

# Nye hjertemarkører: Kun til forskning eller verktøy for klinisk bruk?

**Helge Røsjø, Medisinsk avdeling, Akershus universitetssykehus og Senter for hjertesviktforskning, Universitetet i Oslo**

## Klinisk nytteverdi av hjertemarkører

Å diagnostisere pasienter med hjertesykdom kan være en utfordring siden sentrale symptomer som brystsmerte og dyspné er vanlig også ved ikke-kardielle tilstander, kliniske funn kan være få og tilleggsverktøy som EKG og røntgen thorax ikke alltid er avklarende. Allerede for over 50 år siden ble det derfor foreslått å bruke sirkulerende proteiner i blod som del av det diagnostiske apparatur ved mistanke om hjerteinfarkt (AMI) (1). Slike sirkulerende biologiske markører, som ofte kalles biomarkører eller hjertemarkører, er objektivt målbare substanser som reflekterer en fysiologisk eller patofysiologisk prosess, eller respons på en terapeutisk intervensjon (2). Hjertemarkører kan gi klinisk viktig informasjon, både med hensyn på diagnostikk og risikovurdering, noe som klart er tilfellet for måling av hjertespesifikke troponiner (cTn) ved akutt koronarsyndrom (ACS) (se ref. 3 for detaljer). Også i diagnostikk av akutt dekompenstert hjertesvikt er det vist at hjertemarkørene B-type natriuretisk peptid (BNP) og N-terminal pro-BNP (NT-proBNP) gir supplerende informasjon til vurdering gjort av lege (se ref. 4 for detaljer). Måling av C-reaktivt protein (CRP) kan også gi klinisk nyttig informasjon ved risikostratifisering av personer uten kjent hjerte-karsykdom, men med intermedier risiko-profil (5).

Målet med denne oversikten er å peke på noen grunnleggende forutsetninger en hjertemarkør må oppfylle for å være klinisk interessant, diskutere nye bruksområder for etablerte hjertemarkører og til slutt peke på noen nye markører som i fremtiden muligens kan få en plass i klinisk medisin.

## Hjertemarkører må bidra med tilleggsinformasjon

Målet for alle hjertemarkører er å hjelpe legen til å behandle den hjertesyke pasienten bedre, dvs. bidra med informasjon ut over det vi allerede får ved anamnese, klinisk undersøkelse og verktøy som EKG, ekkokardiografi, røntgen thorax og rutineblodprøver. Det er dette som ligger bak kravet om at en markør må bidra med uavhengig informasjon ("independent/incremental information") til informasjonen man får ved standard klinisk praksis (6). Generelt er det også slik at jo bedre kliniske praksis er til å diagnostisere og risikostratifisere pasienter, jo mindre behov er det for ytterligere hjelpemidler.

## Evaluering av kliniske nytteverdi

Studier av sirkulerende markører har økt kraftig de siste årene. For å sikre en enhetlig vurdering av markører er det derfor publisert flere retningslinjer med analytiske og statistiske krav en markør må oppfylle for å vise klinisk nytteverdi (6-8). Grovt sett kan imidlertid disse kravene oppsummeres i fire punkter (modifisert fra ref. 7): (1) Kan man enkelt og presist måle markøren? (2) Er markøren sterkt og enhetlig assosiert med det endepunktet man er interessert i? (3) Gir markøren ny informasjon? (4) Hjelper markøren legen til å behandle pasienten bedre?

## Analytiske krav

En hjertemarkør må oppfylle grunnleggende krav til analytisk stabilitet og håndterbarhet for at den skal være interessant for bruk i klinisk praksis. Generelt er preanalytiske og analytiske faktorer alle viktige bidragsyttere til en hjertemarkørs variabilitet, og dermed også kliniske nytteverdi. Jo mindre "støy" fra disse faktorene,

jo gunstigere "signal-til-støy-ratio" for markøren, og dermed også større potensial (6).

## Assosiasjon med endepunkt av interesse

Det er vanskelig å tenke seg at noen vil argumentere for å implementere en hjertemarkør i klinisk praksis som ikke er økt hos individene man er interessert i (kasus) sammenlignet med resten av befolkningen (ikke-kasus eller kontroll). Når man sammenligner markørverdier mellom grupper, er det imidlertid viktig å være klar over at hjertemarkørverdier ofte er skjevfordelte med enkelte ekstremverdier. Ved bruk av parametrisk statistikk, som baserer seg på sammenligning av gjennomsnitt (t-test, ANOVA), kan slike ekstremverdier trekke gjennomsnittet i en gruppe kraftig opp, og de får derfor uforholdsmessig stor betydning for  $p$ -verdien. Mer korrekt i slike situasjoner vil være å bruke ikke-parametrisk statistikk (Mann-Whitney U-test eller annen test som baseres seg på rangering av verdiene), eventuelt å log-transformere verdiene før bruk av parametriske metoder.

I kravet om sterk og enhetlig assosiasjon ligger også ønsket om at sammenheng mellom markøren og kasus kan vises i flere kohorter (valideringskohorter). For at en markør skal indikere prognostisk potensial er det også vanlig å se etter sammenheng mellom konsentrasjon av markøren og alvorlighetsgrad av sykdom, for eksempel stigning i nivå av markøren med økende NYHA-klasse ved hjertesvikt.

## Krav om uavhengig informasjon

Kravet om uavhengig informasjon følger på det forrige kravet om assosiasjon med endepunkt av interesse. En markør kan være assosiert med mortalitet etter AMI, dvs. at markørverdi etter infarkt ("baseline") er høyest for pasienter som dør i oppfølgingstiden, men der markøren likevel ikke er en uavhengig prediktor for mortalitet. Årsak til dette vil være at markøren korrelerer tett med andre, kjente risikofaktorer som også implementeres i risikovurderingen, og at markøren derfor ikke bidrar med egen prognostisk informasjon. Slike konfundere for assosiasjon mellom markør og endepunkt kan være alder, nyrefunksjon og komorbiditet, men også andre hjertemarkører eller ekkokardiografiske parametre. De vanligst brukte statistiske metoder

for å vurdere uavhengig assosiasjon er multivariat logistisk regresjon eller Cox proporsjonal hasardregresjon, henholdsvis ved en tidsavhengig (for eksempel 30-dagersmortalitet) eller tidsuavhengig utfallsvariabel.

Uavhengig assosiasjon mellom markør og endepunkt etter justering for andre, relevante variabler er et absolutt krav for at en hjertemarkør skal kunne ha prognostisk potensial, men er alene ikke nok for å vise klinisk nytteverdi. Like viktig som lav  $p$ -verdi er nemlig vurdering av styrken på assosiasjonen mellom markør og endepunkt. Tradisjonelt har styrke vært vurdert ved å se på oddsratio (OR) og hasardratio (HR) i univariat- og multivariatanalyse, men denne vurderingen kan være vanskelig siden OR/HR begge er avhengige av hvilken enhet økning i markørverdi man ser på; OR/HR for én standardavvik-økning, for én kvartil-økning, over/under medianverdi osv. Denne grunnleggende svakhet ved OR/HR har resultert i utviklingen av nye statistiske metoder for å evaluere styrke mellom markør og endepunkt (9).

## Hjelper markøren legen til å behandle pasienten bedre?

En viktig parameter for å vurdere nytte av en hjertemarkør er hvor mye biomarkørverdier for kasus- og kontrollgruppen overlapper hverandre, dvs. markørens evne til å skille kasus fra kontroll. Dette kalles diagnostiske eller prognostiske nøyaktighet, eller diskriminering. Diagnostiske og prognostiske nøyaktighet vurderes ved "receiver operating characteristics"-statistikk (ROC-AUC) og angir sannsynligheten for at et kasus vil ha høyere verdi på testen enn en kontroll. En perfekt test vil hver gang angi en høyere verdi for kasus enn kontroll og dermed ha ROC-AUC=1,0 (100 %), mens en vilkårlig "mynt-og-kron test" vil ha ROC-AUC=0.5. BNP hadde i studien *Breathing Not Properly* ROC-AUC=0,91 for å diagnostisere hjertesvikt vs. ikke-hjertesvikt hos pasienter innlagt sykehus med pusteproblemer (10), noe som må anses som meget bra.  $C$ -statistikk/ $c$ -indeks er tilsvarende som ROC-AUC, men for en modell (flere variabler kombinert) (6). En test eller modell bør ha ROC-AUC/ $c$ -statistikk på 0,80, og helst opp mot 0,90, for sikkert å indikere klinisk potensial.

Evaluering av markører er et felt som har utviklet seg mye de siste årene. Implemente-

ring av ROC-AUC/c-statistikk som supplement til multivariatanalyse, er et eksempel på dette. Likevel ble det tidlig klart at ROC-AUC/c-statistikk også hadde sine begrensninger. Spesielt kunne en markør i multivariatanalyse være sterkt assosiert med endepunktet av interesse, men likevel bare ha minimal effekt på c-statistikk (11). Flere har derfor argumentert for at en markørs evne til reklassifikasjon og kalibrering av en risikomodel er mer klinisk relevant enn å vurdere ROC-AUC/c-statistikk (11,12). Hva reklassifikasjon/kalibrering innebærer er tydeligst for primærprofylakse; *Framingham-risikoscore* er en klinisk etablert risikomodel med en c-statistikk på 0,60-0,80 for å identifisere individer som vil utvikle iskemisk hjertesykdom (13). Og selv om en markør som CRP målt med høysensitivitetsmetode (hsCRP) gjentatte ganger har vist seg å være uavhengig assosiert med risiko for å utvikle iskemisk hjertesykdom, endres c-statistikk bare minimalt med inkorporering av CRP til Framingham-risikoscore (14). Samtidig, Framingham-risikoscore vil (feil-)klassifisere noen individer som høy-risiko som likevel ikke utvikler iskemisk hjertesykdom, og motsatt; noen individer vil utvikle koronarsykdom selv om de ble klassifisert som lav-risiko. En markør som korrekt reklassifiserer disse individene til sin "sanne risiko" vil åpenbart forbedre risikomodelen (rekalibrering/net reclassification index, NRI) og dermed også gi klinisk nyttig informasjon (12). Ved å introdusere den statistiske metoden "Integrated Discrimination Improvement" (IDI) har man også fått mulighet til å beregne kalibrering av multivariatmodeller fra Cox eller logistisk regresjon, noe som er nødvendig ettersom etablerte risikomodeler til å la Framingham-risikoscore ikke finnes for alle hjertesykdommer (se ref. 12 for nærmere rundt IDI).

## Etablerte hjertemarkører med nye bruksområder?

I klinisk medisin er det i dag bare to hjertemarkører som sikkert har vist å bidra med klinisk nyttig informasjon; (1) cTn som verktøy for diagnostikk og terapivalg hos pasienter med akutt koronarsyndrom (ACS) og (2) BNP/NT-proBNP som diagnostisk verktøy

ved akutt dekompenstert hjertesvikt (se ref. 3,4). Mye tyder imidlertid på at disse sterke hjertemarkørene i fremtiden kan få bredere bruksområder enn dem vi kjenner i dag. Bruken av CRP vil sannsynligvis også øke fremover, men klinisk nytteverdi av CRP ved hjertesykdom er dårligere dokumentert enn tilsvarende er for cTn og BNP/NT-proBNP.

## Troponiner

cTn regnes som en markør på kardiomyocyttdød og da spesielt celledød ved akutte iskemiske hendelser. Samtidig har det lenge vært observert at cTn også kan øke hos pasienter uten ACS, men med annen alvorlig sykdom. Disse troponinstigningene har blitt oppfattet som "støy" og har ikke blitt tillagt verdi, men er nå i flere kohorter vist å gi viktig prognostisk informasjon (15,16). En svensk studie fant også at cTnI målt med en svært sensitiv metode ga interessant prognostisk informasjon hos 70 år gamle menn uten kjent hjertesykdom (17). Mekanismene bak disse troponinutslippene er ikke avklart, men de representerer ikke akutt plakkruptur i større koronararter.

De fleste studiene på cTnT hittil er gjort med såkalt tredjegerasjons-metode der nedre deteksjonsgrense har vært 10 ng/L (0,01 µg/L). Roche Diagnostics har nylig utviklet en fjerdegenerasjons-metode (høysensitivitets-troponin T, hsTnT) som kan måle cTnT-konsentrasjoner helt ned til 1-2 ng/L (0,001-0,002 µg/L). HsTnT blir for tiden tatt i bruk ved norske sykehus, men betydning for medisinsk praksis er fortsatt uavklart. Det som imidlertid er sikkert er at langt flere pasienter vil ha detek-

Tabell. Kriterier som en hjertemarkør må oppfylle for å ha klinisk nytteverdi (modifisert fra referanse 7).

1.	Kan man enkelt og presist måle markøren? Tekniske og analytiske krav
2.	Er markøren sterkt og enhetlig assosiert med endepunktet man er interessert i? Parametriske/ikke-parametriske tester, valideringskohorter, økning med alvorlighetsgrad av sykdom
3.	Gir markøren ny informasjon? Uavhengig assosiert med endepunktet av interesse etter justering for alle relevante konfundere, inkludert kliniske data, billediagnostiske metoder og andre biomarkører
4.	Hjelper markøren legen til å behandle pasienten bedre? Diskriminering (ROC-AUC/C-statistikk), kalibrering og reklassifikasjon (NRI, IDI), reduksjon av harde endepunkter i prospektive studier etter inkorporering av hjertemarkør i diagnostiske/prognostiske/terapeutiske behandlingsalgoritmer

terbare cTnT-verdier, for eksempel hadde over 95 % av pasienter med stabil iskemisk hjertesykdom og normal venstre ventrikkelfunksjon i PEACE-studien detekterbare cTnT-verdier målt med den nye metoden. Interessant nok ga disse "lave" cTnT-verdiene også sterk prognostisk informasjon, og selv cTnT-verdier langt under nedre grense for deteksjon med konvensjonell cTnT-analyse ga informasjon om fremtidig risiko (18). Det er for tidlig å si at hsTnT vil forandre klinisk praksis, men muligheten er der hvis metoden kan brukes til å identifisere høyrisikoindivider som vil ha gevinst av spesielt aggressiv terapeutisk tilnærming, for eksempel en subgruppe av pasienter med stabil iskemisk hjertesykdom som bør få rask invasiv utredning. Dette er imidlertid ikke vist enda, og nettopp den usikre kliniske betydning av lave cTnT-verdier er oppgitt som grunn til at norske laboratorier fortsatt vil bruke 10 ng/L (0,01 µg/L) som nedre grense for rapportering av cTnT-prøvesvar, og derfor sette <10 ng/L (<0,01 µg/L) ved lave, men målbare cTnT-verdier (19). Likevel, denne beslutningen er overraskende, særlig etter som litteraturen tydelig indikerer viktig prognostisk informasjon også for lave cT-verdier. Det blir spennende å følge utviklingen for hsTnT fremover, og det er grunn til å tro at tiden da cTn kun var "hjerteinfarktprøven" snart kan være over.

## B-type natriuretiske peptider

Både BNP og NT-proBNP gir viktig diagnostisk informasjon for å skille pasienter med akutt dekompenst hjertesvikt fra andre tilstander som gir dyspné. BNP/NT-proBNP er begge grundig omtalt i tidligere utgaver av Hjerteforum (3,4) og vil i denne oversikten kun bli vurdert ut fra nye indikasjonsområder.

BNP/NT-proBNP og cTn er trolig de sterkeste prognostiske hjertemarkører vi kjenner. BNP/NT-proBNP gir uavhengig prognostisk informasjon ved blant annet ACS, kronisk iskemisk hjertesykdom og aortastenose (3,20,21). Kombinasjonen NT-proBNP, cTnI, hsCRP og cystatin C er vist å gi viktig informasjon for risikovurdering av personer uten kjent hjertesykdom, og spesielt cTnI og NT-proBNP var i denne studien sterke prognostiske markører (22). Dette arbeidet er interessant fordi man her også viste effekt på diskriminering og kalibrering av risikomodell. NT-proBNP-nivåer blant

kvinner uten tidligere kjent hjertesykdom er også rapportert å være en sterk og uavhengig prediktor på plutselig hjertedød (23). Den kliniske betydning av dette er usikker, men begge disse studiene understreker at BNP/NT-proBNP er generelle, sterke prognostiske hjertemarkører, og ikke bare markører for bruk ved mistanke om akutt hjertesvikt.

Det samme er også tilfelle for risikostratifisering av pasienter med stabil og ustabil iskemisk hjertesykdom. NT-proBNP-nivåer utfyller og supplerer *Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE)*-risikomodellen, også vurdert med kalibrering, hos pasienter med ACS (24). *GRACE*, som inkorporer cTn, ser ut til å kunne brukes for å identifisere subgruppen av pasienter med ikke-ST ACS som profitterer på umiddelbar invasiv utredning (25), men kombinasjonen *GRACE* og NT-proBNP er ikke undersøkt for dette. Likevel, det er trolig at natriuretiske peptider kan bidra rundt valg av behandling generelt, og invasiv utredning spesielt, hos pasienter med ustabil iskemisk hjertesykdom. NT-proBNP identifiserer også høyrisikoindivider med stabil iskemisk hjertesykdom (20), men betydning av det for behandlingsvalg er ikke sikkert avklart.

Et tredje område der BNP/NT-proBNP kan få en rolle fremover er monitorering av hjertesviktspasienter. Hypotesen er at stigning i BNP/NT-proBNP kommer før pasienten får symptomer på forverring og at man dermed kan optimalisere behandling før pasienter dekompenserer klinisk (se ref. 4 for mer rundt dette). *TIME-CHF*-studien, som ble publisert i år, fant imidlertid ikke reduksjon av mortalitet med NT-proBNP-styrt behandling og representerte et tilbakeslag for denne hypotesen (26). Samtidig viste *TIME-CHF* at det sannsynligvis kun er de yngre hjertesviktspasientene (60-75 år) som vil profittere på markørstyrt behandling. Årsaken til denne aldersforskjellen kan være annen etiologi med en høyere andel diastolisk dysfunksjon hos de eldste pasientene, samt mer komorbiditet som gjør dem sårbare for bivirkning ved opptitrering av doser. Resultatene fra flere BNP/NT-proBNP-styrte hjertesviktstudier er ventet fremover og vil avklare dette nærmere.

## CRP

Å måle CRP har vist seg å gi nyttig prognostisk informasjon hos pasienter med etablert hjertesykdom (se ref. 3 for mer om dette), men spesielt har det vært hevdet at CRP kan ha en viktig rolle for risikostratifisering av individer uten kjent hjertesykdom. Dette har imidlertid vært omdiskutert, ikke minst siden CRP har minimal effekt på c-statistikk når den legges til Framingham-risikoscore (se ref. 14 for diskusjon rundt dette). Debatten rundt klinisk nytteverdi av CRP er ellers noe av bakgrunnen for utviklingen av alternative metoder for å evaluere en biomarkør som kalibrering og reklassifikasjon (11,12,14).

Nylig utgitte norske retningslinjer for primærforebygging av hjerte- karsykdommer inkluderer ikke CRP for risikovurdering (27), mens derimot tilsvarende amerikanske retningslinjer klart anbefaler bruk av CRP som såkalt "tie-break-test", dvs. en test som kan avklare behandlingsindikasjon i situasjoner der man finner intermediær risiko ved hjelp av andre risikoverktøy (5). Personer med høy CRP ser også ut til å ha gevinst av statinbehandling selv med lave lipidnivå, selv om fraværet av en kontrollgruppe med lave lipider og lav CRP i *JUPITER*-studien gjør at man ikke kan si dette sikkert. Likevel; inflammasjon er en svært viktig patofysiologisk prosess ved hjertesykdom, og av alle de markørene som måler dette, så er CRP klart best dokumentert (5). Bruken av hsCRP-målinger kan derfor komme til å øke fremover, selv om den norske ekspertgruppen altså ikke anbefaler det for primærforebyggende risikovurdering (27).

## Nye hjertemarkører: klare for rampelyset?

Det publiseres svært mange artikler om hjertemarkører. Et raskt *PubMed*-søk på "biomarker and heart" ga nesten 18000 treff, og det er selvsagt umulig å holde oversikten over alle nye markører som dukker opp. Tekniske nyvinninger innen basalforskning som mikroarray og-omics-teknikker (genomics, transcriptomics, proteomics, metabolomics) øker også markant hastigheten og mengden av nye substanser som blir funnet regulert ved hjertesykdom, og som dermed potensielt også kan være nye hjertemarkører (28). Lewis og medarbeidere viste for eksempel nylig med massespektrometri at det

foregår uttalte, raske endringer i intracellulær metabolisme ved akutt myokardnekrose, og at disse endrede metabolittene kan måles i sirkulasjonen (29). Tilnærming med massespektrometri krever ingen *a priori* hypotese om hvilke substanser som vil være regulert, og i dette arbeidet identifiserte man fire nye substanser som ikke tidligere har vært undersøkt som hjertemarkører (aconitic acid, hypoxanthine, trimethylamine-N-oxide, threonine). Kombinasjonen av disse fire markørene diagnostiserte myokardnekrose med stor nøyaktighet (AUC=0,88), og potensialet til disse metabolittene som hjertemarkører fremgår av deres økning i sirkulasjonen allerede 10 minutter etter start av myokardiskemi. Samtidig er det vanskelig å si noe sikkert om klinisk potensial for slike metabolitter som hjertemarkører. Særlig vil det være usikkert om de oppfyller analytiske krav for bruk i klinikken, og da spesielt prøve- og analysehåndtering som må være både enkel og rask; det hjelper jo ikke om markøren stiger etter 10 minutter dersom svaret fra laboratoriet kommer først om to dager! Generelt kan krav til enkel og rask analyse være et hinder for å applisere funn fra grunnforskning over i klinisk brukte hjertemarkører, men samtidig er ikke dette noe uoverkommelig problem; også analysemetodene og -plattformene vil utvikle seg dersom det dukker opp nye markører med gode diagnostiske og prognostiske egenskaper. Den spennende nye hjertemarkøren ST2 ble opprinnelig identifisert ved microarray-teknikk i en eksperimentell dyremodell (30) og viser at slik teknologi kan identifisere markører med klinisk potensial.

Den mer tradisjonelle fremgangsmåten for å identifisere nye hjertemarkører har vært hypotesebasert, dvs. at man har tatt utgangspunkt i viktige patofysiologiske prosesser ved hjertesykdom og så undersøkt kjente markører som reflekterer disse prosessene. De fleste hjertemarkører vi kjenner i dag, er identifisert på denne måten og representerer prosesser som neuroendokrin aktivitet, kardiomyocyttdød og -stress, inflammasjon, remodelering av ekstracellulær matriks, ustabil plakk, oksidativt stress og mål på ikke-kardiell organskade (figur). Det er publisert flere oversikter over nye hjertemarkører de siste årene og utfyllende informasjon om de ulike markørene kan finnes der (31,32). I denne oversikten vil jeg nøye meg med å diskutere valg av patofysiologiske prosesser man

er interessert i å måle, peke på noe utvalgte markører, og så til slutt diskutere rolle for nye hjertemarkører i klinisk praksis.

## Neuroendokrin aktivitet

Katekolaminer, endothelin-1(ET-1), mid-regional pro-adrenomedullin (MR-proADM), renin/angiotensin II/aldosteron, homocystein og kromogranin A er alle sirkulerende faktorer som primært ikke produseres i myokard, men likevel er regulert ved hjertesykdom og gir diagnostisk og prognostisk informasjon hos hjertesyke. Erkjennelsen av at neuroendokrin aktivitet er viktig ved hjertesykdom, og da spesielt ved hjertesvikt, har gitt grunnlaget for bedre behandling, men også rasjonale for å måle og undersøke disse hormonene som hjertemarkører. Noradrenalin ble allerede i 1984 funnet å være en uavhengig prediktor for død ved hjertesvikt (33), mens ET-1 ble identifisert som prognostisk hjertemarkør på starten av 90-tallet (34). Nye hjertemarkører i denne klassen er MR-proADM og kromogranin A, som begge også er vist å gi uavhengig prognostisk informasjon ved hjertesykdom. MR-proADM

ble undersøkt som prognostisk markør i den store *Biomarkers in the Assessment of Congestive Heart Failure (BACH)*-studien som første gang ble presentert på *Hot Line*-sesjon på *AHA Scientific Sessions 2008*. I *BACH* fant man at MR-proADM hadde bedre nøyaktighet (ROC-AUC= 0,74) for 90-dagers mortalitet enn både NT-proBNP (0,64) og BNP (0,61), og at MR-proADM ga prognostisk tilleggsmåling til BNP/NT-proBNP. Studien er ikke publisert ennå og betydningen av MR-proADM som hjertesviktmarkør er fortsatt usikker, blant annet siden lite er kjent rundt diagnostiske egenskaper for MR-proADM. Fra *BACH*-studien har man hittil kun presentert data for mid-regional pro-ANP (MR-proANP) som diagnostisk markør (*Clinical Trail Update II*, ESC Congress 2008), men diagnostiske data på MR-proADM bør komme i publikasjonen.

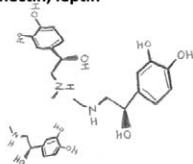
Kromogranin A er et hormon som produseres i hele kroppens neuroendokrine system og har de siste 25 år vært brukt som markør på neuroendokrine svulster. Sirkulerende kromogranin A-nivåer er også funnet økt ved hjertesvikt, og vi og andre har vist at kromogranin

### Nyrefunksjon

Kreatinin/eGFR, cystatin C

### Fettvev

Adiponectin, leptin



### Neurohormoner

Katekolaminer, endothelin-1, MR-proADM, renin/angiotensin II/aldosteron, kromogranin A

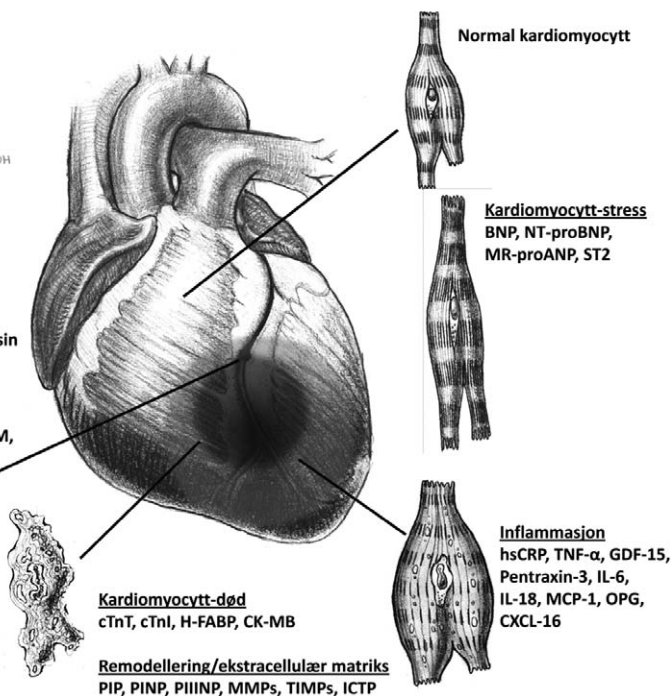
### Ustabil plakk

Lipider, Lp-PLA2, PAPP-A, ICAM, selectin-P, ADMA, PAI-1, tPA, fibrinogen, faktor VII, vWF

### Oksidativt stress og hypoksi

MPO, oxLDL, IMA

07B-09



Figur. Illustrasjon av hjerte med koronartrombose og hjerteinfarkt. Viktige patofysiologiske prosesser aktivert ved både akutt koronarsyndrom og hjertesviktutvikling er tegnet inn. Utvalgte hjertemarkører er angitt for de ulike prosessene.

A gir uavhengig prognostisk informasjon ved både hjertesvikt og hos pasienter med ACS (35). Forklaringen til dette kan være at kromogranin A reflekterer aktivitet i det sympatiko-adrenale system og dermed være et alternativ til å måle katekolaminer.

### Kardiomyocyttdød

Det er vanskelig å finne en organmarkør i noe vev som er så nært koblet opp mot en viktig prosess som det troponinene er mot kardiomyocyttdød ved hjertesykdom. Det blir derfor spennende fremover å se hvordan hsTnT-måling vil påvirke bruk av cTn ved hjertesykdom. En ny markør som også måler kardiomyocyttdød er heart fatty acid-binding protein (H-FABP). H-FABP stiger raskt i blodet ved akutt iskemi og gir tilsvarende diagnostisk nøyaktighet som cTn ved brystmerter av kort varighet (<4 timer) (36). H-FABP kan altså ha en rolle som tidlig markør på ACS/AMI hos brystmertepasienter, men da kun i kombinasjon med cTn ettersom troponin totalt sett har overlegne diagnostiske egenskaper.

### Kardiomyocytstress

BNP/NT-proBNP er indeksmarkørene på kardiomyocytstress. MR-proANP skal angivelig ha tilsvarende diagnostiske egenskaper som BNP/NT-proBNP i *BACH*-studien og kan kanskje vise seg å være av klinisk verdi der BNP/NT-proBNP er vanskelig å tolke ("gråsonen"). Inntil publikasjon av studien er det imidlertid ikke mulig å si noe sikkert om dette.

ST2, som er et medlem i IL-1 reseptorfamilien, er en annen markør som potensielt også kan representere et supplement til BNP/NT-proBNP. ST2 er også interessant fra et metodologisk synspunkt; opprinnelig identifisert i en microarray-screening som det kraftigst oppregulerte gen i en modell av kardiomyocytstrekking, og siden verifisert som hjertemarkør med klinisk potensial og supplerende egenskaper til BNP/NT-proBNP (37).

### Inflammasjon

Inflammasjon er åpenbart en viktig prosess ved hjertesykdom selv om forsøk på modulering av prosessen hittil har gitt skuffende resultater. Inflammasjon er nok også den patofysiologiske akselen som generer flest nye hjertemarkører. Problemet er imidlertid at disse markørene

sjelden testes direkte mot hverandre, og det er derfor usikkert hvilken tilleggsverdi ulike cytokiner/kjemokiner har til hverandre.

Tumor nekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) ble allerede funnet økt hos hjertesviktpasienter i 1991 (38), og TNF- $\alpha$  og dens løselige reseptorer er senere vist å gi uavhengig prognostisk informasjon ved hjertesykdom. En annen spennende ny hjertemarkør er growth-differentiation factor-15 (GDF-15) som er del av TGF- $\beta$  superfamilien. GDF-15 har beskyttende effekt i myokard mot iskemi/reperfusjonsskade, sirkulerer i økte nivåer i blodet hos pasienter med hjertesykdom og er vist å gi uavhengig prognostisk informasjon ved flere typer hjertesykdom (39).

### Remodellering av ekstracellulær matriks

Ved hjertesykdom foregår det utstrakt remodellering av *ekstracellulær matriks*. For eksempel kan den initielle gunstige arrdannelse i infarsert del av venstre ventrikel etter AMI følges av en uhensiktsmessig forlenget remodellering med kollagensyntese og -avleiring i myokard også langt bort fra infarktområdet. Måling av markører på kollagenomsetning kan brukes til å detektere grad av remodellering. Kollagen type 1 er vanligst i myokard, men sykdom gir en økning også av type 3. Markører som måler syntese og degradering av kollagen type 1 og 3 er vist å gi prognostisk informasjon ved hjertesykdom. Kanskje den mest spennende av disse markørene er degraderingsproduktet C-terminal telopeptid for type 1 kollagen (ICTP) som nylig var den av remodellingsmarkørene som ga sterkest prognostisk informasjon i en kohort av pasienter med AMI og akutt hjertesvikt (40).

### Ustabil plakk

Markører som kan detektere ustabile plakker vil selvsagt være nyttige i klinisk medisin. Inflammasjon og degradering av ekstracellulær matriks er assosiert med plakkruptur, og inflammasjons- og remodelleringsmarkører har derfor også en rolle som markør på det ustabile plakk, dette gjelder også for CRP. En annen markør som er funnet assosiert med plakkruptur er lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2). Lp-PLA2 er en uavhengig prognostisk markør for koronarsykdom i den generelle befolkning og er av noen anbefalt brukt som "tie-break-test" ved intermedieær risiko (41). Lp-

PLA2 er heller ikke omtalt i de nye norske retningslinjene for risikovurdering og forebygging av hjerte-og karsykdom (27).

## Oksidativt stress

Oksidativt stress i arterieveggen er en annen prosess assosiert med plakkraktur og akutt iskemisk hjertesykdom. Enzymet myeloperoksidase (MPO) kan undersøkes både lokalt i arterieveggen og i sirkulasjonen og er vist å gi interessant prognostisk informasjon (42). En fordel med å bruke MPO som markør på oksidativt stress er at det finnes standardiserte og kommersielt tilgjengelige analysemetoder for MPO.

## Ikke-kardiell organskade

Redusert nyrefunksjon er assosiert med dårligere prognose for hjertesyke pasienter (kardiorenale syndrom). Av nyrefunksjonsparametre er cystatin C en spennende ny markør som har vist seg å gi sterkere prognostisk informasjon ved hjertesykdom enn kreatinin og beregnet glomerulær filtrasjonshastighet (43). Cystatin C var også én av fire markører i den første studien som viste gevinst av et multimarkørpanel for risikovurdering i den generelle befolkning, inkludert signifikante effekter på både diskriminering og kalibrering (22). Siden redusert nyrefunksjon er en så viktig risikofaktor ved hjertesykdom, og fordi etablerte hjertemarkører speiler helt andre prosesser, er det svært trolig at cystatin C kan få innpass i klinisk medisin fremover.

Hormoner som secernerer fra fettvev er også undersøkt som prognostiske verktøy ved hjertesykdom. Interessant nok er lave adiponec-tin-nivåer assosiert med økt risiko for iskemisk hjertesykdom, mens derimot høye adiponec-tin-verdier er assosiert med dårlig prognose ved hjertesvikt. Årsaken til denne diskrepansen er ikke kjent. Sirkulerende leptin-nivåer er også funnet assosiert med prognose hos hjertesyke pasienter.

## Klinisk bruk av hjertemarkører i fremtiden: jo flere, jo bedre?

Som det fremgår av denne oversikten, så er det ikke mangel på nye hjertemarkør-kandidater. Imidlertid er det svært få av disse som vil passe alle kriteriene for klinisk nytte: (1) analytisk håndterbarhet, (2) assosiasjon med utkomme, (3) supplerende informasjon og (4) hjelp til

legen for å håndtere pasienten bedre. Det blir derfor avgjørende fremover å undersøke hjertemarkørene nærmere i forhold til disse kravene, og med det forhåpentligvis finne indeksmarkørene for hver patofysiologiske akse.

De etablerte hjertemarkørene cTn og BNP/NT-proBNP vil i fremtiden også være sentrale hjertemarkører, og da sannsynligvis med brede virkeområde enn det vi kjenner i dag. Disse markørene er grundig undersøkt og gir klinisk meningsfull informasjon. Nye hjertemarkører må forholde seg til BNP/NT-proBNP, og markører som speiler andre prosesser enn kardiomyocyttdød og -stress har derfor størst potensial. En kombinasjon av markører som måler ulike patofysiologiske prosesser ved hjertesykdom, kan i fremtiden bli kombinert i multimarkørpanel (44), men dette krever sterke markører som ikke er for nær korrelert til hverandre for å lykkes. Samtidig er det avgjørende at identifikasjon av pasienter med høy risiko faktisk gir behandlingsgevinst for den enkelte pasienten. Dette krever mer forskning, men er for eksempel tydelig vist for invasiv utredning hos pasienter med ACS og forhøyet cTn-verdier. Hjertemarkører kan altså brukes til å styre behandlingsstrategi, men da i kombinasjon med helheten av det kliniske bildet. Slik personlig medisin ("personalized medicine") har et stort potensial og vil rykke nærmere når man har identifisert indeksmarkørene for viktige prosesser ved hjertesykdom, men det er fortsatt mye arbeid som gjenstår før dette kan bli del av daglige klinisk praksis.

## Takk

Helge Røsjø vil takke dr. Ole-Jacob Berge for illustrasjonen i figuren.

## Interessekonflikt

Helge Røsjø har mottatt stipend fra blant annet Helse Sør-Øst, Universitetet i Oslo, Akershus universitetssykehus og Norges Forskningsråd for å utvikle nye hjertemarkører.

## Referanser

- 1 Karmen A, Wroblewski F, Ladue JS. Transaminase activity in human blood. *J Clin Invest* 1955;34:126-31.
- 2 Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69:89-95.



- 3 Hall C. Risikomarkører ved akutt koronarsyndrom. *Hjerteforum* 2006;192:22-27.
- 4 Omland T. Klinisk bruk av B-type natriuretiske peptider hos pasienter med hjertesvikt. *Hjerteforum* 2007;204:15-20.
- 5 Myers GL, Christenson RH, Cushman M, Ballantyne CM, Cooper GR, Pfeiffer CM, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice guidelines: emerging biomarkers for primary prevention of cardiovascular disease. *Clin Chem* 2009;55:378-84.
- 6 Vasan RS. Biomarkers of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations. *Circulation* 2006;113:2335-62.
- 7 Morrow DA, de Lemos JA. Benchmarks for the assessment of novel cardiovascular biomarkers. *Circulation* 2007;115:949-52.
- 8 Hlatky MA, Greenland P, Arnett DK, Ballantyne CM, Criqui MH, Elkind MS, et al. Criteria for Evaluation of Novel Markers of Cardiovascular Risk. A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2009;119:2408-16.
- 9 Pepe MS, Janes H, Longton G, Leisenring W, Newcomb P. Limitations of the odds ratio in gauging the performance of a diagnostic, prognostic, or screening marker. *Am J Epidemiol* 2004;159:882-90.
- 10 Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:161-7.
- 11 Cook NR. Use and misuse of the receiver operating characteristic curve in risk prediction. *Circulation* 2007;115:928-35.
- 12 Pencina MJ, D'Agostino RB, Sr., D'Agostino RB, Jr., Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med* 2008;27:157-72.
- 13 Prediction of mortality from coronary heart disease among diverse populations: is there a common predictive function? *Heart* 2002;88:222-8.
- 14 Lloyd-Jones DM, Liu K, Tian L, Greenland P. Narrative review: Assessment of C-reactive protein in risk prediction for cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2006;145:35-42.
- 15 Latini R, Masson S, Anand IS, Missov E, Carlson M, Vago T, et al. Prognostic value of very low plasma concentrations of troponin T in patients with stable chronic heart failure. *Circulation* 2007;116:1242-9.
- 16 Peacock WF, De MT, Fonarow GC, Diercks D, Wynne J, Apple FS, et al. Cardiac troponin and outcome in acute heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2117-26.
- 17 Zethelius B, Johnston N, Venge P. Troponin I as a predictor of coronary heart disease and mortality in 70-year-old men: a community-based cohort study. *Circulation* 2006;113:1071-8.
- 18 Omland T, de Lemos JA, Christophi C, Rice MM, Jablonski KA, Sabatine MS, et al. Very low troponin T concentrations and cardiovascular events in patients with stable coronary heart disease: The PEACE trial. *Eur Heart J* 2008;29suppl 1:P1644
- 19 Anbefaling ved innføring av høysensitiv troponin T-metode. *Hjerteforum* 2009;222:7-8.
- 20 Omland T, Sabatine MS, Jablonski KA, Rice MM, Hsia J, Wergeland R, et al. Prognostic value of B-Type natriuretic peptides in patients with stable coronary artery disease: the PEACE Trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:205-14.
- 21 Bergler-Klein J, Klaar U, Heger M, Rosenhek R, Mundigler G, Gabriel H, et al. Natriuretic peptides predict symptom-free survival and postoperative outcome in severe aortic stenosis. *Circulation* 2004;109:2302-8.
- 22 Zethelius B, Berglund L, Sundstrom J, Ingelsson E, Basu S, Larsson A, et al. Use of multiple biomarkers to improve the prediction of death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2008;358:2107-16.
- 23 Korngold EC, Januzzi JL, Jr., Gantzer ML, Moorthy MV, Cook NR, Albert CM. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and high-sensitivity C-reactive protein as predictors of sudden cardiac death among women. *Circulation* 2009;119:2868-76.
- 24 Khan SQ, Narayan H, Ng KH, Dhillon OS, Kelly D, Quinn P, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide complements the GRACE risk score in predicting early and late mortality following acute coronary syndrome. *Clin Sci* 2009;117:31-39.
- 25 Mehta SR, Granger CB, Boden WE, Steg PG, Bassand JP, Faxon DP, et al. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;360:2165-75.
- 26 Pfisterer M, Buser P, Rickli H, Gutmann M, Erne P, Rickenbacher P, et al. BNP-guided vs symptom-guided heart failure therapy: the Trial of Intensified vs Standard Medical Therapy in Elderly Patients With Congestive Heart Failure TIME-CHF randomized trial. *JAMA* 2009;301:383-92.
- 27 Nasjonale Retningslinjer for individuell primærforebygging av hjerte- og karsykdom. Helsedirektoratet; 2009.
- 28 Gerszten RE, Wang TJ. The search for new cardiovascular biomarkers. *Nature* 2008;451:949-52.

- 29 Lewis GD, Wei R, Liu E, Yang E, Shi X, Martinovic M, et al. Metabolite profiling of blood from individuals undergoing planned myocardial infarction reveals early markers of myocardial injury. *J Clin Invest* 2008;118:3503-12.
- 30 Weinberg EO, Shimpo M, De Keulenaer GW, Macgillivray C, Tominaga S, Solomon SD, et al. Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction. *Circulation* 2002;106:2961-6.
- 31 Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2148-59.
- 32 Emdin M, Vittorini S, Passino C, Clerico A. Old and new biomarkers of heart failure. *Eur J Heart Fail* 2009;11:331-5.
- 33 Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, Garberg V, Lura D, Francis GS, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984;311:819-23.
- 34 Omland T, Lie RT, Aakvaag A, Aarsland T, Dickstein K. Plasma endothelin determination as a prognostic indicator of 1-year mortality after acute myocardial infarction. *Circulation* 1994;89:1573-9.
- 35 Jansson AM, Rosjo H, Omland T, Karlsson T, Hartford M, Flyvbjerg A, et al. Prognostic value of circulating chromogranin A levels in acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2009;30:25-32.
- 36 McCann CJ, Glover BM, Menown IB, Moore MJ, McEneny J, Owens CG, et al. Novel biomarkers in early diagnosis of acute myocardial infarction compared with cardiac troponin T. *Eur Heart J* 2008;29:2843-50.
- 37 Sabatine MS, Morrow DA, Higgins LJ, Macgillivray C, Guo W, Bode C, et al. Complementary roles for biomarkers of biomechanical strain ST2 and N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2008;117:1936-44.
- 38 McMurray J, Abdullah I, Dargie HJ, Shapiro D. Increased concentrations of tumour necrosis factor in "cachectic" patients with severe chronic heart failure. *Br Heart J* 1991;66:356-8.
- 39 Eggers KM, Kempf T, Allhoff T, Lindahl B, Wallentin L, Wollert KC. Growth-differentiation factor-15 for early risk stratification in patients with acute chest pain. *Eur Heart J* 2008;29:2327-35.
- 40 Iraqi W, Rossignol P, Angioi M, Fay R, Nuee J, Ketelslegers JM, et al. Extracellular cardiac matrix biomarkers in patients with acute myocardial infarction complicated by left ventricular dysfunction and heart failure. Insights From the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study EPHE-SUS Study. *Circulation* 2009;119:2471-9.
- 41 Davidson MH, Corson MA, Alberts MJ, Anderson JL, Gorelick PB, Jones PH, et al. Consensus panel recommendation for incorporating lipoprotein-associated phospholipase A2 testing into cardiovascular disease risk assessment guidelines. *Am J Cardiol* 2008;101:51F-7F.
- 42 Brennan ML, Penn MS, Van LF, Nambi V, Shishehbor MH, Aviles RJ, et al. Prognostic value of myeloperoxidase in patients with chest pain. *N Engl J Med* 2003;349:1595-604.
- 43 Jernberg T, Lindahl B, James S, Larsson A, Hansson LO, Wallentin L. Cystatin C: a novel predictor of outcome in suspected or confirmed non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Circulation* 2004;110:2342-8.
- 44 Morrow DA, Braunwald E. Future of biomarkers in acute coronary syndromes: moving toward a multimarker strategy. *Circulation* 2003;108:250-2.



*The brain: an apparatus with which we think that we think.*

*Ambrose Bierce*



*Det er mange som ikke forstår å innskrenke seg til bare å kaste bort sin egen tid.*

*De er en plage for opptatte mennesker.*

*De Bonald*



*Geni er evnen til å unngå hardt arbeide.*

*Elbert Hubbard*

