

**Stefan James**, med dr, överläkare, kardiologiska kliniken (*stefan.james@akademiska.se*)

**Bertil Lindahl**, docent, överläkare, kardiologiska kliniken

**Agneta Siegbahn**, professor, överläkare, kliniken för klinisk kemi

**Mats Stridsberg**, docent, överläkare, kliniken för klinisk kemi

**Per Venge**, professor, överläkare, kliniken för klinisk kemi

**Lars Wallentin**, professor, överläkare, kardiologiska kliniken; samtliga vid Akademiska sjukhuset, Uppsala

## Prognostik vid instabil kranskärslssjukdom

# Multimarkörstrategi ger bäst underlag för terapival

Instabil kranskärslssjukdom är ett samlingsbegrepp för instabil angina pectoris och akut hjärtinfarkt utan ST-höjning och den vanligaste orsaken till vård på hjärtinfarktavdelning i Sverige. Dess kardinalsymtom, akut bröstsmärta, är också en av de vanligaste besöksorsakerna på våra akutmottagningar. Trots kraftigt förbättrad diagnostik och behandling har tillståndet en allvarlig prognos med hög risk för hjärtinfarkt och död [1].

Patienter med instabil kranskärslssjukdom är en heterogen grupp avseende såväl klinisk bakgrund som utbredning och svårighet av den bakomliggande kranskärslssjukdomen [2]. Följaktligen är också prognosen mycket varierad.

För att tidigt efter ankomst till sjukhus kunna selektera högriskpatienter till avancerad och kostsam övervakning och behandling finns ett kliniskt behov av snabbt tillgänglig och specifik information vad gäller risken för hjärtinfarkt och död. Det är också väsentligt att identifiera lågriskpatienter som inte är betjänta av dyr och potentiellt skadlig behandling. Kliniska faktorer, EKG och biokemiska markörer ger härvidlag värdefull prognostisk information. Hög ålder, diabetes mellitus och nedsatt njurfunktion är kliniska faktorer som med multivariat statistik påvisats innebära en förhöjd risk [2].

Frågeställningen i de studier som redovisas här och vilkas resultat publicerats i internationella tidskrifter och i en avhandling [3-5] var hur risken för död respektive hjärtinfarkt kunde förutsägas hos patienter med instabil kranskärslssjukdom med hjälp av kliniska faktorer, kreatininclearance och serumnivåer av C-reaktivt protein (CRP), troponin-T och N-terminal pro-hjärnnatriuretisk peptid (NT-proBNP). Inga tidigare studier har inkluderat ett tillräckligt stort patientantal för att kunna värdera risken för död och hjärtinfarkt separat för ett stort antal kliniska och biokemiska markörer.

### Inflammation

Inflammation, vilken indikeras av ökad mängd makrofager och lymfocyter som frisätter cytokiner och hydrolytiska en-

## Sammanfattat



Hos 7 800 patienter med instabil kranskärslssjukdom togs serumprov för analys av troponin-T, C-reaktivt protein (CRP) och N-terminal pro-hjärnnatriuretisk peptid (NT-proBNP) tidigt efter symtomdebut.

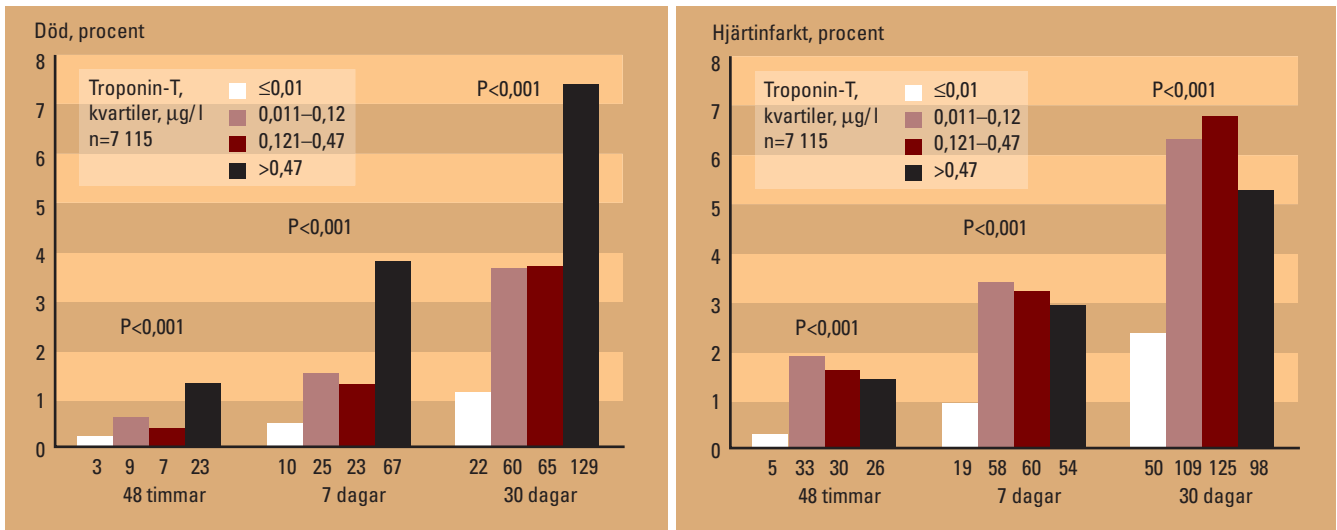
Ökande kvartiler av troponin-T var relaterade till ökad mortalitet och ökad förekomst av hjärtinfarkt vid 30-dagarsuppföljning. Ökande kvartiler av C-reaktivt protein var relaterade enbart till ökad mortalitet.

Troponin-T var den starkaste prediktorn av hjärtinfarkt vid 30-dagarsuppföljning. Även nedsatt kreatininclearance och ST-sänkningar på ankomst-EKG gav oberoende prognostisk information.

Förhöjd NT-proBNP var starkaste prediktor för ökad mortalitet. Även kliniska faktorer talande för tidigare hjärt-kärlsjukdom, ST-sänkning, nedsatt kreatininclearance och förhöjt CRP och troponin-T gav oberoende prognostisk information avseende ökad mortalitet.

Troponin, NT-pro-BNP, kreatininclearance och CRP i kombination med EKG-tecken på ischemi och kliniska data ger bäst prognostisk information för behandlingsval vid instabil kranskärslssjukdom.

zymer i kärlväggen, spelar en viktig roll i patogenesen vid ateroskleros [6]. Även initieringen av den instabila kranskärslssjukdomen med ruptur av ett aktivt aterosklerotiskt plack innebär en inflammatorisk aktivering, vilket påvisas av



Figur 1. Död (figuren till vänster) respektive hjärtinfarkt (till höger) för patientkohorter baserade på kvartiler av troponin-T vid 48 timmar, 7 dagar och 30 dagar efter ankomst till sjukhus.

ökad mängd aktiverade T-lymfocyter och makrofager som bryter ned extracellulär matrix.

C-reaktivt protein (CRP) är ett akutfasprotein som syntetiseras av levern som svar på cirkulerande interleukin 6 och är en känslig markör för infektion, vävnadsskada och inflammation. CRP, som är stegrat i samband med instabil kranskärlssjukdom, härrör åtminstone till stor del från den uppkomna myokardskadan [7] och är en markör för sämre prognos.

### Myokardskada

Troponinkomplexet är bildat av tre former av strukturella proteiner (troponin-C, -I och -T) i det tunna filamentet av den kontraktila apparaten i skelett- och hjärtmuskel. Den kardiella isoformen av troponin-I och -T uttrycks enbart på myokardceller och frisätts från cytoplasman vid lysering av cellmembranen orsakad av myokardnekros.

Följaktligen är mätbara nivåer av troponin-I och -T mycket känsliga markörer för myokardskada och kan indikera en mikroskopisk yta drabbad av nekros oavsett orsaken. Den initiala stegringen av troponin sker inom 3–4 timmar efter cellskadan och kvarstår upp till två veckor efter händelsen. På grund av sin höga specificitet för myokardskada är troponinförhöjning en hörnsten för hjärtinfarktdiagnostik.

### Myokarddysfunktion

Hjärnnatriuretisk peptid (BNP) är ett neurohormon som syntetiseras i och frisätts från huvudsakligen hjärtats vänsterkammare som svar på ökad vägg-tension [8]. Genom effekt på nefronet resulterande i natriures, vasodilatation och hämning av renin-angiotensin-aldosteronaxeln är BNP och andra natriuretiska peptider inblandade i den känsliga regleringen av extracellulär volym.

Serumnivåer av BNP ökar vid ökande grad av hjärtsvikt och vid instabil kranskärlssjukdom [9]. BNP produceras som ett prohormon, proBNP, som enzymatiskt avspjälkar den inaktiva aminoterminala delen av prohormonet, NT-proBNP, vid frisättningen av det aktiva hormonet. Hittills har BNP och NT-proBNP använts i begränsad omfattning för diagnostik och behandlingskontroll vid hjärtsvikt.

### II Metod

I den multinationella, randomiserade och placebokontrollerade läkemedelsstudien GUSTO IV (Global Utilization of

Strategies To Open occluded arteries-IV) inkluderades 7 800 patienter med instabil kranskärlssjukdom från 458 centra i 24 länder under 1999 och 2000 [10].

Patienterna randomiserades till en av tre grupper: 24 eller 48 timmars infusion av glukoprotein-IIb/IIIa-hämmaren ab-ciximab eller placebo. Kranskärlsröntgen skulle inte genomföras inom 12 timmar från studieinfusionens slut. Venösa blodprov togs genom en direkt venpunktion vid randomiseringen. Plasma preparerades inom 30 minuter, frystes till -70°C och sändes till avdelningen för klinisk kemi, Uppsala, för analyser av troponin-T, C-reaktivt protein (CRP) och NT-proBNP. Kreatinin analyserades lokalt.

NT-proBNP i plasma analyserades med en »sandwich«-immunanalys på Elecsys 2010 (Roche diagnostics). Den analytiska spridningen för metoden är 20 till 35 000 ng/l. Hos en uppenbart frisk kontrollpopulation (n=407) matchad mot en population med instabil kranskärlssjukdom (FRISC II) för ålder (40–75 år) och kön (32 procent kvinnor) var den 97,5:e percentilen 290 ng/l.

Troponin-T-nivåer analyserades med den tredje generationens metod på Elecsys 2010 (Roche diagnostics) med en detektionsnivå på 0,01 µg/l.

CRP-koncentrationer mättes med en högkänslig immunometrisk metod (Immulite CRP, Diagnostic Products Corporation) med en detektionsnivå av 0,1 mg/l.

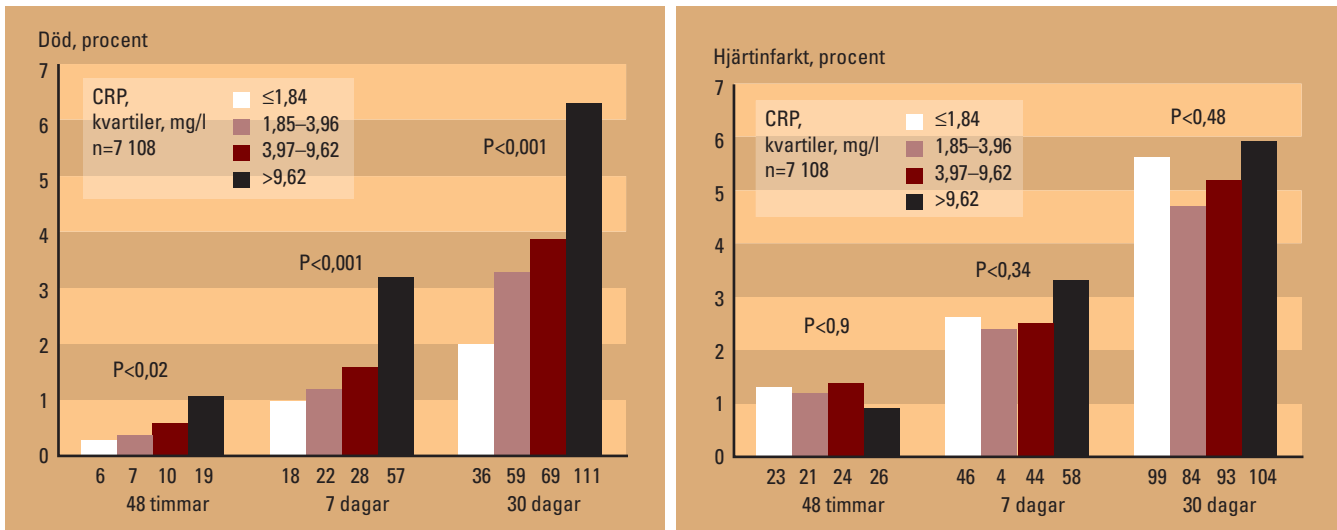
Kreatinin analyserades hos 7 706 patienter. Kreatininclearance beräknades enligt »Cockcroft and Gault«-ekvationen:

$$\frac{(140 - \text{ålder}) \times \text{vikt (kg)}}{\text{serumkreatinin } (\mu\text{mol/l})}$$

### II Resultat

Medelåldern var 65 år, medelvikten 77 kg, och 62 procent av patienterna var män. Många patienter hade en sjukhistoria av koronarsjukdom, innefattande hjärtinfarkt (31 procent), och tidigare revaskularisering (16 procent). Vid randomiseringen hade 59 procent positivt troponin, 80 procent hade ST-sänkning på ankomst-EKG och 32 procent hade både ST-sänkning och positivt troponintest.

Det kombinerade primära effektmåttet död eller hjärtinfarkt vid 30 dagar skilde sig inte mellan de tre randomiserade grupperna [10]. Inom 30 dagar hade 30 procent av patienterna



**Figur 2.** Död (figuren till vänster) respektive hjärtinfarkt (till höger) för patientkohorter baserade på kvartiler av CRP vid 48 timmar, 7 dagar och 30 dagar efter ankomst till sjukhus.

terna genomgått revaskularisering, medan endast ett fåtal av patienterna fick denna behandling inom 48 timmar i enlighet med studieprotokollet (perkutan koronarintervention 1,6 procent, bypass-kirurgi 0,9 procent). Det förekom ingen interaktion mellan randomiserad behandling och de studerade riskmarkörerna.

**Troponin-T**

Mediantiden från symtomstart till randomisering var 9,5 timmar (25:e–75:e percentilen: 5,0–16,6). Troponin-T-analyser fanns hos 7 115 (91,2 procent) av patienterna. Nivåerna varierade från 0 till 17,3 µg/l, och kvartilgränserna var 0,01, 0,12 och 0,47 µg/l. Mortaliteten ökade kontinuerligt med ökande kvartiler från 1,1 procent till 7,4 procent mellan första och fjärde kvartilen vid 30 dagar (Figur 1). Incidensen av akut hjärtinfarkt vid 30 dagar ökade från den första till den andra kvartilen (2,5 procent till 6,7 procent) men ökade inte ytterligare med ökande kvartiler. I en multipel logistisk regressionsanalys var ökande troponin-T-kvartiler oberoende rela-

terade till både död (oddskvot 1,63; 1,43–1,87) och hjärtinfarkt (oddskvot 1,23; 25:e–75:e percentilen; 1,11–1,37) vid 30 dagar. Minsta detekterbara förhöjning av troponin-T (>0,01 µg/l versus ≤0,01 µg/l) gav den största differentieringen av hög och låg risk avseende både död och hjärtinfarkt (oddskvot 3,36; 2,10–5,34 och 2,48; 1,79–3,42).

**CRP**

CRP-analyser fanns tillgängliga för 7 108 (91,1 procent) patienter. CRP varierade från 0 till 489 mg/l med kvartilgränser 1,84, 3,96 och 9,62 mg/l. Incidensen av det primära kombinerade effektmåttet vid 30 dagar, död och hjärtinfarkt ökade signifikant med ökande kvartiler: 7,1 procent (n=127), 7,3 procent (n=129), 8,1 procent (n=143), 10,5 procent (n=186), P=0,001. Denna skillnad var betingad endast av skillnaden i mortalitet som observerades redan efter 48 timmar (Figur 2). Vid 30 dagar var mortaliteten 2 procent i den första kvartilen och 6,3 procent i den fjärde kvartilen. Det var emellertid inte någon skillnad i incidensen av hjärtinfarkt med ökande kvar-

**Tabell 1.** Klinisk karakteristik av patienter indelade efter kvartiler av NT-proBNP.

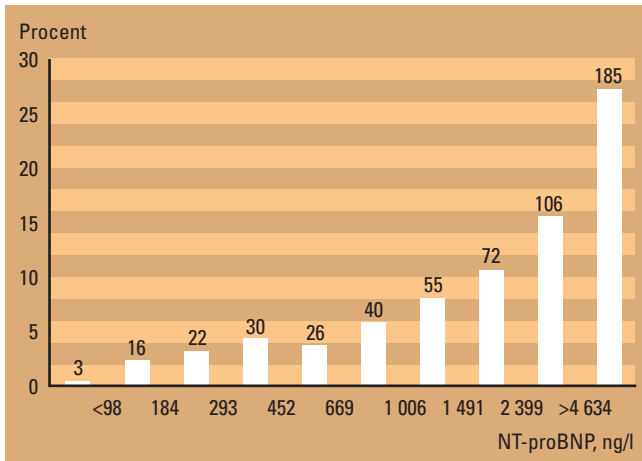
	Kvartiler av NT-proBNP ng/l				P
	≤237	238–668	669–1 869	>1 869	
<b>Kliniska faktorer</b>					
Ålder, år <sup>1</sup>	58,7 ± 10,5	63,5 ± 10,4	66,7 ± 10,2	71,8 ± 9,4	<0,001
Vikt, kg <sup>1</sup>	79,8 ± 13,4	78,3 ± 13,5	77,1 ± 12,9	73,6 ± 13,8	<0,001
Kvinnligt kön, procent (n)	34,1 (581)	33,3 (565)	38,0 (645)	47,4 (806)	<0,001
Tid från symtom <sup>2</sup> , timmar	7,5 (4,2–13,4)	9,2 (4,8–16,2)	10,3 (5,5–17,5)	11,2 (5,9–17,5)	<0,001
<b>Risikfaktorer</b>					
Rökning, procent (n)	28,5 (486)	24,8 (421)	21,2 (361)	15,7 (268)	<0,001
Hypertoni, procent (n)	44,5 (756)	50,8 (859)	53,9 (916)	57,9 (984)	<0,001
Diabetes mellitus, procent (n)	13,7 (233)	19,0 (322)	22,6 (384)	28,4 (481)	<0,001
Kreatinin, µmol/l <sup>2</sup>	82,0 (71–96)	83,0 (71–97)	87 (72–100)	94,0 (79–116)	<0,001
<b>Tidigare kardiovaskulär sjukdom</b>					
Angina pectoris, procent (n)	42,0 (714)	45,2 (759)	48,4 (817)	52,8 (891)	<0,001
Hjärtinfarkt, procent (n)	17,9 (304)	28,0 (473)	33,5 (567)	42,9 (723)	<0,001
Hjärtsvikt, procent (n)	2,8 (47)	5,0 (85)	6,6 (112)	15,4 (259)	<0,001
<b>Risikmarkörer vid studiestart (baslinjen)</b>					
Puls, slag/minut <sup>1</sup>	70,1 ± 14,5	69,0 ± 14,2	70,1 ± 15,2	75,4 ± 17,1	<0,001
ST-sänkning >0,5 mm, procent (n)	84,8 (1 445)	78,1 (1 326)	77,6 (1 324)	83,2 (1 416)	0,21
Troponin-T, µg/l <sup>2</sup>	0,01 (0,01–0,09)	0,07 (0,01–0,3)	0,2 (0,03–0,6)	0,4 (0,1–0,9)	<0,001
CRP, mg/l <sup>2</sup>	2,7 (1,3–5,2)	3,4 (1,6–7,2)	4,4 (2,2–10,2)	7,6 (3,0–20,0)	<0,001

<sup>1</sup> Medelvärde ± standardavvikelse

<sup>2</sup> Median (25:e–75:e percentilen)

**ANNONS**

**ANNONS**



**Figur 4.** 1-års mortalitet för patientstrata baserade på deciler av NT-proBNP. Antalet dödsfall anges i respektive stapel.

tiler vid någon tidpunkt (Figur 2). I en multipel logistisk regressionsanalys var ökade CRP-kvartiler en oberoende prediktor för 30-dagars mortalitet (oddskvot 1,19; 1,05–1,35), men det fanns ingen relation till incidensen av hjärtinfarkt.

**NT-proBNP**

Analysen av NT-proBNP fanns tillgängligt för 6 809 (87,3 procent) patienter. Nivåerna var spridda från 5,3 till 35 000 ng/l med en median på 669 ng/l (interkvartilavstånd 237–1 869).

Klinisk karakteristik av patienter indelade efter kvartiler av NT-proBNP framgår av Tabell I. I en multipel linjär regressionsanalys befanns ökande nivåer av NT-proBNP vara oberoende positivt associerat med ålder, kvinnligt kön, diabetes mellitus, högt blodtryck, puls, tidigare hjärtinfarkt och

hjärtsvikt men negativt associerat med kroppsvikt. NT-proBNP-nivåer var också associerade med tid från symtomdebut, myokardskadans storlek, njurfunktion och av inflammatorisk aktivitet, avspeglat som nivåer av troponin-T, kreatinin och CRP [4].

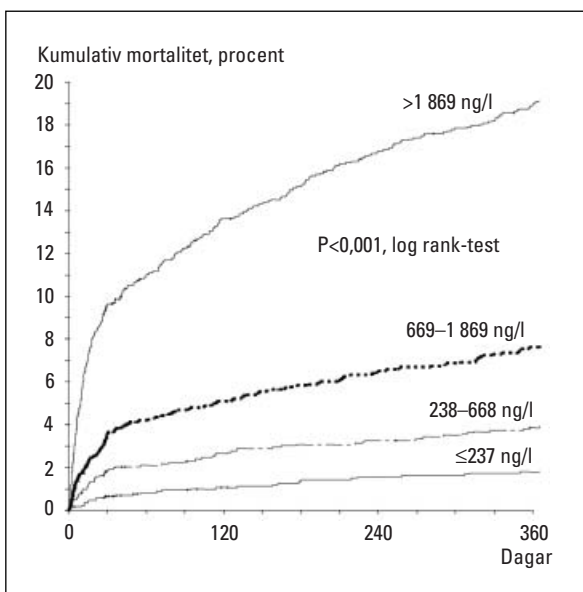
Mortaliteten ökade med ökande kvartiler av NT-proBNP (Figur 3). Redan 48 timmar efter randomisering var skillnaden i mortalitet mellan kvartilerna signifikant: 0,2 procent (n=3) i lägsta kvartilen och 1,4 procent (n=23) i högsta kvartilen, P<0,001. Separationen ökade kontinuerligt, och mortaliteten var efter ett år 1,8 procent (n=31), 3,9 procent (n=66), 7,7 procent (n=131) och 19,2 procent (n=327) för respektive kvartil (P<0,001, log rank-test). Vid 1-årsuppföljningen ökade mortaliteten närmast exponentiellt i hela spektrumet av förhöjda nivåer med en mortalitet på 0,4 procent (n=3) i den lägsta decilen (<98 ng/l) och 27,1 procent (n=185) i den högsta decilen (>4 634 ng/l) (Figur 4). I en multivariat logistisk regressionsanalys som korrigerade för en rad prediktorer för mortalitet kvarstod kvartiler av NT-proBNP som en oberoende prediktor för 1-års mortalitet (Figur 5). Även hjärtfrekvens >68 slag/minut, troponin-T >0,01 µg/l, CRP >10 mg/l, ST-sänkning >0,5 mm och kreatininclearance <51 ml/minut var oberoende prediktorer för 1-års mortalitet i den multivariata analysen.

Incidensen av hjärtinfarkt en månad efter insjuknandet ökade också med ökande kvartiler av NT-proBNP: 2,7 procent (n=46), 5,4 procent (n=91), 5,7 procent (n=98) och 7,5 procent (n=128) (P<0,001).

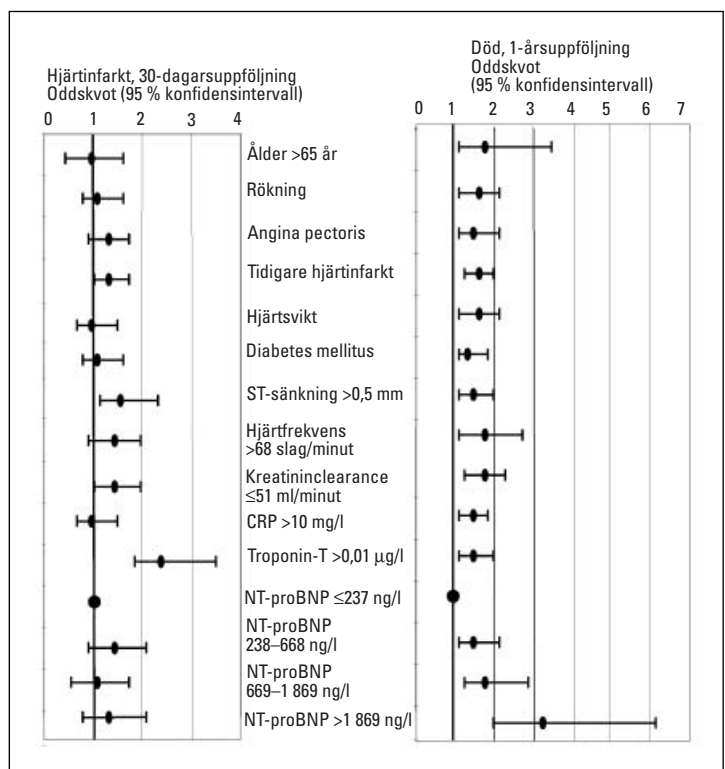
Efter korrektion för andra kliniska och biokemiska faktorer bidrog emellertid inte NT-proBNP till ökad risk för hjärtinfarkt (Figur 5).

**Kombinationer av biokemiska markörer**

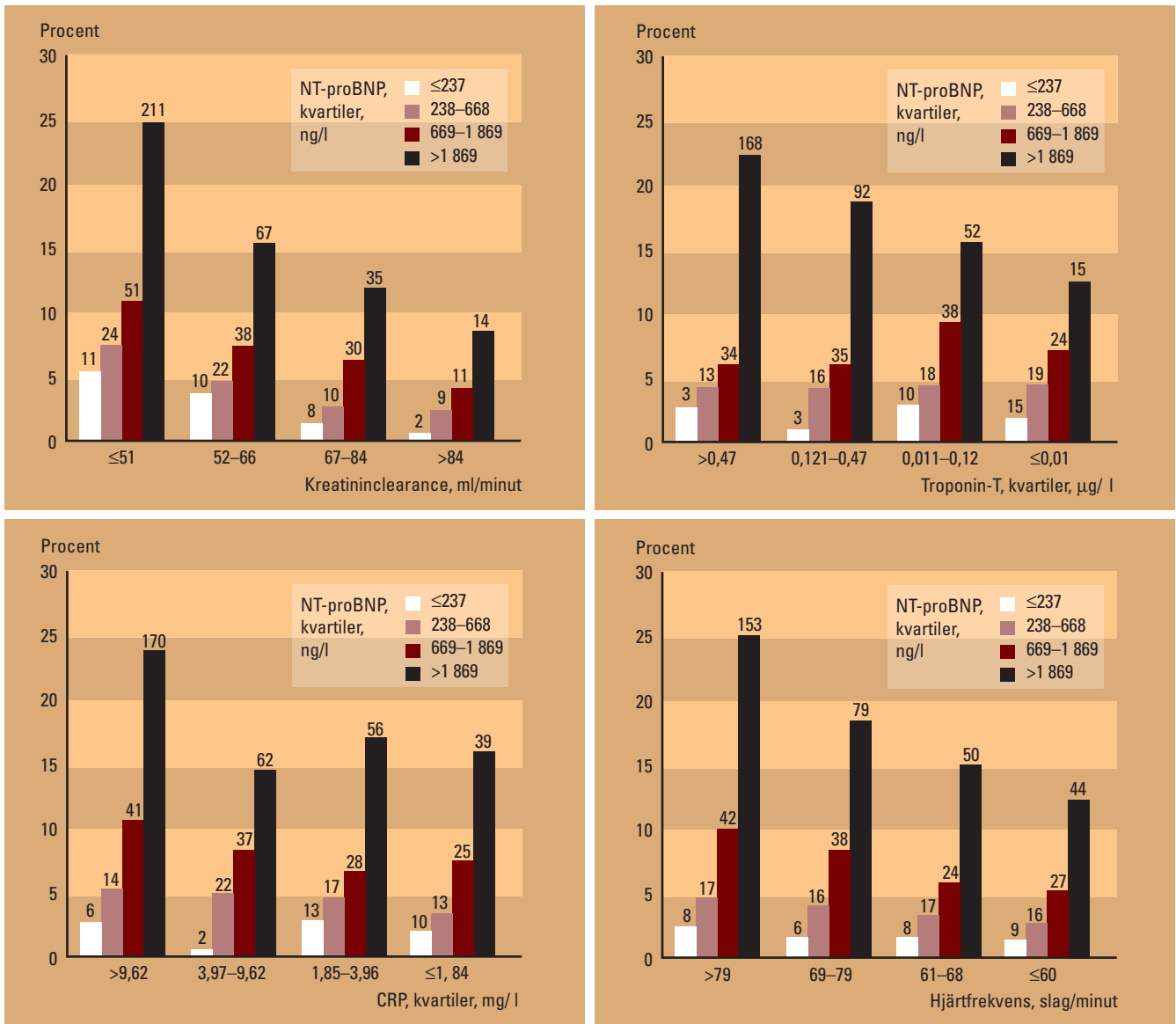
Eftersom NT-proBNP, troponin-T, CRP, puls och kreatininclearance var oberoende markörer för 1-års mortalitet utvärderades kombinationer av dessa markörer. Mortaliteten var yt-



**Figur 3.** Kumulativ mortalitet under ett års uppföljning för patientstrata baserade på kvartiler av NT-proBNP (Kaplan-Meier).



**Figur 5.** Multipla logistiska regressionsanalyser för prediktion av hjärtinfarkt och död vid 30-dagars- och 1-årsuppföljningen.



**Figur 6.** Mortalitet vid 1-årsuppföljningen för strata av patienter baserade på kvartiler av NT-proBNP och kvartiler av kreatininclearance (överst till vänster), troponin-T (överst till höger), C-reaktivt protein (nederst till vänster) och hjärtfrekvens (nederst till höger). Antal dödsfall presenteras vid toppen av respektive stapel.

terst låg hos patienter med NT-proBNP i lägsta kvartilen och kreatininclearance i högsta kvartilen (0,3 procent) eller med kombinationen av NT-proBNP och troponin-T eller CRP i lägsta kvartilerna (1,6 procent) (Figur 6 de övre bilderna samt den nedre till vänster). Den högsta mortaliteten, 25,7 procent, återfanns hos patienter med NT-proBNP i högsta kvartilen och kreatininclearance i den lägsta kvartilen. Mortaliteten var också hög med NT-proBNP tillsammans med troponin-T, CRP eller hjärtfrekvens i högsta kvartilerna: 22,3, 23,4 och 25,6 procent (Figur 6 överst till höger samt de båda undre bilderna).

**II Diskussion**  
**Troponin och CRP**

I likhet med tidigare studier visade den aktuella studien att både troponin-T och CRP var signifikanta prediktorer för ökad mortalitet efter instabil kranskärslssjukdom. I motsats till tidigare studier fanns CRP- och troponin-T-analyser tillgängliga för ett tillräckligt stort antal patienter för att tillåta en prospektiv värdering av deras relation till död och hjärtinfarkt separat i multivariabla analyser.

Mortaliteten ökade kontinuerligt med ökande troponin-T-nivåer. Däremot var minsta detekterbara nivå av troponin-T (>0,01 µg/l) förenat med en ökad hjärtinfarktisk utan ytterligare ökad risk med ökande nivåer. I enlighet med tidigare studier var ökande nivåer av CRP i akutskedet av instabil kranskärslssjukdom förenat med kontinuerligt ökad mortalitet. I den aktuella stora patientkohorten framträdde denna ökade mortalitet tidigt, och den accentuerades under ett års uppföljning. Det fanns emellertid ingen relation mellan CRP-nivåer och risk för hjärtinfarkt i denna patientpopulation.

Vad kan vara förklaringen till sambandet med mortalitet men inte med hjärtinfarkt för CRP-nivåer i akutskedet av instabil kranskärslssjukdom i motsats till den väl etablerade relationen mellan CRP-förhöjning och efterföljande kranskärslkomplikationer i kroniskt skede av aterosklerotisk sjukdom [11]? I det akuta skedet av instabil kranskärslssjukdom är CRP-stegringen övergående och framför allt orsakad av en akutfasreaktion sekundär till myokardskadan. Somliga patienter har möjligen en ökad känslighet i det inflammatoriska systemet som överdriver akutfasresponsen. En sådan meka-

**ANNONS**

**ANNONS**

nism stöds av observationer av samlokalisering av CRP och aktiverat komplement i det infarcerade myokardiet.

CRP kan självt bidra till inflammationen genom aktivering av komplement som i sin tur orsakar myokardskada, inducerar arytmier och orsakar kontraktill dysfunktion [12]. En sådan förklaring överensstämmer med fynd av en relation mellan CRP-förhöjning och förekomst av hjärtruftur, vänsterkammareneurysm och mortalitet efter hjärtinfarkt [13]. Således kan CRP-stegringen i samband med instabil krans-kärlsjukdom indikera en annan process än den kroniska, låg-gradiga CRP-förhöjningen, som är associerad med efterföljande krans-kärlshändelser hos friska individer och i kronisk fas efter hjärtinfarkt.

Vid instabil krans-kärlsjukdom såväl som vid kronisk krans-kärlsjukdom förekommer en ihållande fibrinogenförhöjning som möjligen indikerar ett underliggande låggradigt, kroniskt inflammatoriskt tillstånd som vid båda tillstånden är förenat med en ökad hjärtinfarktisk [14].

### NT-proBNP och dess relation till andra markörer

I den aktuella studien från en stor population patienter med instabil krans-kärlsjukdom kunde vi påvisa att ankomstnivåer av NT-proBNP var oberoende förenade med inte bara ålder och kvinnligt kön utan även med låg kroppsvikt och nedsatt njurfunktion. En del av detta samband skulle kunna förklaras av en ökad känslighet för volymbelastning, eftersom BNP-nivåer har visats utsöndras som svar på volymbelastning och förhöjt intrakardiellt tryck, oavsett orsak.

Den aktuella studien visade också att nivåer av NT-proBNP var oberoende relaterade till kliniska faktorer indikerande någon form av kardiovaskulär skada eller dysfunktion, vilket stödjer uppfattningen att förhöjning av BNP (eller NT-proBNP) är en generell indikator på nedsatt hjärtfunktion snarare än en specifik markör för systolisk dysfunktion.

Dessutom visade vår studie att pågående myokardskada (dvs minimal troponinförhöjning), tid sedan start av ischemi och det inflammatoriska svaret (dvs CRP-förhöjning) var relaterade till graden av förhöjning av NT-proBNP, vilket ytterligare stödjer konceptet att BNP är en känslig markör för nedsatt hjärtfunktion. Detta är i linje med nya fynd som påvisade att BNP-nivåer ökade som resultat av en temporär krans-kärlsocklusion i samband med perkutan koronarintervention, även när fyllnadstrycken hölls oförändrade [15].

Det har nyligen visats att förhöjning av BNP-nivåer (och NT-proBNP) tagna efter det akuta skedet (median 40 till 72 timmar efter symtomdebut) hos patienter med olika former av akuta koronara syndrom är oberoende prediktorer för mortalitet. I den aktuella studien kunde vi bekräfta dessa resultat i en betydligt större population patienter med instabil krans-kärlsjukdom avseende NT-proBNP tagna redan vid ankomst (median 9,5 timmar efter symtomdebut). Dessa fynd överensstämmer med en tidigare studie från vår grupp gällande oselektade patienter med bröstsmärta [16]. Vi kunde visa att NT-proBNP predicerade mortalitet lika väl där blodprov togs inom 5 timmar (1:a kvartilen) som mer än 17 timmar (4:e kvartilen) efter symtomdebut.

Den aktuella studien kunde också påvisa att varje förhöjning av NT-proBNP överstigande den 97,5:e percentilen (290 ng/l), i en frisk population matchad för ålder och kön, var förenad med ökad mortalitet efter den aktuella händelsen.

Trots att NT-proBNP-nivåer var oberoende relaterade till åtskilliga riskfaktorer var NT-proBNP den starkaste oberoende riskfaktorn för mortalitet i den multivariabla analysen. Även förhöjda värden av troponin-T och CRP såväl som nedsatt kreatininclearance [17] var oberoende prediktorer för ökad mortalitet. Följaktligen erbjöd en kombination av dessa markörer en ännu bättre riskstratifiering avseende död.

Kombinationen av förhöjda NT-proBNP-nivåer och nedsatt kreatininclearance erbjöd den bästa prediktionen av långtidsmortalitet. För patienter i varje kvartil av nedsatt kreatininclearance var mortaliteten förhöjd med ökande kvartiler av NT-proBNP. Kombinationen av NT-proBNP och antingen kvartiler av CRP eller troponin-T gav en liknande prediktion av mortalitet. Intressant nog verkade förhöjda nivåer av troponin-T bidra till ökad mortalitet bara hos patienter med NT-proBNP-nivåer i den högsta kvartilen (Figur 6 överst till höger).

Alltså tycks patienter med instabil krans-kärlsjukdom utan någon påvisbar myokarddysfunktion (inte detekterbart NT-proBNP) tolerera även måttligt stor myokardskada utan ökad långtidsmortalitet. Å andra sidan har patienter med instabil krans-kärlsjukdom med någon grad av myokarddysfunktion (vilket avspeglas i förhöjt NT-proBNP och njurfunktionsnedsättning), myokardskada eller ökad inflammatorisk aktivitet hög risk för letala komplikationer till sin hjärtsjukdom.

I motsats till förekomst av ST-sänkning och troponinförhöjning var inte förhöjda nivåer av NT-proBNP oberoende prediktor av risk för efterföljande hjärtinfarkt inom 30 dagar, i enlighet med tidigare studier [18]. Förklaringen till detta kan vara att BNP är ett regulatoriskt myokardhormon som inte är involverat i processer som är relaterade till plackruptur eller bildning av koronartrombos. Tvärtom har det visats att förhöjning av BNP kan predicera risken för plötslig hjärtdöd hos patienter med hjärtsvikt.

Således kan frisättning av natriuretiska peptider från myocyterna vid ökad väggtonen på grund av ischemi eller volymbelastning tyda på en benägenhet att utveckla ventrikulära arytmier, vänsterkammarruptur eller terminal hjärtsvikt snarare än hjärtinfarkt.

### Kliniska tillämpningar

Vilka biokemiska markörer ska man då rekommendera för tidig riskvärdering av patienter med instabil krans-kärlsjukdom?

För prediktion av hjärtinfarkt tycks troponin vara den överlägset starkaste biomarkören, men även nedsatt kreatininclearance och ST-sänkning ger oberoende information. För prediktion av mortalitet är flera kliniska markörer, såväl som EKG och biokemiska markörer, värdefulla. Med multivariat statistik är NT-proBNP emellertid den starkaste riskmarkören. Genom att vara en specifik markör för nedsatt hjärtfunktion tycks NT-proBNP vara en mycket värdefull markör för selektion av lågriskpatienter. En nivå under den 97,5:e percentilen (290 ng/l) i en frisk population är förenat med en mycket låg mortalitet. Faktum är att det är mycket osannolikt att patienter med dessa låga nivåer har någon betydelsefull hjärtsjukdom över huvud taget.

Patienter med förhöjda NT-proBNP-nivåer har å andra sidan en hög risk för letala komplikationer i proportion till nivå, vilket motiverar fortsatt utredning och behandling. Det har tidigare visats att karvedilolbehandling är synnerligen effektiv hos hjärtsviktpatienter med förhöjda nivåer av NT-proBNP [19].

Det återstår att visa om patienter med förhöjda NT-proBNP-värden har speciell nytta av behandling med ACE-hämmare, tidig perkutan koronarintervention, implanterbar defibrillator eller andra terapeutiska alternativ.

Patienter med detekterbart troponin har en speciell nytta av tidig koronarintervention [20], GP-IIb/IIIa-hämning [21] och förlängd behandling med lågmolekylärt heparin [22]. Även en måttligt sänkt kreatininclearance är oberoende förenad med ökad mortalitet, vilket borde få ytterligare uppmärksamhet även om tillståndet är föga behandlingsbart.



CRP är särskilt användbart för prediktion av långtidsmortalitet.

Statinbehandling har visats sänka CRP-nivåerna hos patienter som överlevt hjärtinfarkt och är speciellt effektivt hos patienter med CRP-förhöjning oberoende av lipidvärden [23]. Dessutom är ST-sänkning vid ankomst och flera kliniska variabler värdefulla för prediktion av mortalitet. En kombination av flera av dessa biokemiska markörer ger ytterligare förbättrad prediktion av mortalitet bland dessa patienter.

\*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

## Referenser

- Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2002;23:1809-40.
- Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, Wilcox RG, Chang WC, Lee KL, et al. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. The PURSUIT Investigators. *Circulation* 2000;101:2557-67.
- James SK, Armstrong P, Barnathan E, Califf R, Lindahl B, Siegbahn A, et al. Troponin and C-reactive protein have different relations to subsequent mortality and myocardial infarction after acute coronary syndrome. A GUSTO-IV substudy. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:916-24.
- James SK, Lindahl B, Siegbahn A, Stridsberg M, Venge P, Armstrong P, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease. *Circulation* 2003;108:275-81.
- James S. Coagulation, inflammation and myocardial dysfunction in unstable coronary artery disease and the influence of glycoprotein IIb/IIIa inhibition and low molecular weight heparin [dissertation]. Uppsala: Uppsala universitet; 2003.
- Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
- Cusack MR, Marber MS, Lambiase PD, Bucknall CA, Redwood SR. Systemic inflammation in unstable angina is the result of myocardial necrosis. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1917-23.
- Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998;339:321-8.
- de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001;345:1014-21.
- GUSTO-IV-ACS-investigators. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularization: The GUSTO IV-ACS randomized trial. *Lancet* 2001;357:1915-24.
- Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336:973-9.
- Lagrand WK, Visser CA, Hermens WT, Niessen HW, Verheugt FW, Wolbink GJ, et al. C-reactive protein as a cardiovascular risk factor: more than an epiphenomenon? *Circulation* 1999;100:96-102.
- Anzai T, Yoshikawa T, Shiraki H, Asakura Y, Akaishi M, Mitamura H, et al. C-reactive protein as a predictor of infarct expansion and cardiac rupture after a first Q-wave acute myocardial infarction. *Circulation* 1997;96:778-84.
- Oldgren J, Siegbahn A, Wallentin L. Reversal of C-reactive protein but not fibrinogen elevation in unstable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2001;22:1301.
- Tateishi J, Masutani M, Ohyanagi M, Iwasaki T. Transient increase in plasma brain (B-type) natriuretic peptide after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Clin Cardiol* 2000;23:776-80.
- Jernberg T, Stridsberg M, Venge P, Lindahl B. N-terminal pro brain natriuretic peptide on admission for early risk stratification of patients with chest pain and no ST-segment elevation. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:437-45.
- Aviles RJ, Askari AT, Lindahl B, Wallentin L, Jia G, Ohman EM, et al. Troponin T levels in patients with acute coronary syndromes, with or without renal dysfunction. *N Engl J Med* 2002;346:2047-52.
- Omland T, de Lemos JA, Morrow DA, Antman EM, Cannon CP, Hall C, et al. Prognostic value of N-terminal pro-atrial and pro-brain natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2002;89:463-5.
- Richards AM, Doughty R, Nicholls MG, MacMahon S, Sharpe N, Murphy J, et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: prognostic utility and prediction of benefit from carvedilol in chronic ischemic left ventricular dysfunction. Australia-New Zealand Heart Failure Group. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1781-7.
- Morrow DA, Cannon CP, Rifai N, Frey MJ, Vicari R, Lakkis N, et al. Ability of minor elevations of troponins I and T to predict benefit from an early invasive strategy in patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction: results from a randomized trial. *JAMA* 2001;286:2405-12.
- Hamm CW, Heeschen C, Goldmann B, Vahanian A, Adgey J, Miguel CM, et al. Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels. c7E3 Fab Antiplatelet Therapy in Unstable Refractory Angina (CAPTURE) Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;340:1623-9.
- Lindahl B, Venge P, Wallentin L. Troponin T identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit from long-term antithrombotic protection. Fragmin in Unstable Coronary Artery Disease (FRISC) Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:43-8.
- Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1999;100:230-5.



= artikeln är referentgranskad

## SUMMARY

Patients with unstable coronary artery disease have a serious but variable prognosis. An early and specific prediction of risk is essential for stratification of treatment. Serum was obtained at a median of 9.5 hours from symptom onset in 7800 patients with unstable coronary artery disease included in the GUSTO-IV trial for analyses of creatinine, troponin-T, C-reactive protein (CRP) and N-terminal pro brain natriuretic peptide (NT-proBNP). Quartiles of troponin-T were related to an increased mortality and to an increased incidence of myocardial infarction. Increasing quartiles of C-reactive protein were also related to an increased mortality but there was no relation to the incidence of myocardial infarction. On multivariate analysis, troponin-T was the strongest marker for prediction of myocardial infarction, but reduced creatinine clearance and ST-depression at admission were also significant predictors. Prediction of subsequent mortality was possible with several risk indicators. Elevation of NT-proBNP was the strongest predictor of short and long-term mortality with a continuous increase in one-year mortality in relation to the levels. Also reduced creatinine clearance, elevation of CRP, troponin-T, ST-depression and clinical factors indicating a history of cardiovascular disease provided independent prognostic information on long-term mortality. A multimarker strategy with creatinine clearance, troponin, CRP and NT-proBNP together with ischemic ECG changes and clinical background characteristics provides the best prognostic information for choice of treatment in patients with unstable coronary artery disease.

**Stefan James, Bertil Lindahl, Agneta Siegbahn, Mats Stridsberg, Per Venge, Lars Wallentin**  
*Läkartidningen* 2004;101:1514-22

Correspondence: Stefan James, Kardiologkliniken, Thoraxcentrum, Akademiska sjukhuset, SE-751 85 Uppsala, Sweden  
(stefan.james@akademiska.se)