

13TH ANNUAL CHFR SYMPOSIUM, OSLO

Senter for hjertesviktforskning (Center for Heart Failure Research (CHFR)) ble dannet i 2002 og er et tematisk forskningsområde under Det medisinske fakultet ved Universitetet i Oslo som har som formål å bringe forskere og forskningsgrupper som forsker på hjertesvikt sammen for å styrke hjertesviktforskningen. Selv om hovedfokus er på hjertesviktforskning, er også forskere og forskergrupper som driver annen hjerteforskning, også medlemmer av CHFR (akuttmedisin, arytmi, aterosklerose, hemostase mm.). Et hovedmål for CHFR er å fremme samarbeid mellom forskere innen basalforskning og klinisk forskning og å fremme translasjonsforskning. I tillegg til Universitetet i Oslo støttes senteret økonomisk av Helse Sør-Øst.

CHFR har en egen hjemmeside (www.heartfailure.no) med informasjon om forskere/forskergrupper, forskningsaktivitet, publikasjoner og møter, og CHFR støtter flere av forskergruppene økonomisk, enten til drift eller lønnsmidler. Årlig publiseres det nå rundt 200 artikler fra medlemmer i CHFR (211 artikler i 2014).

CHFR har siden 2003 årlig arrangert et høstsymposium med presentasjoner fra inviterte internasjonale forskerkapasiteter samt fra medlemmer av senteret. I tillegg er det modererte postersesjoner der forskning fra senterets medlemmer presenteres og diskuteres. I år ble det 13. symposiet arrangert fra 23.-25. september på Holmenkollen Park Hotel i Oslo. Det var i alt 7 sesjoner: *Opening session* (med et oversiktsforedrag om kombinert angiotensin-reseptor-antagonisme og neprilysin-hemming ved hjertesvikt), *Valvular disease and treatment of heart failure*, *Cellular signaling in heart failure and arrhythmias*, *Coronary revascularization and cardiomyopathies*, *Genetic basis of cardiac disease*, *Biomarkers of cardiac disease* og *Natriuretic peptides in hypertension and G coupled receptors*). I tillegg var det en moderert postersesjon med 6 parallelle sesjoner: *Biomarkers and cardiac disease*, *Cellular signaling: myocardial hypertrophy and ischemia*, *Cardiac function during heart failure and exercise training*, *Cellular signaling: myocardial function and arrhythmias*, *Diagnostic and therapeutical strategies for cardiac disease* og *Inflammatory mediators and metabolism*.

Nedenfor følger referater fra flere av presentasjonene på symposiet.

Erik Øie, stedlig redaktør



Referat av Erik Øie, Medisinsk avdeling, Diakonhjemmet sykehus og Senter for hjertesviktforskning, Universitetet i Oslo:

Combined angiotensin receptor antagonism and neprilysin inhibition in heart failure: A new paradigm?

Scott D. Solomon, Harvard Medical School, Boston, USA

Hjertesvikt er en hyppig og alvorlig sykdom der prevalensen er sterkt økende. Det var anslagsvis 3,5 millioner pasienter med hjertesvikt i USA i 1995. I 2001 var tallet økt til anslagsvis 4,8 millioner, mens det i dag anslagsvis er 5,8 millioner. I 2037 forventer man at antallet er økt ytterligere til 10 millioner pasienter. Ved hjertesvikt er det aktivering og økte nivåer av en rekke nevrohormoner som noradrenalin, renin, angiotensin, vasopressin, ANP og BNP. Store hjertesviktstudier har vist effekt på både morbiditet og mortalitet ved å hemme forskjellige nevrohormoner med enten ACE-hemmere, angiotensin-reseptor-blokkere, betablokkere og mineralokortikoidreseptor-antagonister.

Ved utvikling av hjertesvikt med sviktende venstre ventrikkelfunksjon er det tidlig aktivering av renin-angiotensin-aldosteron-systemet som i utgangspunktet er en kompensasjonsmekanisme, men som også fører til en lang rekke uheldige effekter. Flere av disse effektene motvirkes til en viss grad av natriuretiske peptider som ANP og BNP. Man har spesielt i USA behandlet hjertesviktspasienter med BNP (nesiritide) i den tro at dette bedret symptomer og reduserte mortaliteten. Men i 2011 ble ASCEND-HF-studien publisert i *New England Journal of Medicine*, og resultatene viste ingen effekt på død eller hospitalisering pga. hjertesvikt; kun en liten ikke-signifikant effekt på dyspné.

De natriuretiske peptidene ANP og BNP virker positivt ved hjertesvikt ved å stimulere natriurese og diurese samt å virke vasodilaterende, antiproliferativt og antihypertrofisk. Neprilysin er et enzym (endopeptidase) som bryter ned mange

peptider inkludert nevrohormonene ANP og BNP, men også angiotensin II. Man har tidligere gjort forsøk på å hemme neprilysin, og det ble da observert bl.a. økt diurese. Man så imidlertid ikke uventet en økning av angiotensin II som sannsynligvis gjorde at det ikke ble funnet reduksjon i blodtrykk. En forbedring av effekten av å hemme neprilysin kunne være å samtidig hemme både neprilysin og angiotensin II. Medikamentet omapatrilat har en slik effekt, og IMPRESS-studien som ble publisert i *Lancet* i 2000, viste at behandling med omapatrilat (289 pasienter) sammenlignet med lisinopril (284 pasienter) ga en 50 % reduksjon i det primære endepunktet død og hospitalisering pga. hjertesvikt. Imidlertid viste den større OVERTURE-studien med 5770 pasienter ingen forskjell mellom omapatrilat og enalapril når det gjaldt det samme endepunktet, mens det var en kanskje ikke helt overraskende økning av angioødem i gruppen av pasienter som var randomisert til omapatrilat. Dermed var medikamentet «dødt».

Imidlertid ble et nytt medikament utviklet, LCZ696, som er et molekyl som både inneholder angiotensin-reseptor-antagonisten valsartan og neprilysin-hemmeren sacubitril. Dette medikamentet er prøvd ut i PARADIGM-HF-studien som ble publisert i fjor, der 8442 hjertesviktspasienter i NYHA-funksjonsklasse 2-4 med venstre ventrikkels ejectivesfraksjon ≤ 40 % samt enten BNP ≥ 150 pg/ml eller NT-proBNP ≥ 600 pg/ml eller BNP ≥ 100 pg/ml eller NT-proBNP ≥ 400 pg/ml hvis pasienten hadde vært innlagt pga. hjertesvikt i løpet av siste 12 måneder, ble randomisert til enten LCZ696 200 mg \times 2 eller enalapril 10 mg \times 2. Et eksklusjonskriterium var tidligere angioødem. For å sikre at det ble inkludert pasienter som tolererte medikamentene og som virkelig var interessert i å delta i en behandlingsstudie, var det en lang *run-in*-periode med først enalapril 10 mg \times 2 i 2 uker, deretter LCZ696 100 mg \times 2 i 1-2 uker og til slutt LCZ696 200 mg \times 2 i 2-4 uker. Med denne strategien ble 1102 pasienter og 977 pasienter ikke inkludert i studien etter hhv. enalapril-behandlingen og behandlingen med LCZ696.

Resultatene fra studien viste endelig effekt av et nytt medikament ved hjerte-

svikt. Det primære endepunktet kardiovaskulær død og hospitalisering pga. hjertesvikt ble signifikant redusert (hasardratio 0,8) med en p-verdi på imponerende 0,0000004. *Number needed to treat* (NNT) var 21. Så man bare på kardiovaskulær død, var reduksjonen helt lik. Også totaldød var redusert. Det var ingen forskjell mellom gruppene når det gjaldt angioødem. Det var også mindre hyperkalemi med serumkalium > 6 mmol/l, nyresvikt og seponering av studiemedikamentet pga. nyresvikt i LCZ696-gruppen. Og effekten til LCZ696 kom raskt, allerede etter 1 måned var det forskjell mellom gruppene. Det var også reduksjon i antall tilfeller av plutselig død og resuscitert hjertestans (hasardratio 0,78). Den gunstige effekten til LCZ696 var uavhengig av ejeksjonsfraksjon, og effekten var like god hos pasienter som ble vurdert å være klinisk stabile.

Pga. disse gunstige effektene til LCZ696 ved hjertesvikt med redusert ejeksjonsfraksjon er det satt i gang et studieprogram for å undersøke om det også er positive effekter ved hjertesvikt med normal ejeksjonsfraksjon. Nesten 50 % av alle pasienter med hjertesvikt har denne tilstanden, og det finnes ingen dokumentert gunstig behandling. I en pilotstudie, PARAMOUNT, fant man at behandling med LCZ696 sammenlignet med valsartan i denne pasientgruppen fikk reduserte nivåer av NT-proBNP etter 12 uker i samme størrelsesorden som i PARADIGM-HF, og at venstre atriumstørrelse var mindre i LCZ-gruppen etter 36 uker. På bakgrunn av dette er multisenterstudien PARAGON startet opp med mål om å inkludere 4300 pasienter med hjertesvikt med ejeksjonsfraksjon $\geq 45\%$ i NYHA-funksjonsklasse 2 - 4.

Treatment of heart failure and concomitant renal failure

Gerasimos Filippatos, University of Athens, Hellas

Et hyppig problem ved hjertesvikt er samtidig nyresvikt, det kardiorenale syndrom. Behandling av stuvning fører ofte til forverring av nyrefunksjonen. Hva som skal defineres som forverring av nyrefunksjonen,

er litt uklart. Mer enn 10 definisjoner er foreslått. Det som også er kjent, er at det er en interaksjon mellom hjertesvikt, nyresvikt, anemi og jernmangelanemi. Hyppigheten av nyresvikt er anslått å være 10 - 17 % ut ifra mindre registre og 20 - 30 % ut ifra større registre. En metaanalyse publisert i *European Heart Journal* i 2014 viste at 32 % av hjertesviktspasientene også hadde kronisk nyresykdom. 23 % fikk forverret nyrefunksjon, og dette var en prediktor for mortalitet, både ved hjertesvikt med redusert og preservert ejeksjonsfraksjon. Det ser imidlertid ut til at periode med forverret nyrefunksjon kun er ugunstig prognose når det samtidig er vedvarende væskeopphopning.

Når det gjelder behandling av pasienter med hjertesvikt og nyresvikt, er det et problem at nyresvikt ofte er et eksklusjonskriterium i de store hjertesviktstudiene. Det er også få av de store hjertesviktstudiene som har vist gunstige effekter av forskjellige hjertesviktmedikamenter, som har gjort subgruppeanalyser mtp. effekt hos pasienter med nyresvikt. Sannsynligvis kan pasienter med akutt hjertesvikt med GFR > 40 ml/min behandles på samme måte som pasienter med normal nyrefunksjon. Ved GFR < 40 ml/min og hos pasienter som allerede har stått på diuretika en stund bør man vurdere å gi høyere doser med diuretika. Men hvor høye doser man bør gi, er uklart. Det er også foreslått å gi diuretikainfusjon heller enn bolusinjeksjon samt å vurdere å legge til et annet diuretikum. Lavdose dopamininfusjon har også vært anbefalt, men ROSE-AHF-studien viste ingen gunstig effekt av slik behandling. Heller ikke inotrop behandling med dobutamin eller milirinone har dokumentert effekt. Det er også usikkert om vasopressin-reseptor-antagonister har en gunstig effekt. I de amerikanske retningslinjene har bruk av ultrafiltrasjon en IIb, evidensnivå B/C-anbefaling, dvs. kan vurderes, men med relativt svakt evidensgrunnlag.

Referat av: Linn E. Fosshaug,
Medisinsk avdeling, Diakonhjemmet
sykehus, Institutt for
indre medisinsk forskning, OUS,
Rikshospitalet, og Senter for
hjertesviktforskning, Universitetet
i Oslo:

Coronary revascularization in patients with severe left ventricular dysfunction: Is viability testing viable?

Bernard Gersh, Mayo Clinic, Rochester, USA

Gersh er en internasjonalt anerkjent forsker som har publisert over 650 artikler og sittet i styret på over 20 internasjonale tidsskrifter som *Circulation*, *Journal of American College of Cardiology* og *European Heart Journal*. I sitt foredrag, *Coronary revascularization in patients with severe left ventricular dysfunction: Is viability testing viable?*, snakket han om betydningen av vurdering av viabilitet hos pasienter med venstre ventrikkeldysfunksjon og samtidig behov for koronar revaskularisering. Han begynte med å understreke at nytten av revaskularisering er størst hos pasienter med høyest preoperativ risiko og at tilstedeværelse av viabelt myokard er assosiert med bedre prognose hos pasienter med iskemisk kardiomyopati (Bonow et al., *N Engl J Med* 2011). STICH-studien viste derimot ingen økt nytte av bypasskirurgi mht. total mortalitet, men som Gersh vektla, viste studien positive effekter mht. kardiovaskulær død og hospitalisering (Velazquez et al., *N Engl J Med* 2011). Han diskuterte videre forskjellene mellom stuning og hibernering som hhv. en ugunstig effekt som følger iskemi, og en adaptiv respons som ivaretar viabiliteten i myokard. Han understreket likevel at patofysiologien er dynamisk og at begge fenomener kan føre til histopatologiske forandringer og dermed tap av viabilitet. Det er dermed mange substrater som medfører risiko for viabilitetstap, nemlig varigheten av hibernering, repetitiv stuning, arrdannelse og myokardiell remodellering. Han understreket derfor at en kombinasjon av ulike framstillingsteknikker er nødvendig for å vurdere viabilitet, og han fokuserte spesielt på PET

og MR. Han mente videre at de kliniske parametere som burde øke vår årvåkenhet mtp. intakt viabelt myokard, og dermed mulighet for god effekt av revaskulariserende behandling hos pasienter med EF < 35 %, var: 1) alvorlig/utbredt koronarsydom, 2) Q-bølger i EKG, 3) klinisk signifikant angina, 4) klinisk lungeødem med normal EF påfølgende dag og 5) subtotale okklusjoner på koronar angiografi. Oppsummert mente han videre at viabilitetstesting er til nytte, spesielt hos pasienter med alvorlig venstre ventrikkeldysfunksjon og utbredt kardial remodellering, alvorlig komorbiditet, tidligere mangelfull revaskularisering og mindre alvorlige anginasymptomer. Gersh konkluderte med å si at viabilitetstesting kan gi god prognostisk informasjon om effekt av bypasskirurgi hos selekterte pasienter, men at det ikke burde anses som rutineundersøkelse.

Hypertrophic cardiomyopathy mutations, mechanisms, and treatment

**Christine Seidman, Harvard Medical School,
Boston, USA**

Seidman er en internasjonalt anerkjent forsker på kardiomyopati og har vært sentral medforfatter på en lang rekke artikler innen kardiovaskulær og medisinsk forskning. Hun tok oss med på en reise fra en oppdaget genetisk mutasjon og til en eksperimentell behandling av mutasjonen som dermed forebygget utvikling av fenotypen, hypertrofisk kardiomyopati (HCM). Hypertrofi er vanlig i den generelle populasjonen med en prevalens på ca. 3 %, og sykdommen er assosiert med økt mortalitet. Seidman poengterte nødvendigheten av terapeutisk behandling før pasienten utvikler hypertrofi og åpnet med å definere tre klasser av genetiske mutasjoner: 1) Metabolske mutasjoner som gir økt oksidasjon av glukose fremfor fettsyrer, 2) *clearance*-mutasjoner som gir dårlig opprydning i cellen og ekstracellulær matrix og 3) mutasjoner som påvirker kontraktskraften i hjertet. Hun understreket at den siste gruppen er de dominante mutasjonene i fenotypen og at disse derfor er terapeutisk mest interessante. Hypertrofisk kardiomyopati er en patologisk tilstand som

er karakterisert av både myocytthypertrofi og myokardiell fibrose, og begge patologiske prosesser kan være målområder for terapeutisk intervensjon. Seidman forklarte videre at fibrosen ikke er et endepunkt, men snarere en del av selve problemet ved HCM. Hennes forskningsgruppe har vist at pasienter med preklinisk HCM har økte nivåer av sirkulerende prokollagen og tegn til myokardiell dysfunksjon (reduisert E') uten tilstedeværelse av hypertrofi på ekkokardiografi. Eksperimentelle studier har også vist at mus med HCM utvikler mindre hypertrofi når man nøytraliserer TGFβ som er et nøkkelprotein ved utvikling av fibrose. Ettersom valsartan er vist å redusere TGFβ-produksjonen eksperimentelt pågår det nå en klinisk studie med behandling av prekliniske HCM-pasienter med valsartan. Videre fortalte Seidman om deres forskning på kardiomyocytten og da spesielt på HCM-mutasjoner med biofysiske konsekvenser. Gruppen har utviklet metodikk for å måle kontraksjonskraften i én individuell kontraksjonskopling og har funnet at de undersøkte mutasjonene ga økt kontraksjonskraft hos mus med HCM. Dette funnet er i følge Seidman i overensstemmelse med funn av hyperdynamiske kontraksjonsmønstre hos HCM-pasienter. Den økte kontraksjonskraften gir økt kalsiumaktivering i hjertet som påvirker miljøet rundt cellen og dermed aktiverer fibroblaster som igjen gir økt fibrosedannelse. Seidman fortalte videre at gruppen hennes nå jobber med små molekyler, MYK461, som kan påvirke hydrolysen av ATP i kontraksjonskoplingen og dermed redusere kontraksjonskraften i myocytten. Eksperimentell utprøving av MYK461 på mus har vist reduksjon av fibrose og andre HCM-assosierte histopatologiske forandringer i hjertet. Avslutningsvis fortalte hun om arbeidet gruppen driver med å utvikle såkalte *silencers*, peptider som kan hemme transkripsjon av HCM-relevante mutasjoner eller grupper av mutasjoner. Peptidet introduseres til myokard med kardiotope virus, og de behandlede dyrene hadde tilnærmet normal veggtykkelse etter utprøving. Hun understreket imidlertid at det til nå er avdekket over hundre aktuelle mutasjoner og at hovedfokus derfor blir videre arbeid med å hemme hele alleler og/eller grupper av gener.

Referat av Leif Erik Vinge,
Medisinsk avdeling, Diakonhjemmet
sykehus og Senter for
hjertesviktforskning, Universitetet
i Oslo:

Drug-induced valvular heart disease

Bernard Cosyns, Universitair Ziekenhuis van Brussel, Brussel, Belgia

Cosyns holdt en oversiktlig presentasjon om et klinisk problem nok få kardiologer har stadig present som mulig diagnose i forbindelse med funn av klaffesykdom, her medikamentindusert klaffesykdom - *drug-induced valvular heart disease* (DiVHD). Diagnose/definisjon av DiVHD krever funn av primær restriktiv klaffefeil med anamnesticke holdepunkter for tidligere relevant medikamenteksponering. Samtidig må man kunne utelukke andre relevante spesifikke årsaker som carcinoid klaffesykdom, revmatoid klaffesykdom og endokarditt. DiVHD omfatter aorta-, mitral- og trikuspidalklaff, gir primært insuffisienser og foretrukket klaff er betinget i type eksponering. Det foreligger en rekke medikamenter/stoffer som er beskrevet assosiert med DiVHD; noen historiske og primært avregistrerte (metylsergide, fenfluramine, pergolide, cabergoline), noen fortsatt i bruk (ergotamin, bromocriptin, lorcaserin) og noen illegale (MDMA - ecstasy). Noen av disse (særlig de avregistrerte) har en veldokumentert assosiasjon med DiVHD, andre kun suspekt assosiert i form av rapporterte pasientkasuistikker. I tillegg til type medikament/stoff er dose og temporal eksponering antatt viktig. Noen av tilfellene kan være reversible (avhengig av medikament, opptil 25 % av tilfellene ved seponering) mens andre tilfeller progredierer til tross for seponering av medikament/stoff. Diagnosekriterier er først og fremst basert på anamnese og ekkokardiografi, men disse kriteriene er noe annerledes satt opp av FDA sammenlignet med European Association of Cardiovascular Imaging. Histologisk, derimot, finner man myxoid fibrose. Cosyns poengterte at DiVHD ikke er en kalsifiserende klaffesykdom. Prevalens er kjent og har fluktuert historisk. I USA er

det rapportert flere tilfeller i periode der det ble utbetalt erstatninger sammenlignet med perioder uten. Noen tilfeller synes opplagte (her særlig funn av klaffesykdom hos yngre pasienter), mens funn av klaffesykdom hos eldre pasienter med for eksempel Parkinson sykdom og tidligere bruk av pergolide/carbergoline kan være noe mer utfordrende; dette særlig da andre mer veldokumenterte risikofaktorer for klaffesykdom er visst å potensierte DiVHD. Avslutningsvis kommenterte Cosyns at en antatt sentral signalvei for DiVHD er aktivering av serotoninreseptoren 5HT₂-B og at DiVHD er noe man bør screene for ved introduksjon av medikamenter med en «suspekt» farmakologisk profil.

Referat av Helge Røsjø, Medisinsk divisjon, Akershus universitetssykehus og K.G. Jebsen-senter for hjerteforskning og Senter for hjertesviktforskning, Institutt for klinisk medisin, Universitet i Oslo, Norge, fra sin egen presentasjon:

Refining established biomarkers and developing novel biomarkers for personalized cardiovascular medicine

Senter for hjertesviktforskning har betydd mye for min forskning, og flere av arbeidene som omtales i dette sammendraget er basert på fellesprosjekter innen senteret.

Det er et stort potensiale for persontilpasset behandling («personalized medicine, precision medicine») innen kardiologi. Fagfeltet er allerede ledende innen persontilpasset behandling ved å ha tatt i bruk biomarkør (troponin) for å avklare og prioritere brystsmertepasienter for invasiv utredning. Utvikling av høysensitiv (hs) troponinanalyser åpner for at troponinmåling også kan utnyttes i andre sammenhenger enn ved akutt koronarsyndrom (ACS). Jeg vil peke på noen muligheter for bruk av hs-troponin ved subklinisk og stabil hjertesykdom og da særlig som indikator på venstre ventrikel remodeling.

N-terminal pro-B-type natriuretisk peptid (NT-proBNP) er også inkludert i

retningslinjer og brukes i klinisk praksis for å diagnostisere hjertesvikt. Jeg vil presentere ny kunnskap rundt påvirkning av glykosylering for NT-proBNP-måling. Til slutt vil jeg diskutere en ny biomarkør, secretoneurin, som er knyttet til Ca²⁺-regulering i kardiomyocytene og som ser ut til å gi nyttig prognostisk informasjon ved hjertesykdom.

Hjertesviktutvikling (stadium A-D hjertesvikt)

Konseptuelt kan utvikling av hjertesvikt deles inn i ulike stadium; fra pasienten med risikofaktorer for hjertesvikt (stadium A) via subklinisk hjertesykdom (stadium B) til etablert hjertesvikt (stadium C) før det kan ende med endestadium-hjertesvikt (stadium D). Vi bruker i dag biomarkører for å diagnostisere etablert hjertesvikt (stadium C), men det er indikasjon i litteraturen på at hs-troponin kan ha potensiale også som markør på subklinisk hjertesykdom (stadium B). Prognostiske biomarkører med relasjon til spesifikk patofysiologi kan videre gi klinisk nyttig informasjon i subgrupper av pasienter som vil profitere på spesifikk behandling, f.eks. pasienter med høy risiko for ventrikulære arytmier (stadium B-D). Secretoneurin kan muligens vise seg å være en slik biomarkør.

Hs-troponin som mål på subklinisk hjertesykdom (stadium B)

Hs-troponinanalyser oppfyller disse krav: (1) gir målbar troponinkonsentrasjon i majoriteten av individer i en presumtivt hjertefrisk populasjon og (2) har akseptabel nøyaktighet under 99-percentilgrensen i en frisk populasjon. Men selv om man med hs-analyser kan finne detekterbare troponinkonsentrasjoner hos de fleste individer i den generelle befolkning, så var det inntil nylig uklart om slike lave troponinkonsentrasjoner ga noe klinisk relevant informasjon.

Hs-troponin som prognostisk markør ved stabil eller subklinisk hjertesykdom

Professor Omland og samarbeidspartnere var de første i verden som viste at økende hs-troponin T (hs-TnT)-konsentrasjon var sterkt assosiert med kardiovaskulær død og hjertesviktutvikling hos pasienter med stabil hjertesykdom inkludert i statistiske analyser som justerte for etablerte risikofaktorer.¹

Imidlertid fant man også, litt overraskende gitt den sentrale plass troponin har for å diagnostisere hjerteinfarkt, at hs-TnT ikke var en uavhengig prediktor for nytt hjerteinfarkt i disse pasientene med etablert koronarsykdom. Tilsvarende data er senere publisert også for hs-troponin I (hs-TnI).² Lett økte hs-troponinkonsentrasjoner er videre også funnet å være assosiert med hjertesviktutvikling og kardiovaskulær død i store befolkningsstudier.³

Hvilken patofysiologi spiller hs-troponin ved stabil og subklinisk hjertesykdom?

Ettersom hs-troponin er tett assosiert med hjertesviktutvikling og kardiovaskulær død i flere store kohorter, er det grunn til å tro at troponin spiller viktig patofysiologi også hos pasienter med stabil hjertesykdom. Vi og andre har studert dette for å avklare patofysiologi bak økt hs-troponinkonsentrasjoner ved stabil og subklinisk hjertesykdom. Vi undersøkte først i Akershus Cardiac Examination (ACE) 1-studien om pasienter med reversibel myokardiskemi har økte hs-troponinkonsentrasjon sammenlignet med pasienter med normal myokardperfusjon, noe vi ikke fant holdepunkt for.^{4,5} Derimot fant vi en sammenheng mellom økt hs-troponinkonsentrasjon og variable assosiert med myokardremodellering.⁵ Vi ønsket derfor å studere dette videre i en gruppe pasienter med moderat til høygradig aortastenose i samarbeid med kollegaer ved Oslo universitetssykehu, Rikshospitalet. Vi kombinerte detaljert ekkokardiografisk karakterisering med hs-TnT-måling og fant at venstre ventrikelmasse var tett korrelert med økende hs-TnT-konsentrasjon.⁶ Vi fant heller ikke i denne kohorten sammenheng mellom koronarsykdom og hs-TnT-konsentrasjon. Andre grupper har senere validert våre funn og også vist at myokardfibrose gir ytterligere økning i hs-troponinkonsentrasjon sammenlignet med venstre ventrikelhypertrofi alene.⁷

Kan hs-troponin brukes som tidlig signal på subklinisk hjertesykdom (stadium B)?

Dersom hs-troponin er assosiert med venstre ventrikelremodellering ved stabil og subklinisk hjertesykdom, så burde

hs-troponin også kunne brukes som et signal på tidlige forandringer i myokard hos individer med risikofaktorer. Obstruktiv søvnapné (OSA) er en slik tilstand som er kjent å disponere for hjertesviktutvikling over tid. I et stort materiale rekruttert fra den generelle befolkning (Akershus Sleep Apnea Project [ASAP]) har vi vist at hs-TnI er assosiert med økende alvorlighetsgrad av OSA, også etter justering for konfoundere som alder, kjønn, hypertensjon, diabetes og overvekt.⁸ Vi har også et nytt arbeid fra HUNT 2-studien der vi finner at hs-TnI-konsentrasjon er høy hos personer med metabolsk syndrom uavhengig av vekt og at dette er assosiert med kardiovaskulær død i oppfølgingstiden.⁹

Mannlig kjønn er en sterk risikofaktor for hjerte-karsykdom i populasjoner med balansert alderssammensetning, men inntil nylig var det ikke avklart om prognostisk evne til hs-troponin ble påvirket av kjønn. Vi har derfor målt hs-TnI i 4431 menn og 5281 kvinner i HUNT 2-studien og stratifiserte alle statistiske analysene etter kjønn.¹⁰ Vi fant, analogt til tidligere studier, at hs-TnI-konsentrasjon var signifikant høyere hos menn, men at hs-TnI var en sterk prediktor for kardiovaskulær død i begge kjønn. Imidlertid var det en signifikant interaksjon mellom hs-TnI, kjønn og kardiovaskulær død med bedre separasjon av deltagere med god og dårlig prognose blant kvinner enn menn. Dette var særlig drevet av meget lav risiko for kardiovaskulær død hos kvinner med lave hs-TnI-konsentrasjoner, mens kvinner og menn som døde pga. hjerte-karlidelse i oppfølgingstiden hadde like høye hs-TnI-konsentrasjoner. Likt som for andre risikofaktorer, ser det altså ut til at hs-troponin bedrer individuell risikoprediksjon ved å identifisere kvinnene som allerede har utviklet subklinisk hjertesykdom (stadium B) og som da vil dø prematurt av hjerte-karsykdom.

Et argument mot utbredt hs-troponin-testing i befolkningen er at hs-troponin-konsentrasjon er statisk og at risikoen ikke er modifiserbar. Vi har imidlertid nylig funnet at hs-TnI-konsentrasjonen reduseres med nesten 50 % ett år etter kirurgi for sykkelig overvekt, mens pasienter som fikk livstidsintervensjon og mindre vektreduksjon hadde stabile hs-TnI-konsentrasjoner

gjennom oppfølgingstiden.¹¹ Våre funn støtter således at hs-troponin speiler patofysiologi som kan modifiseres med korrekt intervensjon, noe som igjen kan åpne for bruk av hs-troponin for å identifisere og følge personer med subklinisk hjertesykdom (stadium B).

Effekt av glykosylering for NT-proBNP-måling

NT-proBNP brukes for å diagnostisere etablert hjertesvikt (stadium C). Det er kun en kommersiell analysemetode/assay på markedet i dag for å måle NT-proBNP (ProBNP II, Roche Diagnostics, Penzberg, Tyskland), og dette assayet binder til en del av NT-proBNP med suktermolekyler (glykosylering). Andre grupper har vist at det aktuelle assayet derfor ikke kan detektere glykosylerte NT-proBNP-molekyler, men inntil nylig var det uklart om dette påvirker diagnostisk og prognostisk evne for NT-proBNP. Vi har nå i ACE 2-studien testet om måling av NT-proBNP i EDTA-rør tilsatt enzymcocktail som fjerner suktermolekyler gir bedre resultat enn måling av NT-proBNP i standard EDTA-rør.¹² Vi finner at fjerning av sukker gir dobbelt så høy NT-proBNP-konsentrasjon og at diagnostisk og prognostisk evne blir litt forbedret ved å forbehandle prøvene med deglykosyleringsenzym. Det ser altså ut som dagens NT-proBNP-måling kan forbedres, noe som vil være gunstig for diagnostikk og risikoprediksjon av pasienter med etablert hjertesvikt (stadium C).

Secretoneurin: biomarkør og kardiomyocyt Ca²⁺-regulator

Nye biomarkører må gi tilleggsinformasjon til etablerte risikoparametre og biomarkører for å ha potensiale for klinisk bruk. Vi har funnet en ny biomarkør, secretoneurin, som ser ut til å være koblet opp mot viktig patofysiologi i kardiomyocytter og gi interessant informasjon om prognose. Secretoneurin produseres i ulike organer, inkludert myokard, og ved hjertesvikt øker secretoneurin-produksjon i hjertevev.¹³ Nylig viste vi at secretoneurin sirkulerer i blodbanen hos pasienter med hjertesvikt, og secretoneurin-konsentrasjon målt ved innleggelse for akutt hjertesvikt ga tilleggsinformasjon til etablerte parametre for risikoprediksjon.¹⁴ I det samme arbeidet fant vi også høye secreto-

neurin-konsentrasjoner hos pasienter med hjertestans sekundært til ventrikkelarytmi og at secretoneurin predikerte utkomme også i valideringskohorten. Vi studerte så funksjon av secretoneurin i eksperimentelle modeller og fant at secretoneurin tas opp av både kardiomyocytter og intakt hjertevev. Videre fant vi at secretoneurin bedrer intracellulær Ca²⁺-håndtering i kardiomyocytter ved å blokkere en sentral signalvei (CaMKII-aktivitet). Secretoneurin ser således ut til å gi interessant prognostisk informasjon samtidig som effekten av secretoneurin i seg selv kan være protektiv, altså kan secretoneurin være en kompensatorisk mekanisme ved alvorlig hjertesykdom og ubalanse i kardiomyocyttenes Ca²⁺-håndtering. Dette er analogt til f.eks. BNP der høye BNP-konsentrasjoner er assosiert med død, men der selve funksjonen til BNP er beskyttende. Vi har nå nyere data som bekrefter funnet av secretoneurin som en sterk prognostisk biomarkør i situasjoner med myokard-dysfunksjon,^{15,16} og videre arbeid vil sikte mot å avklare hvilken patofysiologi som reflekteres av høy secretoneurin-konsentrasjon. Secretoneurin kan således vise seg nyttig for å identifisere alvorlig syke pasienter med spesifikk hjertepatologi (stadium C), noe som vil kunne åpne vei for ytterligere forbedring av persontilpasset behandling ved hjerte-karsykdom.

Arbeidene med hs-troponin er del av et større program i Cardiothoracic Research Group, Akershus universitetssykehus, ledet av professor Torbjørn Omland, og arbeidet med glykosylering av NT-proBNP ble utført ved Laboratorium for klinisk molekylærbiologi (EpiGen), Akershus universitetssykehus. For secretoneurin har vi et nært samarbeid med professor Geir Christensen og Institutt for eksperimentell medisinsk forskning, Oslo universitetssykehus, Ullevål, innenfor rammen av Senter for hjertesviktforskning.

Interessekonflikter

Helge Røsje har mottatt forskningsstøtte via Akershus universitetssykehus fra Thermo Fisher BRAHMS, HyTest, Biomedica, Euro-Diagnostica, Abbott Diagnostics og Roche Diagnostics og honorar for foredrag fra Novartis. Helge Røsjø er også oppgitt som oppfinner på patenter fra Universitet i Oslo

rundt bruken av secretoneurin som biomarkør ved hjerte-karsykdom og hos kritisk syke pasienter.

Referanser

1. Omland T, de Lemos JA, Sabatine MS, Christophi CA, Rice MM, Jablonski KA, Tjøra S, Domanski MJ, Gersh BJ, Rouleau JL, Pfeffer MA, Braunwald E. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;26:2538-47.
2. Omland T, Pfeffer MA, Solomon SD, de Lemos JA, Røsjø H, Šaltytė Benth J, Maggioni A, Domanski MJ, Rouleau JL, Sabatine MS, Braunwald E. Prognostic value of cardiac troponin I measured with a highly sensitive assay in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1240-9.
3. de Lemos JA, Drazner MH, Omland T, Ayers CR, Khera A, Rohatgi A, Hashim I, Berry JD, Das SR, Morrow DA, McGuire DK. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population. *JAMA* 2010;22:2503-12.
4. Røysland R, Kravdal G, Høiseith AD, Nygård S, Badr P, Hagve TA, Omland T, Røsjø H. Cardiac troponin T levels and exercise stress testing in patients with suspected coronary artery disease – the Akershus Cardiac Examination (ACE) 1 Study. *Clin Sci (Lond)* 2012;122:599-606.
5. Røsjø H, Kravdal G, Høiseith AD, Jørgensen M, Badr P, Røysland R, Omland T. Troponin I measured by a high-sensitivity assay in patients with suspected reversible myocardial ischemia: Data from the Akershus Cardiac Examination (ACE) 1 Study. *Clin Chem* 2012;58:1565-73.
6. Røsjø H, Andreassen J, Edvardsen T, Omland T. Circulating high sensitivity troponin T in aortic stenosis: Distribution and relation to echocardiographic indices of cardiac function and anatomy. *Am J Cardiol* 2011;108:88-91.
7. Chin CW, Shah AS, McAllister DA, Joanna Cowell S, Alam S, Langrish JP, Strachan FE, Hunter AL, Maria Choy A, Lang CC, Walker S, Boon NA, Newby DE, Mills NL, Dweck MR. High-sensitivity troponin I concentrations are a marker of an advanced hypertrophic response and adverse outcomes in patients with aortic stenosis. *Eur Heart J* 2014;35:2312-21.
8. Einvik G and Røsjø H, Randby A, Namtvedt SK, Hrubos-Strøm H, Brynildsen J, Somers VK, Omland T. Severity of obstructive sleep apnea is associated with elevated cardiac troponin I concentrations in a community-based sample: Data from the Akershus Sleep Apnea Project. *Sleep* 2014;37:1111-6.
9. Lyngbakken MN, Røsjø H, Holmen OL, Dalen H, Hveem K, Omland T. Obesity is associated with subclinical myocardial injury independently of a dysmetabolic state. In prep. (ESC Congress 2015).
10. Omland T, de Lemos JA, Holmen OL, Dalen H, Šaltytė Benth J, Nygård S, Hveem K, Røsjø H. Impact of sex on the prognostic value of high sensitivity cardiac troponin I in the general population: the HUNT Study. *Clin Chem* 2015;61:646-56.
11. Lyngbakken MN, Omland T, Nordstrand N, Norseth J, Hjelmeseth J, Hofso D. Gastric bypass surgery is associated with a marked reduction in circulating high sensitivity cardiac troponin I concentrations: comparison with intensive lifestyle intervention. In rev. (AHA 2014).
12. Røsjø H, Dahl MB, Jørgensen M, Røysland R, Brynildsen J, Cataliotti A, Christensen G, Høiseith AD, Hagve TA, Omland T. The influence of glycosylation on diagnostic and prognostic accuracy of NT-proBNP in acute dyspnea: data from the Akershus Cardiac Examination (ACE) 2 Study. *Clin Chem* 2015;61:1087-97.
13. Røsjø H, Stridsberg M, Florholmen G, Stenslækken KO, Ottesen AH, Sjaastad I, Husberg C, Dahl MB, Øie E, Louch WE, Omland T, Christensen G. Secretogranin II: a protein increased in the myocardium and circulation in heart failure with cardioprotective properties. *PLoS ONE* 2012;7:e37401.
14. Ottesen AH, Louch WE, Carlson CR, Landsverk OJB, Kurolo J, Johansen RF, Moe MK, Aronsen JM, Høiseith AD, Jarstadmarken H, Nygård S, Bjørås M, Sjaastad I, Pettilä V, Stridsberg M, Omland T, Christensen G, Røsjø H. Secretoneurin is a novel prognostic cardiovascular biomarker associated with cardiomyocyte calcium handling. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:339-51.
15. Myhre PL, Ottesen AH, Okkonen M, Linko R, Stridsberg M, Nygård S, Christensen G, Pettilä V, Omland T, Røsjø H. Prognostic value of secretoneurin in patients with acute respiratory failure: data from the FINNALI Study. In rev. (ESC 2015).
16. Røsjø H, Stridsberg M, Ottesen AH, Nygård S, Christensen G, Pettilä V, Linko R, Karlsson S, Varpula T, Ruokonen E, Omland T. Prognostic value of secretoneurin in critically ill patients with infections. In rev. (ESC 2015).