

# Kalp Yetersizliğinde Biyobelirteçler

Doç.Dr. Mehmet Birhan Yılmaz, Prof.Alain Cohen-Solal, MD, PhD, FESC

## Q1: Could you please tell us a little bit the story of biomarker discovery?

(Prof.Alain Cohen-Solal, MD, PhD, FESC): Well it is a long but recent story, at least for HF. For us, it started about 12-15 years ago with the advent of BNP. We made some studies on it and were disappointed about its input : in fact, we found it elevated not only in HF but also in diseases like COPD, heart transplant or cirrhosis. I thought that the story had ended but the papers of A Maisel groups some years ago let us to try again, with more sensitive assays, to study again the diagnostic and prognostic values of BNP dosage in ADHF. Some of these studies were conducted by my colleague D Logeart and were published in the JACC. We found that indeed that was a grey zone not reported in the first studies (that corresponded in fact to the pathologies we studied years before ..) and found a very high prognostic value of discharge BNP. Thereafter, the number of new putative biomarkers as exploded as was the literature. The next frontier is now to beat BNP, to find better or complementary markers. And to know how to correctly use them.

## Soru 1: Bize biraz biyobelirteçlerin keşfedilme hikayesinden söz edebilir misiniz?

(Prof.Alain Cohen-Solal, MD, PhD, FESC): Aslında, uzun fakat yakın zamana ait bir hikaye bu, en azından kalp yetersizliği (KY) için. Bizim için olanı 12-15 yıl önce BNP'nin keşfiyle başladı. Üzerinde bazı çalışmalar yaptık ve girdilerden hayal kırıklığına uğradık: Açıkçası, sadece KY değil KOAH, kalp nakli veya siroz gibi hastalıklarda da yükseldiğini tespit ettik. Ben, hikayenin burada son bulacağını düşünürken, Dr.Maisel'in grubu, daha hassas testlerle BNP düzeyinin akut dekompanse kalp yetersizliği (ADKY) hastalarındaki tanısallık ve prognostik rolünü göstererek bizi tekrar üzerinde çalışmaya sevk etti. Bu çalışmaların bazıları meslekdaşım Dr. Logeart tarafından yürütüldü ve JACC'ta yayımlandı. Biz aslında ilk çalışmalarda rapor edilmeyen bir gri bölgenin var olduğunu tespit ettik (bu, yıllar önce üzerinde çalıştığımız patolojilere denk geliyordu) ve hastane çıkışında bakılan BNP'nin çok yüksek bir prognostik değeri olduğunu gösterdik. Sonrasında, olası yeni biyobelirteçler akademik literatürde bir patlama şeklinde belirdi. Bir sonraki yeni sınır BNP'yi yenmek, daha iyi veya tamamlayıcı biyobelirteçler bulmak ve tabii ki doğru kullanımın nasıl olacağını bilmek.

## Q2:Do you use biomarkers in your practice?

Of course. But mainly only BNP currently. Mainly for its negative predictive value and for its prognostic value. Real world has shown us that its use is more complex than previously thought. Variability is somewhat high and the cut-offs are not the bible. We use also them in managing medical treatment. But never isolated from the other lab values and from clinical judgement ...

## Soru 2: Kendi klinik pratiğinizde biyobelirteçleri kullanıyor musunuz?

(Prof.Alain Cohen-Solal): Kesinlikle. Ama, temelde sadece BNP şu anda. Özellikle negatif öngördürücü değeri için ve prognostik rolü için. Gerçek dünya, kullanımının daha önce düşünüldüğünden daha karmaşık olduğunu gösterdi bize. Değişkenlik bir şekilde yüksek, eşik değerler kutsal kitap gibi değil. Biz tıbbi tedavi düzenlenmesinde de kullanıyorsunuz. Ama, diğer laboratuvar testlerinden ve klinik değerlendirmeden asla izole etmeden...

## Q3:Do we need biomarkers in patients with chronic heart failure?

Obviously yes. The problem is that CHF is a complex disease with multiple facets and that natriuretic peptides, that reflect only one aspect of the disease, wall stress and the resulting changes in filling pressures, are not enough: we probably need a multimarker approach, although this aspect has to be validated.

## Soru 3: Kronik kalp yetersizliği bulunan olgularda biyobelirteçlere ihtiyaç var mı?

(Prof.Alain Cohen-Solal): Açık bir biçimde evet. Sorun şu ki, kronik KY çok yönlü kompleks bir hastalık ve natriüretik peptitler hastalığın sadece bir tarafını yansıtıyor, duvar stresi ve doluş basınçlarındaki buna bağlı değişiklikler için yeterli değil: muhtemelen çoklu biyobelirteç yaklaşımına ihtiyacımız var ama bu yaklaşım henüz doğrulanmadı.

## Q4:Do we need biomarkers in patients with acute heart failure (during acute setting and in the hospital)?

Yes of course. We need in my opinion markers with more accuracy than BNP : it would be terrific to confound a pulmonary embolism with an AD(left)HF and to treat it with diuretics and nitrates ! .... We need also perhaps markers of "forward" HF (considering than BNP reflects "backward" HF). Perhaps other markers allowing us to differentiate in face of a

high BNP value what is related to CHF and what is related to the superimposed acute decompensation in a patients with overlooked CHF coming with acute dyspnea. Echocardiography remains often still mandatory. It would be also interesting to have markers of prognosis since the admission of the patient: currently, discharge values are more discriminant. And finally, there is a lot of work to do in the use of biomarkers to guide day after day treatment of ADHF: in SURVIVE, we showed that the decrease in plasma BNP was the most powerful prognostic factor in the population; however, this didn't ment that therapy should be aimed at systematically decreasing BNP whatever the drug used: in that study, levosimendan was more effective than dobutamine in decreasing BNP. But without survival improvement ...

**Soru 4: Akut kalp yetersizliği olgularında hastanede veya akut tablo sırasında biyobelirteçlere ihtiyaç var mı?**

(Prof.Alain Cohen-Solal): Evet kesinlikle. Kişisel fikrim BNP'den daha duyarlı göstergelere ihtiyacımız var: Pulmoner emboliyi ADKY (sol) ile karıştırmak ve diüretik ve nitratlarla tedaviye başlamak korkunç olurdu... Aynı zamanda örneğin "öne doğru" KY'nin (BNP'nin "geriye doğru" KY'yi yansıttığını göze alarak) göstergelerine de ihtiyacımız var. Muhtemelen diğer biyobelirteçler bize, yüksek bir BNP değeri ile karşılaşıldığında, neyin kronik KY'ye, neyin gözden kaçan ve nefes darlığı ile gelen bir KY hastasındaki akut kötüleşmeye ait olduğunu ayırt etmemize yardımcı olacaklar. Ekokardiyografi halen zorunlu bir test. Hastanın başvurusundan sonra prognozu gösteren biyobelirteçlere sahip olmak ilginç olurdu: şu anda, taburculuk esnasındaki değerler belirleyici. Ve son olarak, ADKY hastalarının günlük tedavilerine kılavuzluk etmede biyobelirteçlerin kullanımına dair daha yapacak çok şey var: SURVIVE çalışmasında, plazma BNP düzeylerinin azaltılmasının en güçlü prognostik belirteç olduğunu gösterdik., ancak, bu, hangi ilaçla olacaksa olsun, terapi sistematik olarak BNP'yi azaltacak yönde olmalı demek değildir. O çalışmada, levosimendan BNP düşürücü etkide dobutaminden daha iyiydi, ama yaşam beklentisinde artış olmaksızın...

**Q5:What are the advantages and disadvantages of recently utilized biomarkers, particularly natriuretic peptides?**

I have already discussed the limits of BNP: specificity, time of response. We have also some doubts about the processing of BNP from prePROBNP in some patients with advanced HF: are we dosing the correct peptide? The accepted day to day variability is not in my mind clear: one has accepted for example a 50% change in an asymptomatic patient and a 25% change in a symptomatic patient to react and change treatment. These values are probably too low: I don't mind in general when an asymptomatic patient increases his BNP from 300 to 500 pg/ml and wait for greater increase to change therapy

**Soru 5: Son zamanlarda kullanılan biyobelirteçlerin, özellikle de natriüretik peptitlerin, avantaj ve dezavantajları nelerdir?**

(Prof.Alain Cohen-Solal): Halihazırda BNP'nin kısıtlılıklarını tartıştım: özgüllük ve cevabın zamanlaması. Dahası, ileri evre KY hastalarında, BNP'nin preproBNP'den işlenmesi ile ilgili olarak da bazı şüphelerimiz var. Gerçek peptidi mi ölçüyoruz? Kabul gören günlük değişkenlik benim zihnimde açık değil: Birisi, örneğin, asemptomatik hastada %50, semptomatik hastada %25'lik değişikliği reaksiyon göstermek ve tedaviyi değiştirmek için eşik olarak kabul etti. Bu değerler muhtemelen çok düşük: Şahsen, genel olarak asemptomatik bir hastada BNP'nin 300'den 500 pg/ml'ye çıkmasında bir sakınca görmem ve terapi değişikliği için daha büyük değişiklikleri beklerim.

**Q6:What are the unmet needs in the concept of biomarkers and heart failure?**

We need, if possible, markers specific of the right or of the left ventricle. Markers of cardiac output or of peripheral perfusion. Sensitive markers of fibrosis. More markers of renal failure : we have currently a lot of new markers of renal dysfunction but do not know how to use them. And a major unmeet need in my view is a marker of sudden arhythmic death – although in my mind it's not in the field of plasma biomarkers that we will find it. But it's a pity that in 2010, we still don't know how to detect HF patients at risk of SD and have to prophylactically implant ICD to most of these patients, only on the basis of a LVEF value ...

**Soru 6: Kalp yetersizliği ve biyobelirteçler bağlamında henüz karşılanmamış beklentiler nelerdir?**

(Prof.Alain Cohen-Solal): Eğer mümkünse, sağ ve sol kalp için özgül biyobelirteçlere ihtiyacımız var. Kardiyak debi veya periferel perfüzyon biyobelirteçlerine, fibrozis için duyarlı göstergelere ve böbrek yetersizliği için daha fazla göstergeye: Mevcut durumda renal disfonksiyon için bir çok belirteç var, fakat, nasıl kullanacağımızı bilmiyoruz. Ve, bana göre, majör karşılanmamış gereksinim de ani aritmik ölümün göstergeleri-her ne kadar, bana göre, bizim keşfedeceğimiz plazma biyobelirteçleri alanında olmasalar da... Ancak, üzücüdür ki, 2010 yılında, ani kardiyak ölüm açısından yüksek riskte olan KY hastalarını nasıl tespit edebileceğimizi halen bilmiyoruz ve bu hastaların çoğuna, sadece sol ventrikül EF'sini temel alarak, profilaktik olarak ICD implante etmek zorunda kalıyoruz.

**Q7:Should we tailor and individualize therapy in patients with chronic heart failure up on guidance by biomarkers?**

Probabbly yes, but the current markers, cut-offs and algorithms have still too much limitations. Recent negative studies in old patients or in patients with preserved LVEF haven't showed benefit of a BNP guided therapy. But we don't have to throw away the baby with the water of the bath and continue to work on this field.

**Soru 7: Kronik kalp yetersizliği bulunan hastalarda tedavi, biyobelirteçlerin kılavuzluğunda hastaya özgü optimize edilebilir mi?**

(Prof.Alain Cohen-Solal): Muhtemelen evet, ancak şu an kullanılan belirteçler, eşik değerleri ve algoritmaların halen çok fazla sınırlılığı var. Yakın zamandaki, yaşlı ve korunmuş EF'si olan hastalardaki negatif çalışmalar BNP kılavuzluğundaki tedavinin yararını göstermedi. Ancak, herşey tümünden çöpe atmak durumund değiliz ve bu alanda çalışmaya devam etmeliyiz.

**Q8:Which one is more realistic : monobiomarker versus polybiomarker?**

Polybiomarker. The challenge is which biomarker and which algorithm ...

**Soru 8: Tek biyobelirteç ya da birden çok biyobelirteç, hangisi daha gerçekçi?**

(Prof.Alain Cohen-Solal): Çoklu biyobelirteç. Zorluksa, hangi biyobelirteç hangi algoritma.

**Q9:Do you think biomarker strategy is cost-effective in the practice of heart failure?**

This has been demonstrated in one swiss study in patients coming in the ED with dyspnea. But others haven't replicated this study. And whether this strategy is cost-effective in hospitalised patients or after discharge has to be studied. But I have no doubt that it would be effective if we improve the algorithms.

**Soru 9: Kalp yetersizliğine yaklaşımda biyobelirteçlerin maliyet-etkin olduğunu düşünüyor musunuz?**

(Prof.Alain Cohen-Solal): Bu konu, acile dispne ile gelen hastaların incelendiği bir İsviçre çalışmasında ispatlandı. Ancak diğerleri henüz aynı sonuçları tekrarlayamadı. Ve, bu stratejinin hastaneye yatırılan hastalarda mı ya da taburculuk sonrası mı maliyet-etkin olduğuna dair çalışmalar yapılmalı. Ancak, eğer biz algoritmaları iyileştirirsek, etkin olacağından şüphem yok.

**Q10:Which do you think is preferable method of utilizing biomarkers: blood samples versus urine samples versus salivary samples (recent news)?**

I have limited experience in salivary samples. Blood samples is probably preferable during hospital stay. But in the community, urine sampling may be an alternative. Urine sampling may also be interesting if it alleviates the need of repeated blood sampling to take into account hour to hour variability of a marker (such as for example urine vs plasma aldosterone).

**Soru 10: Kan örneği, idrar örneği ya da tükürük örneği, biyobelirteç değerlendirmesinde tercih edilmesi gereken yöntem hangisi olmalı?**

(Prof.Alain Cohen-Solal): Tükürükten örnekleriyle sınırlı tecrübem var. Hastaneye yatışta kan örnekleri muhtemelen tercih edilen yöntem. Ancak, toplumda, idrar örnekleme alternatif olabilir. İdrar örnekleme aynı zamanda, bir biyobelirtecin saatlik değişkenliğini dikkate almak için yapılan tekrarlayıcı kan örnek alınması ihtiyacını azaltırsa ilgi çekebilir (örneğin idrar karşılığında plazma aldosteron).

**Q11: Shoud we utilize biomarkers to assess the therapeutic needs and therapeutic response of (newer) treatment modalities, e.g, EVEREST trial, treatment based on copeptin?**

This raises the debated issues of surrogate end points. Given the uncertainty of the value of the current biomarkers, I doubt of this in a close future. But I am sure that in the next years, plasma biomarkers will be used in place of Swan Ganz catheter for example to assess the hemodynamic effect of a drug in ADHF. Improved remodelling is a very sensitive surrogate marker : all drugs that improved remodelling improved outcome; those that didn't failed. And BNP for example is very closely related to remodelling. Other biomarkers may also complement or replace BNP in this setting. For copeptin, we need more data in my view.

**Soru 11: EVEREST çalışmasında copeptin'e dayalı tedavi örneği dikkate alındığında, yeni tedavi biçimlerine verilen klinik yanıtı değerlendirmede biyobelirteçler kullanılmalı mı?**

(Prof.Alain Cohen-Solal): Bu durum, "surrogate" son noktalar hakkındaki tartışmalı konuları artırır. Şu anda kullanımda olan biyobelirteçlerin değerleri üzerindeki belirsizlikler düşünüldüğünde, bunun yakın zamanda olacağından şüpheliyim. Ancak, eminim ki, ileride, plazma biyobelirteçleri Swan Ganz kateter yerine, örneğin, bir ilacın ADKY hastalarındaki hemodinamik etkisini değerlendirmede kullanılacak. Yeniden şekillenmenin iyileşmesi çok hassas bir "surrogate" gösterge: Yeniden şekillenmeyi iyileştiren tüm ilaçlar sonlanımları iyileştirdi, iyileştirmeyenlerse sonlanımları iyileştirmede başarısız oldular. Örneğin, BNP yeniden şekillenmeyle çok yakından ilişkili. Diğer biyobelirteçler, bu tabloda, BNP'yi tamamlayabilir ya da BNP'nin yerini alabilir. Kanaatime göre, copeptin için daha fazla veriye ihtiyacımız var.

**Q12: What are the recent steps (new comers) in biomarker discovery?**

ST2, copeptin, galectin, proADM, and new renal markers (cystatin, NGAL, kim ..) have recently been proposed and we have a lot already to do to validate these markers. Perhaps also that proteomics will propose us new unpredicted biomarkers ...

**Soru 12: Yakın gelecekte ki biyobelirteçler ve bu konuda yeni gelişmeler nelerdir?**

(Prof.Alain Cohen-Solal): STS, copeptin, galectin, proADM ve yeni renal biyobelirteçler (cystatin, NGAL, KIM-1) yakın zamanda önerilenler ve şu anda bu biyobelirteçlerin yerini doğrulamak için yapmamız gereken çok iş var. Belki, proteomics konusu bize tahmin edemediğimiz biyobelirteçleri de önerebilir.

**Q13: Thanks for the comments.**

Thanks and best regards to Turkish colleagues.