



Biomarkery jsou integrální součástí moderní medicíny a užívají se nejenom pro diagnostiku a monitoring nemocných, ale také k odhadu jejich prognózy. Onemocnění COVID-19, které způsobuje nový typ koronaviru SARS-CoV-2, představuje obrovskou zátěž pro samotné pacienty i zdravotnický systém. Časná prognostikace nakažených je klíčová pro alokaci v době pandemie vzácných zdrojů – zatímco níže rizikovní nemocní by mohli být směřováni k časnému propuštění do domácí péče. Léčbu vysoce rizikových je v řadě případů vhodné intenzifikovat již v počátku onemocnění.

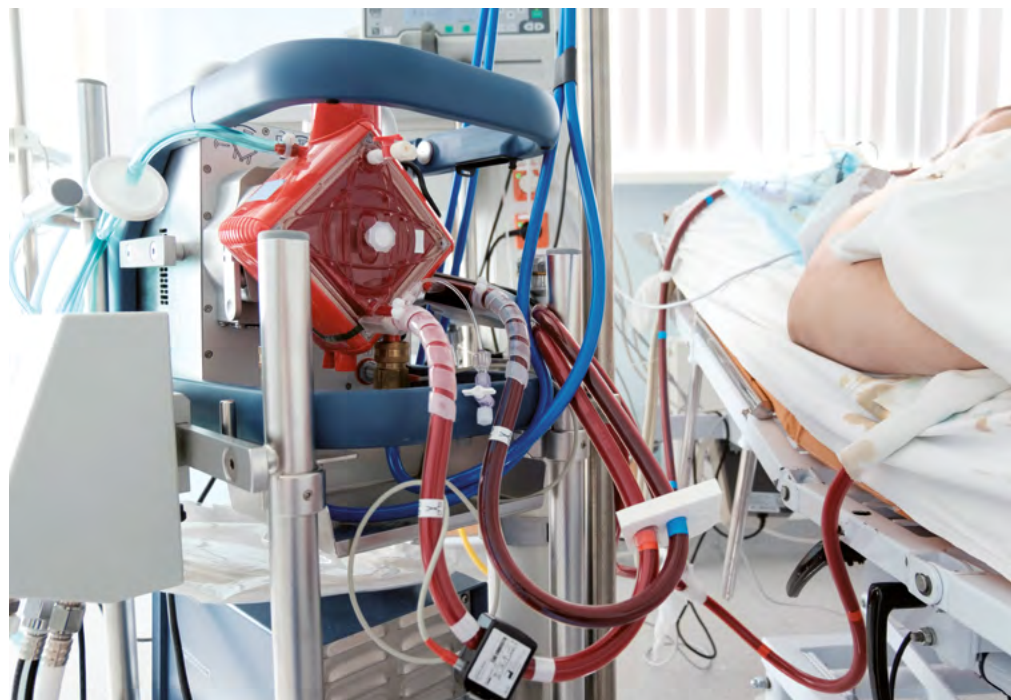
Prognostický význam GDF-15 u pacientů s COVID-19

MUDr. TEREZA RÁDL

Onemocnění COVID-19 je ve zvýšené míře komplikováno kardiovaskulárními příhodami v čele s arytmiemi, akutními koronárními syndromy a srdečním selháním. Nějaká forma kardiovaskulární abnormality se objevuje až u třetiny hospitalizovaných a poškození srdečního svalu bylo při patologickém zkoumání odhaleno u asi 40 % zemřelých. Potíže kardiovaskulárního charakteru jsou také častou součástí syndromu long-COVID. Pacienti s chronickým onemocněním srdce a cév jsou zároveň ve vyšším riziku vážného průběhu choroby. Kromě sepse se na kardiovaskulárním poškození podílí hypoxie, hypoperfuze, koagulopatie

a trombotické stavy, adrenergní stimulace a přímé poškození endotelu, mediované přes vstupní receptor viru ACE-2. Již z prvních publikací týkajících se onemocnění COVID-19 je zřejmé, že postižení vykazují elevované koncentrace markerů jako IL-6, ferritin, srdeční troponiny nebo D-dimer a jejich zvýšené koncentrace jsou spojeny s horší prognózou.

GDF-15 (Growth Differentiation Factor-15) patří zatím mezi méně využívané biomarkery, v některých českých nemocnicích je ale už jeho stanovení možné. Jedná se o cytokinin s pleiotropním účinkem, produkováný v celé řadě orgánů. Fyziologicky působí jako modulator stresové odpovědi s protizánětlivým a antiapoptotickým efektem, zabraňuje rovněž aktivaci integrinu a tím zpomaluje agregaci trombocytů. Vyšší koncentrace GDF-15 jsou tak spojeny s prodlouženým





časem krvácení. Koncentrace GDF-15 v krvi zjednodušeně odráží kumulativní míru systémového zánětu a oxidačního stresu a je zvýšená během sepsy a celé řady kardiovaskulárních a jiných onemocnění. Zvýšená koncentrace GDF-15 predikuje vyšší kardiovaskulární a nádorovou morbiditu a mortalitu a zvýšené riziko krvácení při antitrombotické a antikoagulační léčbě.

Vzhledem k tomu, že COVID-19 provází septický stav, v jehož patofyziologii hraje zásadní roli poškození výstelky krevních cév – endotelu, je použití GDF-15 v tomto klinickém kontextu nasnadě. Prognostický význam GDF-15 u pacientů s COVID-19 hodnotila prospektivní observační studie norských autorů, která byla recentně uveřejněna v časopise *Circulation* 2020.

Do klinického sledování bylo zahrnuto celkem 123 konsekutivních symptomatických pacientů, kteří byli hospitalizováni s laboratorně potvrzeným onemocněním COVID-19. Medián jejich věku dosáhl 59,6 let, častěji se jednalo o muže (58 %). Sledovaná populace frekventně trpěla komorbiditami, téměř třetina vykazovala zvýšený krevní tlak a podobný počet byl obézní, diabetem trpělo 17 % z nich a jiné předchozí kardiovaskulární onemocnění se týkalo 15 %.

Vzorky byly odebrány při vstupu do studie, u části pacientů po třech a devíti dnech. Primárním sledovaným parametrem byla nutnost pobytu na jednotce intenzivní péče (JIP), případně úmrtí během stejné hospitalizace. Prognostický význam jednorázově odebraného, respektive sériově odebraného GDF-15, byl porovnán s významem již plně etablovaných biomarkerů. Jako zvýšená koncentrace GDF-15 byla hodnocena pro věk stratifikovaná koncentrace nad 95. percentilem hodnot naměřených u zdravých dobrovolníků (tato již známá data poskytl výrobce testu Roche Diagnostics).



Z celkem 123 účastníků byla koncentrace GDF-15 zvýšená u 97 jedinců (79 %) a vyšší koncentrace byly spojeny jak s virémií SARS-CoV-2 detekovatelnou z krevní plazmy, tak s hypoxémií ($p < 0,001$ u obojího). Pro koncentraci GDF-15 a saturaci periferní krve kyslíkem (SpO_2) se demonstrovala nezávislá nepřímá úměra, a to i u subjektů, které netrpěly na dušnost. Marker by tak mohl vést k časné identifikaci hypoxemických nemocných, kteří z nějakého důvodu dušnost nepocítují. To je o to důležitější, že onemocnění COVID-19 je známé rapidními a do jisté míry nečekanými propady v klinickém stavu. Virémie se objevila u celkem 39 % participantů. Zatímco u pacientů z kvartilu s nejnižší koncentrací GDF-15 byla detekována jen v 13 % případů, u nejvyššího kvartilu to bylo v 60 %.

Události primárního sledovaného parametru nastaly u necelé třetiny souboru (28 %). Obecně se jednalo o starší pacienty, častěji diabetiky, kteří měli při přijetí nižší SpO_2 a vykazovali vyšší hodnoty při hodnocení podle National Early Warning Signs (NEWS) skóre. Tito pacienti, kteří museli být léčeni na JIP nebo zemřeli, vykazovali skoro

dvojnásobný medián vstupní koncentrace GDF-15 ve srovnání s ostatními nemocnými (4 225 versus 2 187 pg/ml, $p < 0,001$). U všech osmi subjektů s COVID-19, které zemřely, přesahovala koncentrace GDF-15 celostudiijní medián. Vyšší než mediánová byla koncentrace také u 27 z 31 z těch, kteří byli přijati na JIP (81 %).

Signifikantní spojitost mezi vyšší koncentrací GDF-15 a častějším výskytem události primárního sledovaného parametru přetrvávala i po statistické úpravě korigující vliv věku, pohlaví, BMI, eGFR a infarktu myokardu, srdečního selhání nebo fibrilace síní v osobní anamnéze. Koncentrace GDF-15 byla navíc silnějším prediktorem nepříznivého průběhu než koncentrace jiných, běžně používaných markerů (IL-6, CRP, prokalcitonin, ferritin, D-dimer, srdeční troponin-T a NT-proBNP). Z uvedených biomarkerů nejlépe s koncentrací GDF-15 korelovala koncentrace prokalcitoninu (korelační koeficient 0,64). Po statistické úpravě pro možné zavádějící faktory přetrvával prognostická významnost pro události primárního sledovaného parametru jen u GDF-15, IL-6, CRP, prokalcitoninu a ferritinu.



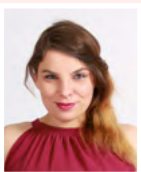
Jako optimální cut-off hodnota GDF-15 pro diskriminaci rizika hospitalizace na JIP nebo úmrtí se na základě Youdenova indexu ukázala vstupní koncentrace 2 252 pg/ml. Její použití pro určení rizika události primárního sledovaného parametru vykazovalo senzitivitu 1,0 a specificitu 0,52. Kromě toho bylo pozorováno, že podstatná není jen vstupní koncentrace GDF-15, ale i její trend. Zatímco u pacientů, kteří skončili na JIP nebo zemřeli, koncentrace GDF-15 mezi dny 0 a 3 stoupla, u ostatních mírně klesala (medián +1 208 pg/ml versus -86 pg/ml, $p < 0,001$). Mezi 3. a 9. dnem potom u nemocných, kteří zaznamenali událost primárního sledovaného parametru, dále vzrostla až na medián 8 031 pg/ml, u ostatních stagnovala. Koncentrace GDF-15 po 9 dnech ale byly známy jen pro malou část souboru a tato data je třeba brát s určitou rezervou. Po statistické úpravě pro vstupní charakteristiky koreloval trend mezi dny 0 a 3 s rizikem přijetí na JIP nebo úmrtí vedle GDF-15 také pro IL-6, nikoliv však pro další biomarkery, včetně již zmiňovaného prokalcitoninu.

Autoři v publikaci shrnuli, že koncentrace GDF-15 u hospitalizovaných



nemocných s COVID-19 představuje silný prognostický nástroj, který je nezávislý na již etablovaných biomarkerech. Kromě samotné vstupní koncentrace lze ke zpřesnění prognózy použít také trend při sériovém měření mezi dny 0 a 3. Tyto poznatky mohou vést ke kvalitnější triáži nemocných a cílenější péči. Naopak jako limitaci při interpretaci závěrů studie uvedli relativně nepočetnou velikost

souboru. Kromě toho se jednalo o výhradně hospitalizované pacienty s akutní infekcí. Pro odhalení možností použití GDF-15 u nemocných s COVID-19 v primární a přednemocniční péči bude potřeba provést další studie. Zajímavá by mohla být také jeho role v identifikaci a hodnocení pacientů s dlouhodobými následky onemocnění, takzvaným long-COVID.



MUDr. Tereza Rádl

Kontakt: terouk@gmail.com

LF MU v Brně dokončila v roce 2016. Profesně se věnuje anesteziologii a urgentní medicíně, kromě toho je studentkou postgraduálního studia. V současné době je na mateřské dovolené a píše pro zdravotnická média. Mezi její koníčky patří cestování, outdoorové sporty, běhání a amatérské divadlo.

LITERATURA

MYHRE, Peder L., Christian PREBENSEN, Heidi STRAND, et al. Growth Differentiation Factor 15 Provides Prognostic Information Superior to Established Cardiovascular and Inflammatory Biomarkers in Unselected Patients

Hospitalized With COVID-19. *Circulation* [online]. 2020, 142(22), 2128-2137 [cit. 2021-5-9]. ISSN 0009-7322. Dostupné z: doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050360.