedenis	1,5
Hemoptoë	1
Maligniteit (tot 6 maanden na laatste behandeling, of tijdens palliatie)	1

Score ≤ 4 : LE onwaarschijnlijk, >4 : LE waarschijnlijk

Wells criteria + D-dimeren

gebruik in 1ste lijn

- Een lage Wells score in combinatie met lage D-dimeren kan LE met zekerheid uitsluiten in 1 op de 3 patienten.
- Geen gevalideerde studies over het gebruik in de 1ste lijn.

Table 3 | Diagnostic variables of Wells rule, combined with a qualitative point of care negative D-dimer test result in primary care. Values are percentages (95% confidence intervals)

Diagnostic variables	Negative D-dimer test result	
	Wells score ≤ 4	Wells score < 2
Efficiency*	45.5 (41.4 to 49.6)	28.1 (24.5 to 31.9)
Failure rate†	1.5 (0.4 to 3.7)	1.2 (0.1 to 4.2)
Sensitivity	94.5 (86.6 to 98.5)	97.3 (90.5 to 99.7)
Specificity	51.0 (46.7 to 55.4)	31.6 (27.7 to 35.8)
Positive predictive value	21.2 (16.9 to 26.0)	19.8 (15.8 to 24.3)
Negative predictive value	98.5 (96.3 to 99.6)	98.8 (95.8 to 99.9)

*Proportion of all patients in whom pulmonary embolism was excluded based on Wells score below various cut-off values and a negative D-dimer test result.

†Proportion of patients in whom pulmonary embolism was excluded based on Wells score below various cut-off values and a negative D-dimer test result, with symptoms and proved venous thromboembolism during three months' follow-up.

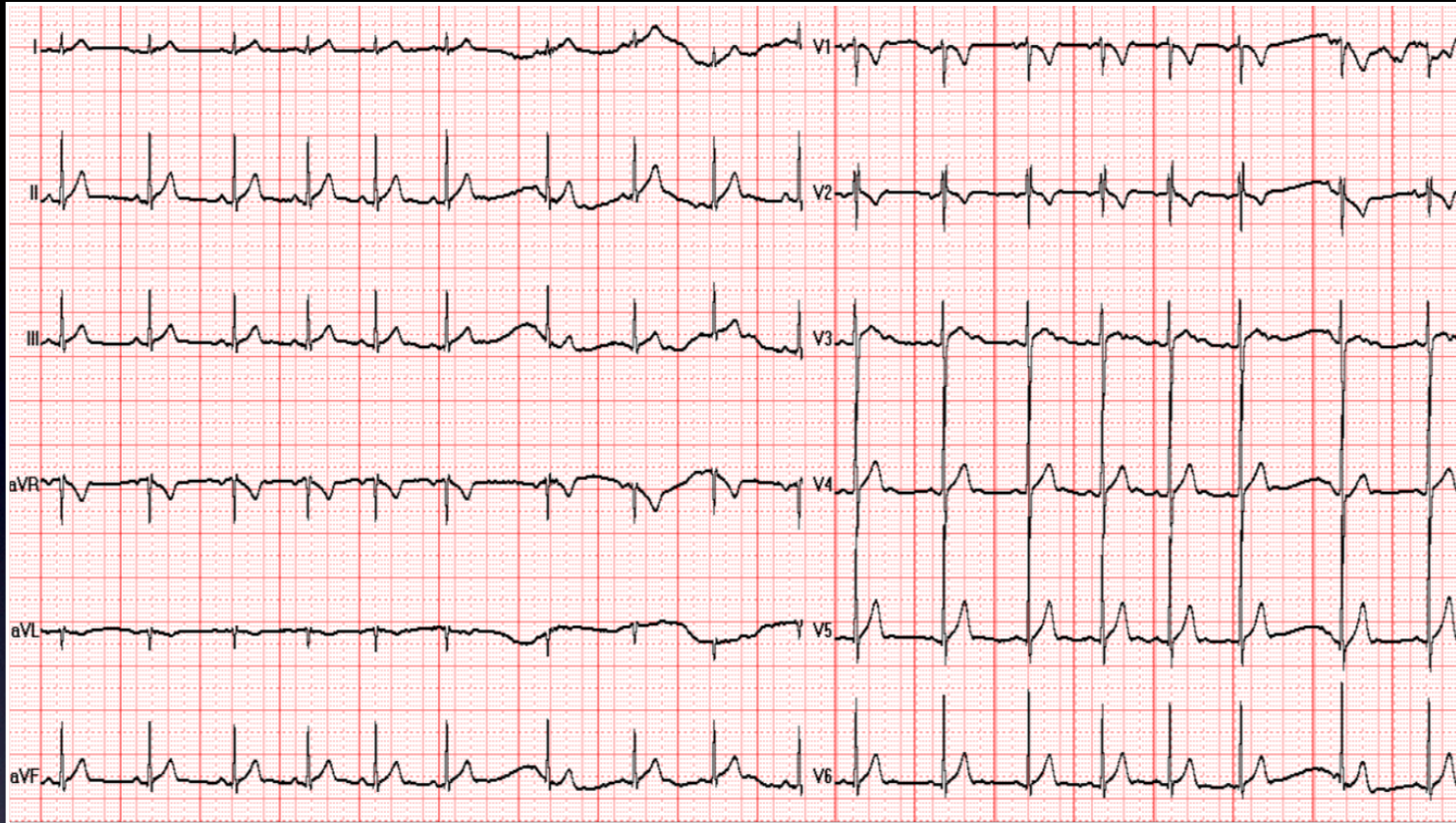
Casus: jongen, 15 jaar

Status praesens:

- Na 30 min intensieve basket: wazig zicht ,donkerder vlekken voor ogen,geen hartkloppingen, niet uitgeput , bleek ,hoofdpijn.
- Thuis: misselijkheid ,tintelingen en zwaartegevoel in li arm gedurende enkele minuten,bleek ,koude handen ,droge mond.

Status praesens:

- Labo: trop 0,19 ng/dl; CK 380; CRP 5
- Bij TTE geen HCM en normocontractiel LV; RV mogelijks licht gedilateerd en hypocontractiel (doch ev ikv fysiolog adaptatie?)



MRI hart

- Normale biventriculaire functie.
- Normale oorsprong van de coronairen.
- Geen argumenten voor ARVC/D doch bevindingen sterk suggestief voor doorgemaakte myocarditis met aankleuring subepicardiaal in LV lateraal en anteroseptale wand

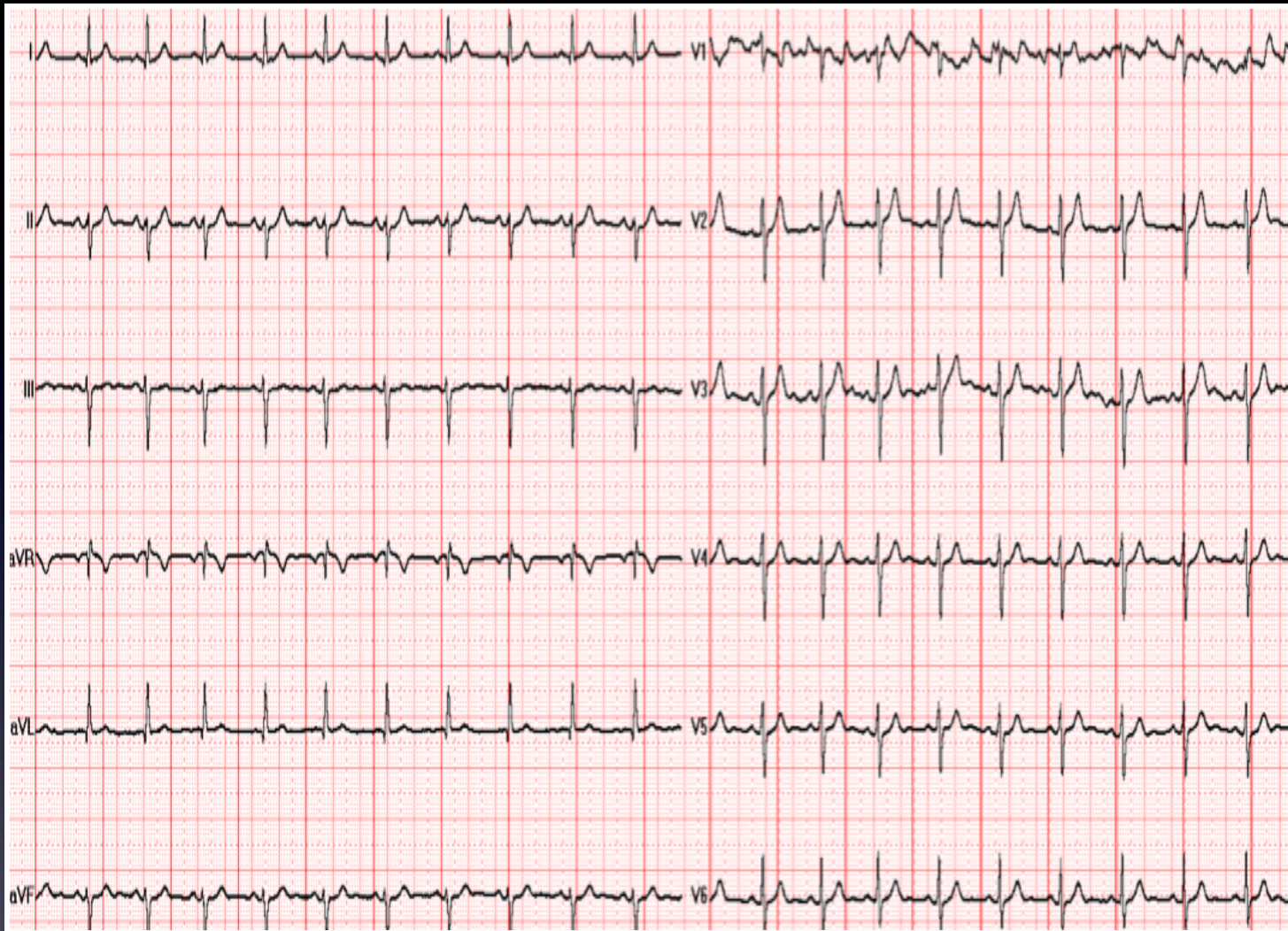
Casus, man 71j

Voorgeschiedenis:

- spierreuma ? (reeds > 10 jaar corticoiden in lage dosis met gunstig effect)
- 2002: CVA met linkerhemiparese (pontien infarct)
- hemochromatose
- prostaata adenocarcinoma waarvoor radicale prostatectomie 2012

Status praesens:

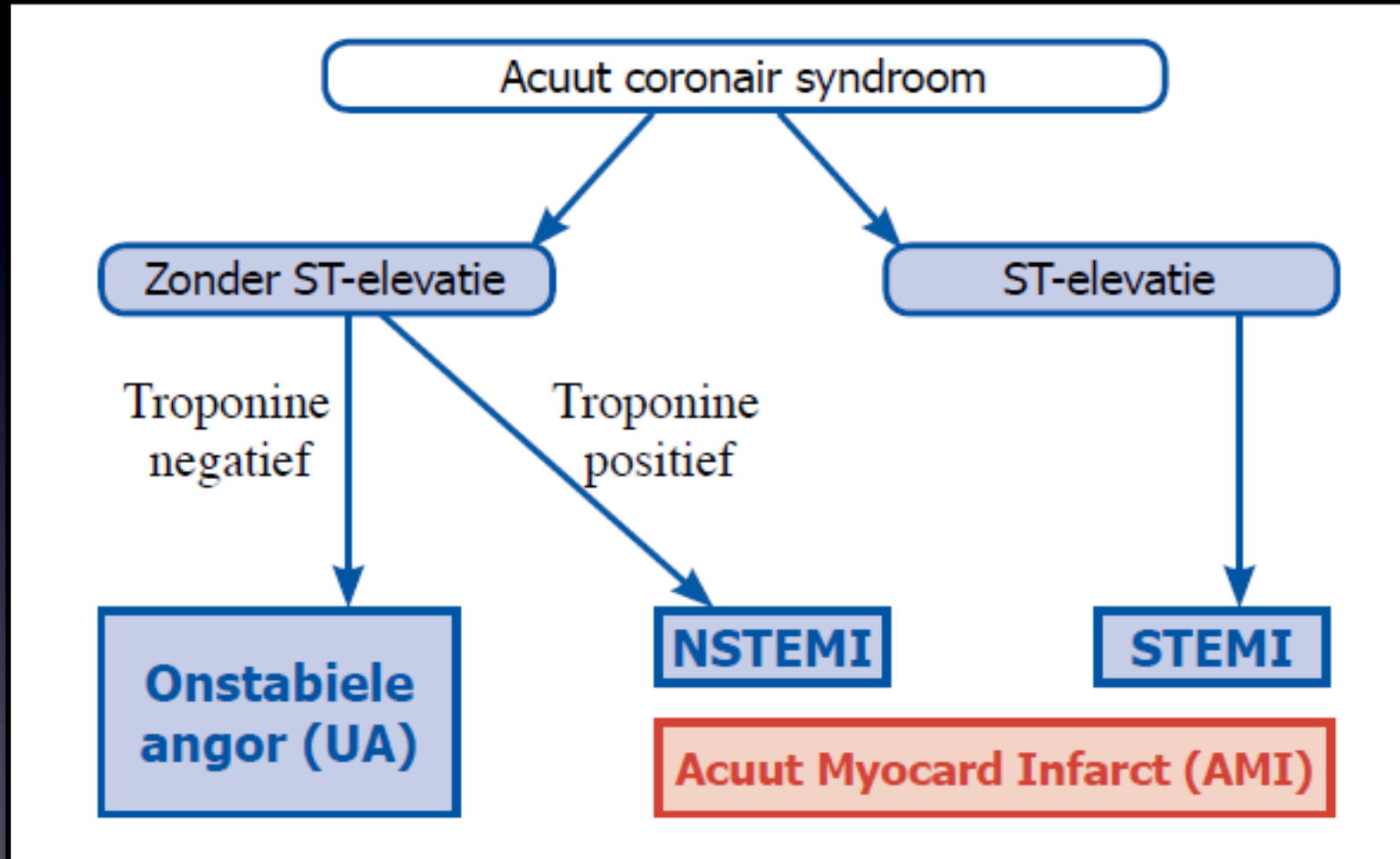
- laag thoracale pijn sedert deze morgen irradierend naar linkerschouder, geen duidelijke dysnoe
- gisteren nog bij fietsrit met kleinzoon geen enkele klacht gehad;



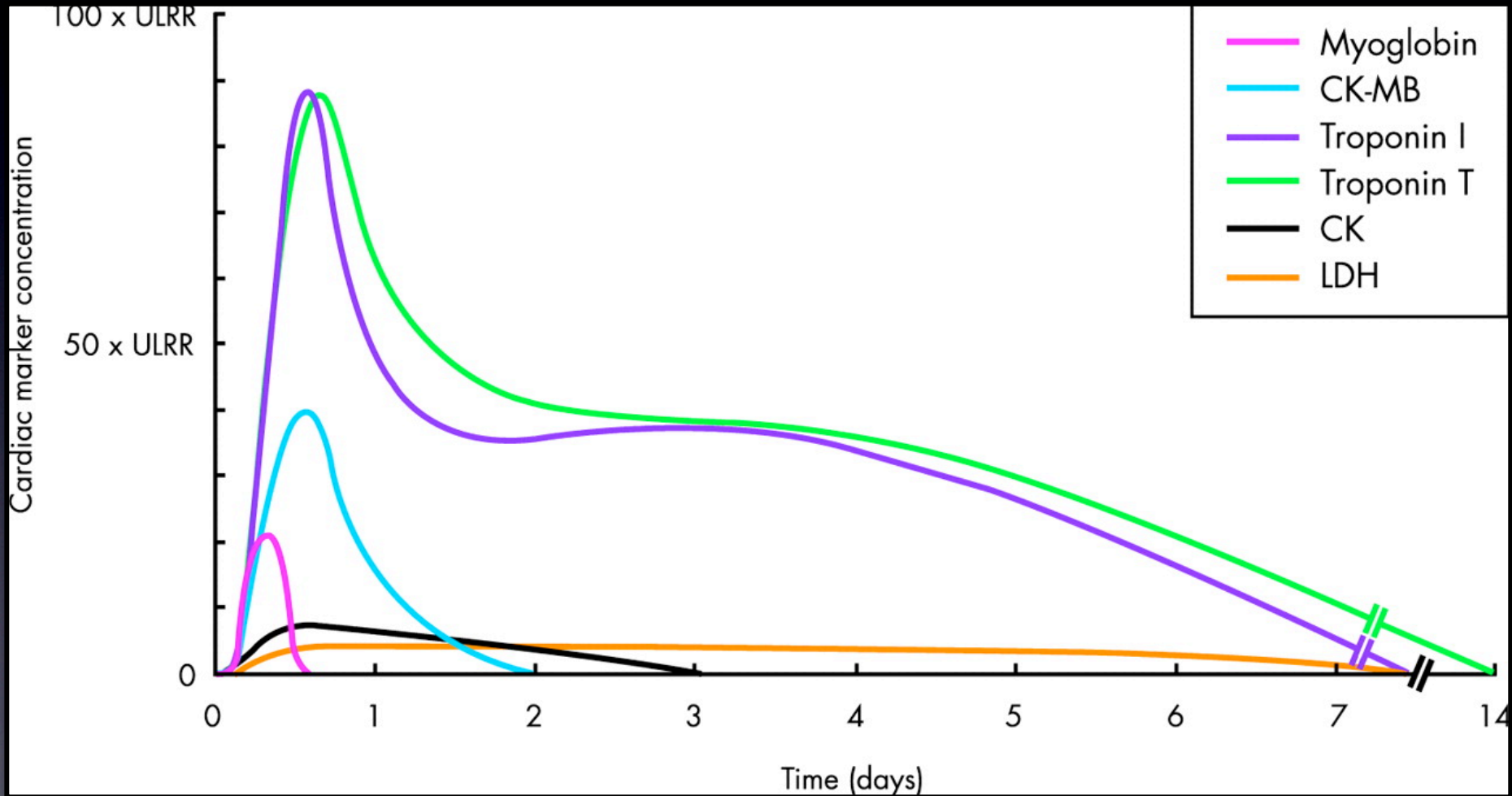
Labo:

Trop 0,29; CK 839

ACS : diff diagnose



Cardiale enzymen vs tijd

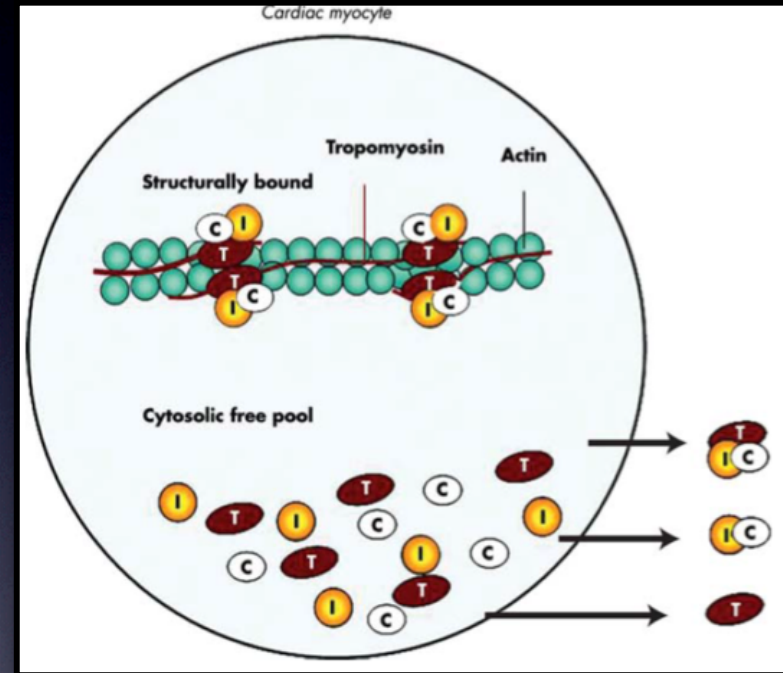
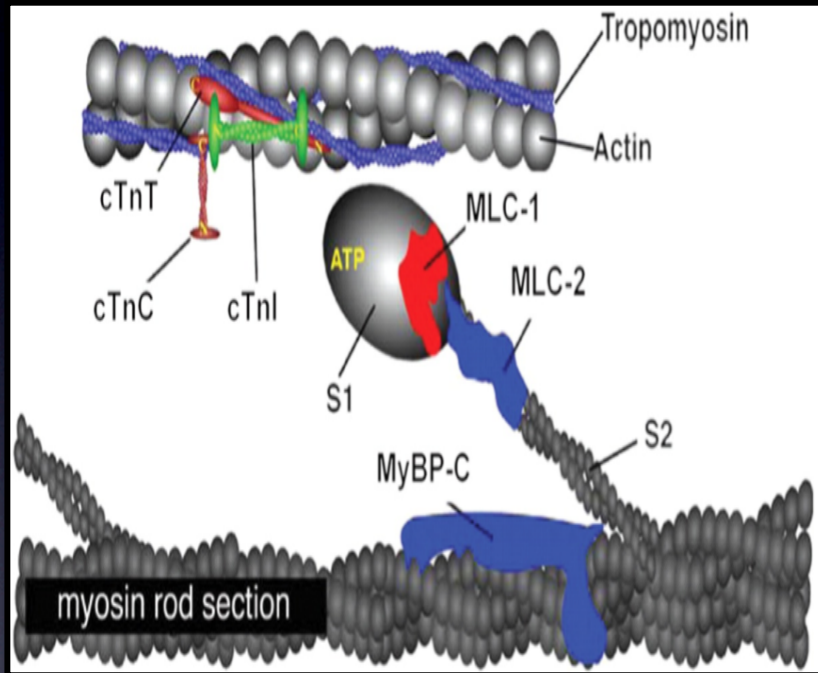


Diagnose AMI

STEMI - NSTEMI

1. een stijging en/of daling van troponine waarvan 1 waarde boven het 99ste percentiel valt, samen met
2. tekens van ischemie onder vorm van hetzij klinische symptomen, EKG veranderingen of tekens van myocardverlies bij medische beeldvorming.

Troponine





cTn versus Hs cTn

bepaling	detectielimiet	99ste percentiel	cut off
Troponine T (oud)	0,01 µg/L (10 ng/L)	< 0,01 µg/L (<10 ng/L)	0,03 µg/L (30 ng/L)
hs Troponine T (nieuw)	3 ng/L	14 ng/L	14 ng/L

Troponine stijging

diff diagnose

- cTn-veranderingen bij **ESRD**: basering op niet-sensitieve testen volgens NACB
- **Tachycardie**: SVT of VKF : tgv verkorte diastole; myocardiale stretching ? Banaal of toch te wijten aan onderliggend subklinische hartproblemen ?
- **Acuut hartfalen**: Adhere-registry 6%; OR 2,55 dus prognostisch belangrijk; myocardial strain ? Necrose en apoptosis ?

Troponine stijging

diff diagnose

- **Perimyocarditis**: stijging bij 32-49% van alle casussen van pericarditis ikv epicardiale aantasting; Coxsackie B-infecties meestal subklinisch en benigne verloop; self-limited verloop; troponinestijging ikv virale infectie, auto-immune respons of ikv coronaire vasospastische reactie; ev MRI delayed enhancement subendocardiaal ,
- **Acute LE**: hoog-risicogroep , doch ook cTn-stijging in niet-hoogrisicogroep; ikv acuut RV-strain? Ikv hypoxemie, coronaire hypoperfusie of paradoxale coronaire embolen? Prognostisch belangrijk (OR overlijden x4)
- **Takotsubo-CMP** (stress-MCP/transient LV apical ballooning syndroom) 0,7-2,5 % van alle ACS

Troponine stijging

diff diagnose

- **Sepsis:** 50% ontwikkelt LV systolische dysfunctie, cTn voorspelt mortaliteit; tgv globale ischemie? Tgv myocytotoxisch effect van endotoxines en cytokines?
- **CVA (ischemisch, hemorrhagisch):** eveneens ECG-afwijkingen en contractiele dysfunctie; cTn surrogate marker voor de ernst van CVA en mortaliteit; tgv catecholaminerelease ?
- **Zware inspanning:** spiervermoeidheid bij te weinig training, nagenoeg bij alle marathonlopers, meestal temporair; gestegen permeabiliteit celmembraan
- **Hartcontusie** na thoraxtrauma; cTn marker voor verhoogd mortaliteitsrisico

Casus, man 60j

Voorgeschiedenis

- 2001: cryptogeen CVA. TEE : ASD type II
- 2002: gedilateerde CMP, VKF
TEE: thrombus LAA , RV dilatatie tgv ASD type II met L/R shunt
- 2003: ASD sluiting met Amplatzer 20 mm; extractie wegens spontane depositionering.
- 2003: VKF met snel kamerantwoord. Mislukte poging tot ER
R/ ↑ Bblokkers, associatie Verapamil
- 2005: LVEF 50 %, geen PHT, NYHA klasse II.

Anamnese

- Toegenomen dyspnoe en vermoeidheid
- BD thuis gewoonlijk ok

Casus, man 60j

Therapie

- Marcoumar volgens INR
- Coversyl 2.5 mg/dag
- Lanoxine 0.25 mg/dag
- Lodixal 240 mg/dag
- Bisoprolol 5 mg/dag
- Burinex niet meer genomen wegens polyurie

Klinisch onderzoek

- Pols: 68/min. Bloeddruk: 120/ 80 mmHg.
- Cor: normale tonen, geen extra tonen, geen souffles.
- Longen: normaal VAG.
- Abdomen: obesitas +++, soepel, geen organomegalie.
- CVD: moeilijk interpreteerbaar; HJR: afwezig.
- Oedemen boven kousrand

Casus, man 60j

Transthoracale echocardiografie:

- Linker ventrikel:

globaal aspect: normaal EDD 48 mm

Labo: NT-ProBNP 1245 pg/ml



Opdrijven dosis diuretica met gunstige respons

Rechter ventrikel:

- globaal aspect: dilatatie en hypocontractiel

- Atria: dilatatie +++
- Arteria pulmonalis: normaal; pulmonale hypertensie: 22 mmHg + CVD (vermoedelijk onderschat tgv ASD-jet)
- Aanwezigheid van ASD met jet Li-> Re

hartfalen

klinische diagnose nog altijd moeilijk

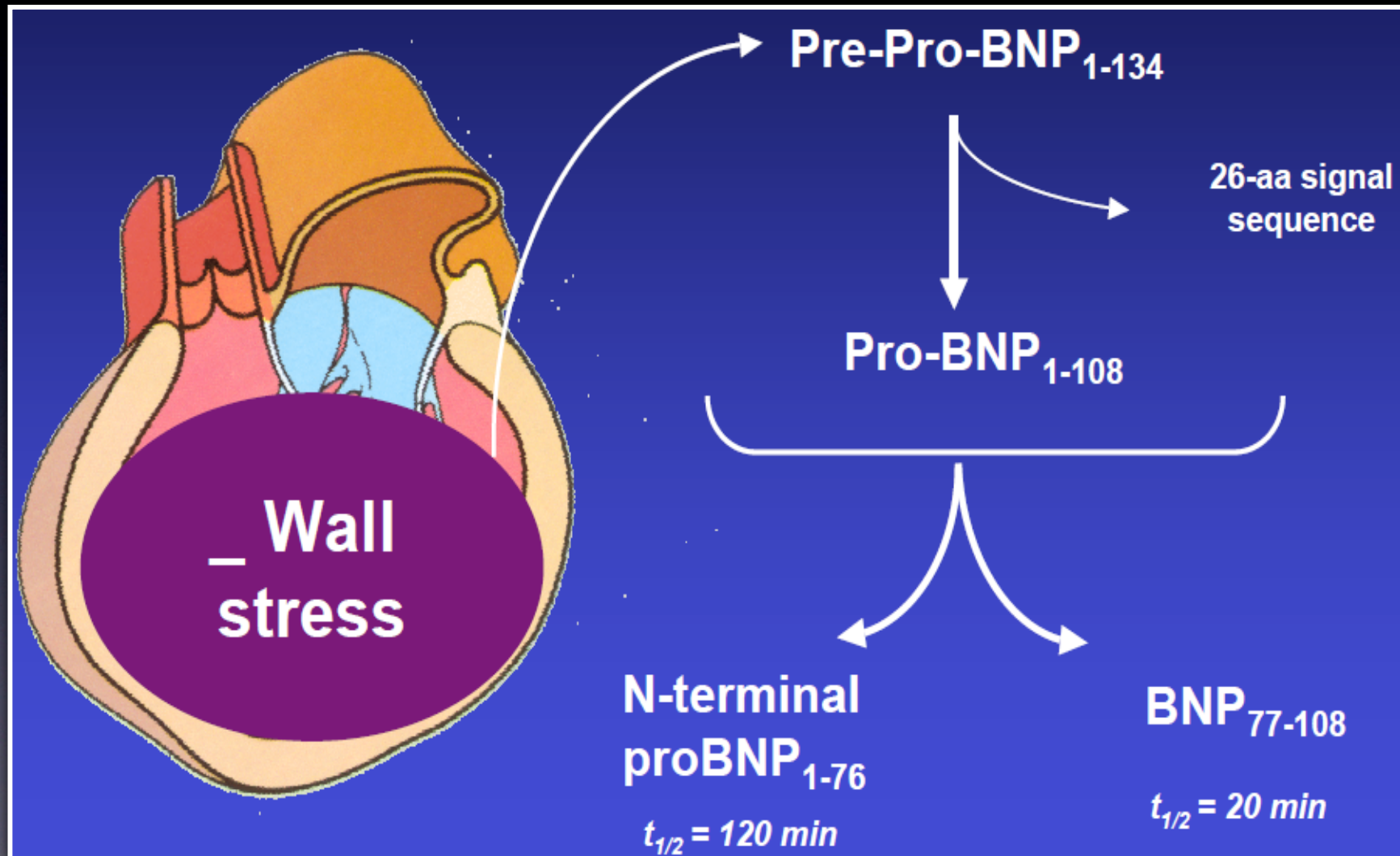
- Symptomen van dyspnoe en oedemen hebben een brede differentieel diagnose
- Klinisch onderzoek is noch specifiek, noch sensitief voor hartfalen, zelfs bij ervaren onderzoeker
- 1/3 van alle patienten met hartfalen hebben een normale pompfunctie; zelfs na TTE is diagnose soms moeilijk

Hartfalen

predictieve waarde klinische symptomen

	Sens	Spec	PPV	NPV
Past history of myocardial infarction	59	86	44	92
Ingesting diuretic	73	41	19	89
Dyspnoea on exertion	100	17	18	100
Orthopnoea	22	74	14	83
Paroxysmal nocturnal dyspnoea	39	80	27	87
Oedema in history	49	47	15	83
Jugular venous pressure distension	17	98	64	86
Crackles	29	77	19	85
Gallop rhythm	24	99	77	87
Oedema on examination	20	86	21	85

B-type natriuretic peptide



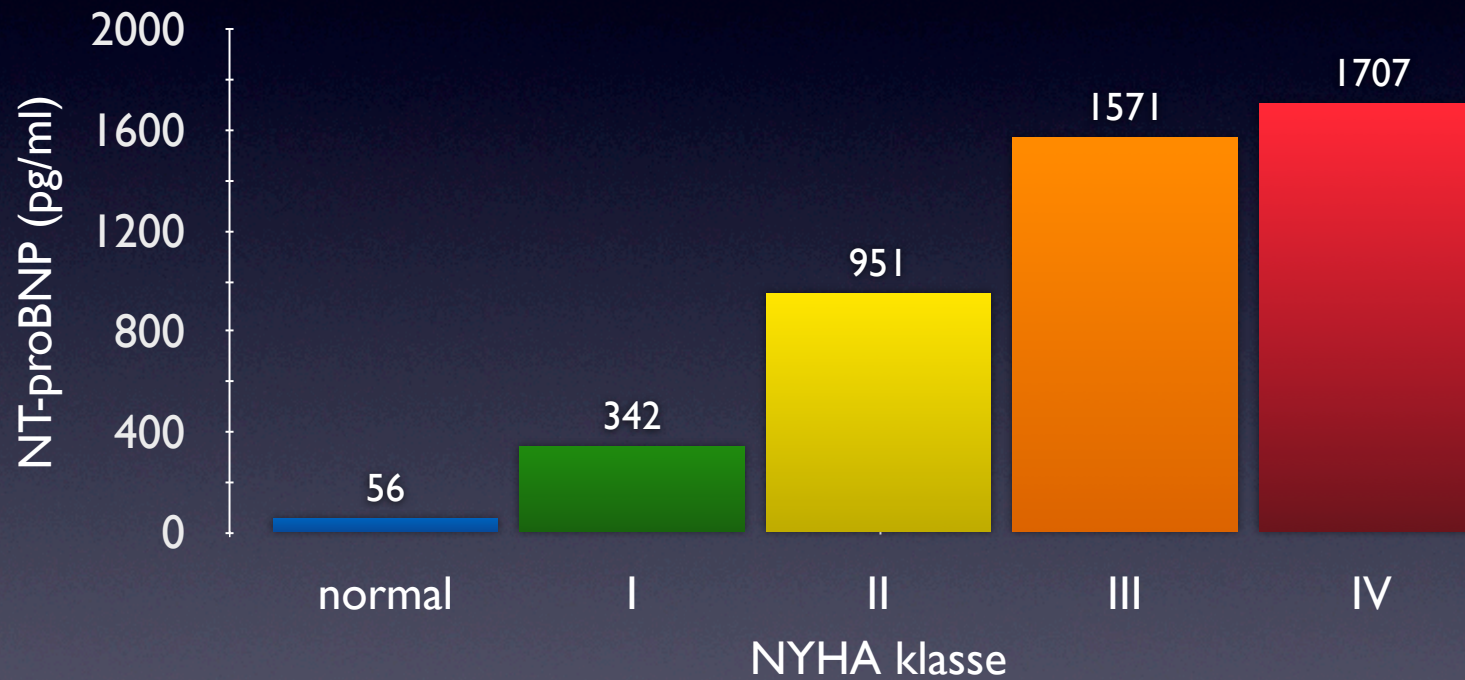
NT-proBNP

gebruik op spoed






NT-proBNP

praktisch gebruik



NT-proBNP

praktisch gebruik

Cut-off	Diagnosis	Assessment
“Rule in” (high cut-off ⇒ high specificity)	Clinically relevant heart failure <u>likely</u>	
> cut-off rule-out and < cut-off rule in	Clinically relevant heart failure <u>possible</u> Patient at risk, other causes ?	
“Rule out” (low cut-off ⇒ high sensitivity)	Heart failure <u>unlikely</u> Symptoms not of cardiac origin	

NT-proBNP

Cut-off op spoedgevallen

Rule in

Leeftijd	Optimale cut-off	Sensitiviteit	Specificiteit	PPV	NPV
<50	450 pg/ml	97%	93%	76%	99%
50-75	900 pg/ml	90%	82%	82%	86%
>75	1800 pg/ml	85%	73%	92%	55%

Rule out

	Optimale cut-off	Sensitiviteit	Specificiteit	PPV	NPV
	300 pg/ml	99%	62%	55%	99%

Hartfalen

oude & nieuwe biomarkers

Inflammation*†‡

C-reactive protein
Tumor necrosis factor α
Fas (APO-1)
Interleukins 1, 6, and 18

Oxidative stress*†§

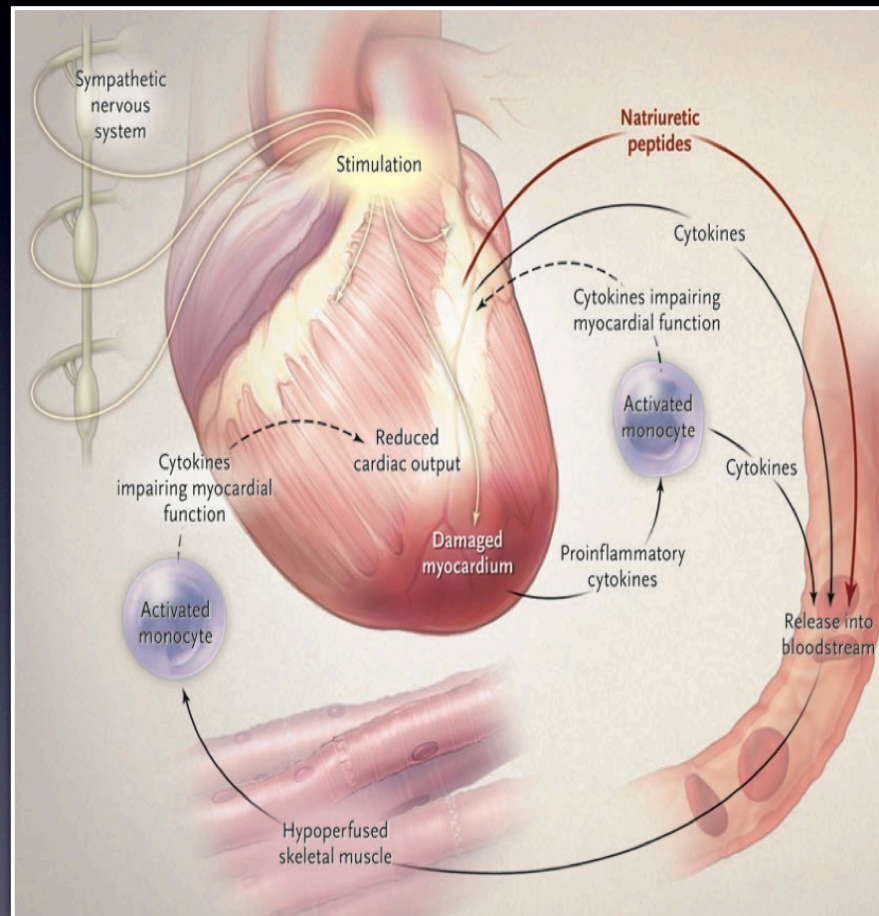
Oxidized low-density lipoproteins
Myeloperoxidase
Urinary biopyrrins
Urinary and plasma isoprostanes
Plasma malondialdehyde

Extracellular-matrix remodeling*†§

Matrix metalloproteinases
Tissue inhibitors of metalloproteinases
Collagen propeptides
Propeptide procollagen type I
Plasma procollagen type III

Neurohormones*†§

Norepinephrine
Renin
Angiotensin II
Aldosterone
Arginine vasopressin
Endothelin



Myocyte injury*†§

Cardiac-specific troponins I and T
Myosin light-chain kinase I
Heart-type fatty-acid protein
Creatine kinase MB fraction

Myocyte stress*†‡§¶

Brain natriuretic peptide
N-terminal pro-brain natriuretic peptide
Midregional fragment of proadrenomedullin
ST2

New biomarkers†

Chromogranin
Galectin 3
Osteoprotegerin
Adiponectin
Growth differentiation factor 15

Biomarkers

klinische relevantie

1. Mogelijkheid van accurate, herhaalbare metingen met aanvaardbare kostprijs en korte turnaround time.
2. Extra-informatie verschaffen die niet beschikbaar is na grondige klinische evaluatie.
3. Meetresultaat moet bijdragen aan het medische beslissingsproces en de therapie.

Biomarkers

take home message

Deze **biomarkers** bieden een added value tov klinische evaluatie bij klachten van dyspnoe en thoracale pijn, maar zijn te gebruiken ifv klinische evaluatie (pre-test-probabiliteit)

- D-dimeren: rule-out LE bij 30% als < 500 ng/ml, NPV 1,5%
- Hs-Trop:
 - zo < 14 ng/l geen AMI (doch mogelijks nog UA)
 - zo > 14 ng/l kinetica volgen, alarmfase voor AMI of andere significante pathologie
- Pro-BNP : < 300 pg/ml rule-out AHF, NPV 1 % maar PPV 55%

vragen en discussie na volgende presentatie



gelieve uw vragen op te schrijven en in te dienen