

HIGH-SENSITIVITY CRP SOM PROGNOSTISK MARKØR
VED AKUTT KORONAR SYNDROM
- ET HJELPEMIDDEL TIL RISIKOSTRATIFISERING

Mohammad Omar Pervez



Prosjektoppgave ved Medisinsk fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

Desember 2006

Innhold

INNHold	2
ABSTRACT	3
1. INNLEDNING	4
1.1 BIOMARKØRER	5
1.1.1 <i>Inflammatoriske markører</i>	5
1.1.2 <i>Non-inflammatoriske markører</i>	6
1.2 CRP OG HSCRP	6
2. MATERIALE OG METODER	8
3. RESULTATER	10
3.1 HSCRP SOM MARKØR FOR KORTTIDSPROGNOSEN.....	13
3.2 CRP -IKKE SIGNIFIKANT MARKØR FOR KORTTIDSPROGNOSEN	15
3.3 HSCRP SOM MARKØR FOR LANGTIDSPROGNOSEN	16
4. DISKUSJON	18
4.1 KONKLUSJON	26
5. APPENDIX 1	27
6. APPENDIX 2	28
KILDELISTE	29

Abstract

Background: Recent years have witnessed a growing enthusiasm to obtain biomarkers for clinical use in prediction of future cardiovascular events in patients presenting with acute coronary syndrome (ACS). This has led to a growing body of evidence emphasizing the role of high sensitive C-reactive protein (hsCRP) as a marker of morbidity and mortality in these patients, and by that its potential for risk stratification. In this study, I have reviewed some of the literature that highlights hsCRP as a marker of prognosis in patients presenting with ACS in an attempt to evaluate and discuss them.

Methods: A literature search was conducted using Medline and PubMed. I searched for literature published in English between January 1991 and August 2006. The search was further limited to include randomized controlled studies, clinical trials and cohort studies. The selection of articles was based on relevance according to title and abstract, and by the use of "American Heart Association's ILCOR evaluation process".

Results: Six prospective cohort studies, 3 published in the High Impact Factor journal "The New Engl J Med" (44.016) and 3 in lower Impact Factor journals describing the role of CRP in predicting outcome in ACS were selected and subjected to the use of CRP in risk-stratifying patients with ACS. Objections could be raised in all 6 studies, particularly as to description and qualifying the CRP method and cut-off values, population size, follow up time, "drop-outs" and sex-distribution (mostly men).

Conclusions: Based on a targeted literature search and by applying approved evaluation formats, 6 prospective cohort studies were examined in detail, in order to evaluate the role of serum CRP measurements in predicting outcome in patients presenting with Acute Coronary Syndromes. All studies but one, recommend the use of CRP to reach this end, however CRP methodology standardization and cut-off values remain to be finalized.

1. Innledning

Akutt koronarsyndrom (ACS), også kalt ustabil koronarsyndrom, er en betegnelse for i hovedsak fire manifestasjoner av symptomgivende koronarsykdom. Det omfatter pasienter med: 1. anamnestic ustabil angina pectoris uten andre objektive funn, 2. ustabil angina ledsaget av ST-senkning i EKG under smerteanfall, 3. akutt hjerteinfarkt uten ST-elevasjon i EKG (nSTEMI= non ST-elevation myocardial infarction) og 4. akutt hjerteinfarkt med ST-elevasjon i EKG (STEMI) [1,2]

Syndromet er en hyppig årsak til innleggelse i sykehus. Årlig får ca. 12000 personer her i landet diagnosen akutt hjerteinfarkt [3]. Ti til tjue prosent av pasientene vil få nytt infarkt eller død i løpet av den første måneden etter sykdomsdebut dersom de får vanlig behandling [3]. Markører for myokardiskemi /-nekrose, som troponin I og T eller CK-MB, er uvurderlige diagnostiske hjelpemidler hos slike pasienter, og brukes rutinemessig for blant annet risikostratifisering og valg av behandlingstiltak [4]. Imidlertid har selv troponinene, høyspesifikke markører for myokardnekrose, relativt lav diagnostisk sensitivitet for ACS; bare 22% til 50% av pasienter med ustabil angina pectoris er troponin (I eller T) testpositive [5]. Gruppen med ustabil angina pectoris og normalt EKG uten økning i myokardmarkører har også økt risiko for alvorlige kardiovaskulære hendelser som hjerteinfarkt og død, særlig i løpet av de første seks månedene etter indexepisoden [3]. Mange pasienter med troponin-negativ ACS har ustabile ateromatøse plakk i kransarteriene, og løper dermed en høy risiko for fremtidige iskemiske episoder. For å identifisere disse pasienter er ikke troponin undersøkelser alene tilstrekkelig. Behovet for ytterligere tester som kan bidra til diagnose og risikostratifisering ved ACS er derfor stadig tilstede.

For å redusere risikoen for alvorlige komplikasjoner blant pasienter med ACS er det viktig med en optimal utredningsstrategi som grunnlag for inndeling av disse pasientene i lav- og høy risikogrupper. Det vil være to viktige formål med en slik risikostratifisering:

Det **første** vil være å identifisere individer som har økt risiko for død, akutt hjerteinfarkt, akutt reinfarkt eller ny akuttinnleggelse pga. brystmerter og ACS de første 3-6 måneder etter den første episoden.

Det **andre** formålet vil være å sette i gang tiltak for å bedre prognosen. Viktigheten av dette understrekes av at vi stadig får flere pasienter med ustabil koronarsyndrom med ikke-Q-bølge hjerteinfarkt innlagt i sykehus, mens de store Q-bølge hjerteinfarktene avtar i hyppighet [6]. Det dreier seg om et relativt stort pasientvolum. I de tre fylkene i Helse Vest, med i alt ca. 900 000 innbyggere, ble i 2002 4 210 pasienter med ACS behandlet i sykehus, fordelt på 2 613 med diagnosen akutt hjerteinfarkt og 1 597 med diagnosen ustabil angina pectoris [6].

En risikoinndeling kan foretaes etter flere systemer [7,8]. De ulike systemene opererer med kriterier som baserer seg på sykehistorie, kliniske funn, EKG- funn, og blodverdier av myokardmarkører. For å bedre denne risikostratifiseringen, har en stadig lett etter tilleggsmarkører. I denne sammenheng har C-reaktiv protein (CRP) vært undersøkt i en rekke studier [9]. Dette akutfase proteinet har vist seg å være en sterk prediktor for kardiovaskulær risiko blant tilsynelatende friske individer og blant pasienter under elektive revaskulariseringsprosedyrer [4].

Jeg vil i denne prosjektoppgaven se nærmere på verdien av CRP som prognostisk markør hos pasienter med ACS. Til dette formål har jeg gjort litteratursøk på artikler som tar for seg CRP og ACS (se nedenfor).

1.1 Biomarkører

En biomarkør kan i korthet defineres som cellulær eller molekylær indikator for eksponisjon, sykdom eller mottagelighet for sykdom [10]. Klinikeren står nå ovenfor valg av flere nye hjertemarkører som har vist seg å være forholdsvis sterke prediktorer for risiko blant pasienter med ACS [11, 12, 13, 14]. Disse kan deles inn i to hovedgrupper; Inflammatoriske – og non-inflammatoriske markører.

1.1.1 Inflammatoriske markører

Økte nivåer av *IL-1 reseptor antagonist* og *IL-6* 48 timer etter presentasjon er assosiert med dårlig prognose blant pasienter med ACS, selv uten økning troponin T [11]. En nylig publisert rapport fra FRISC II studiegruppen viser at plasma nivåer av *IL-6* er en sterk uavhengig markør for økt mortalitet blant pasienter med ACS [12]. Andre slike

inflammatoriske markører som har vært brukt til å monitorere og prognostisere ACS er blant annet *Lipoprotein-assosiert phospholipase A2 (Lp-PLA2)* og *Myeloperoxidase (MPO)* [13], metalloproteinase enzymet *pregnancy associated plasma protein A (PAPP-A)*, *C-reaktiv protein*, *serum amyloid A*, *sekretorisk fosfolipase A2*, *fibrinogen* og *tumor nekrosefaktor-alfa* [14].

1.1.2 Non-inflammatoriske markører

I motsetning til inflammasjonsmarkører er *B-type natriuretisk peptid (BNP)* et neurohormon, som syntetiseres i ventrikkelmyokard og skilles ut som respons på overload og ventrikkeldilatasjon [15]. BNP har vist seg å ha potensiale som prognostisk indikator blant pasienter med ACS [15].

Det er enighet om at ulike markører kan identifisere pasienter med ACS med høy risiko for fremtidige episoder, og dermed muligens identifisere individer som kan profittere mest av målrettet intervensjon eller intensiv medisinsk terapi [16, 17]. Den markør som i denne sammenheng har vært gjenstand for mest forskning ved koronarsykdom den senere tid, er *C-reaktiv protein, CRP*.

1.2 CRP og hsCRP

C-reaktiv protein er et akutfaseprotein som syntetiseres i lever, og produksjonen er hovedsakelig kontrollert av IL-6 [18]. Serumkonsentrasjonen av CRP kan stige med opptil 1000 ganger ved infeksjon, traume, kirurgi, og andre akutte inflammatoriske tilstander [18]. Kronisk inflammatoriske tilstander, inkludert autoimmune sykdommer og malignitet, kan forårsake persisterende stigning av serum CRP. Tradisjonelt har CRP vært benyttet klinisk for å stille diagnose og for overvåkning av infeksjose tilstander og autoimmune sykdommer [18]. Ved aktive infeksjoner foreligger det en kraftig inflammasjon med til dels uttalt CRP stigning som lar seg enkelt måle med analysemetoder med CRP-sensitivitet ned til 3-5 mg/L. Stratifisering av pasienter med ACS inn i ulike grupper med henblikk på grad av risiko for fremtidige koronare hendelser, krever målemetoder med høyere sensitivitet (dvs. lavere deteksjonsgrense) enn de konvensjonelle metodene. De konvensjonelle er automatiserte og reproducerbare, men har typisk nedre deteksjonsgrense på "bare" 3-8 mg/L [18]. Disse har

vist seg for lite sensitive til å oppdage endringer i det nedre normalområdet. I følge kliniske studier vil CRP- verdier i det nedre normalområdet ha prediktive egenskaper [19, 20] og ved risikovurderingen anbefales det en oppdeling av dette området i kvartiler; 0,1-0,5 mg/L (ingen til minimal risiko), 0,6-1,0 mg/L (lett økt risiko), 1,1-2,0 mg/L (moderat økt risiko) og 2,1-3,5 mg/L (økt risiko) [19, 20]. Denne inndelingen er dog basert på risiko for utvikling av koronarsykdom hos tilsynelatende *friske* individer. Studier som bruker serum konsentrasjonen av CRP i vurderingen av prognosen hos pasienter med etablert ACS, deler pasientene i to hovedgrupper; en med lave hsCRP-verdier og lav risiko for koronare hendelser og bedre prognose, og en med høyere hsCRP-verdier og høy risiko for koronare hendelser og dårligere prognose. Verdier av CRP for definering av pasientenes tilhørighet til den ene eller andre hovedgruppen, er det derimot foreløpig ingen konsensus om (se under).

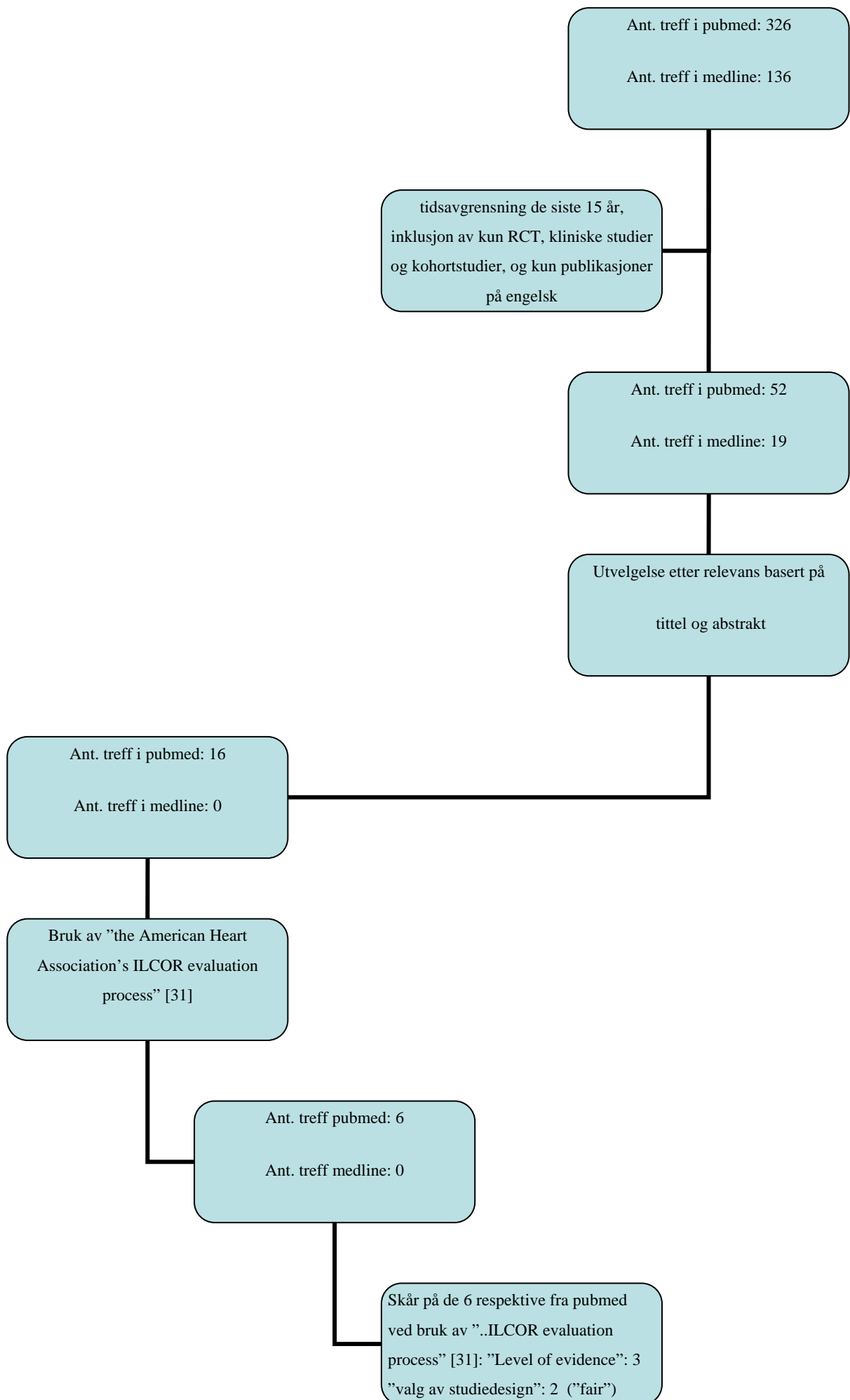
Primært var målemetodene lite presise i dette nedre ”normalområdet”, men med bakgrunn i kliniske studier er det de senere år utviklet målemetoder som gjøre det mulig å måle CRP-verdier under 3 mg/L med god presisjon. CRP målt ved disse høy-sensitivitetsmetodene kalles ofte for ”*high sensitivity CRP*” eller ”*highly sensitiv CRP*”, ”*mikroCRP*”, ”*ultrasensitiv CRP*” eller bare ”*hsCRP*” [21].

De konvensjonelle metodene brukt til CRP-måling har vært såkalte immuno-turbidometriske og immunonefelometriske analyser. Til måling av hsCRP er det utviklet ulike metoder, deriblant immunoturbidometriske [22], immunonefelometriske [22] og immunoluminometriske [22], alle kommersielt tilgjengelige. Ikke alle disse har vært gjenstand for vurdering. Metoden som dog har blitt evaluert som klinisk valid er ”latex-enhanced immunonefelometri” metoden [23, 24]. Denne bruker lysspredningsegenskapene til antigen-antistoff komplekser som dannes når antigenet (CRP) bindes til latexpartiker hvor antistoffene er kovalent bundet, en prosedyre som er lett automatiserbar. I en studie av 9 slike analysemetoder oppnådde alle sensitivitet lavere enn eller lik 0,3 mg/L, og 5 hadde reproduserbarhet på over 90% [22]. For å forsøke å belyse CRPs betydning i forbindelse med risikostratifisering av pasienter med akutt koronarsyndrom, har jeg valgt ut 6 relevante studier [25, 26, 27, 28, 29, 30]. Ved kritisk gjennomgang av disse har jeg prøvd å vurdere arbeidenes validitet og resultater, samt å belyse denne prosjektoppgavens problemstilling.

2. Materiale og Metoder

Litteraturen ble skaffet til veie ved bruk av databasene Pubmed og Medline i tillegg til søkemotoren Google. Det ble søkt etter studier på engelsk publisert de siste 15 år (januar 1991 til august 2006). Denne tidsavgrensing ble foretatt for å få mest mulig oppdatert informasjon. Litteratursøket ble videre begrenset til å inkludere *randomiserte, kontrollerte studier, kliniske studier, og kohort studier*. Følgende søketermer ble benyttet: *c-reactive protein, high- sensitivity, hscrp, coronary disease cardiovascular disease, eller cardiovascular risk*. Disse ble så kombinert med *acute coronary syndrome, myocardial infarction, unstable angina, cardiac riskmarkers, prognosis, og secondary prevention*.

Studiene ble primært valgt ut etter gjennomgang av tittel og abstrakt. Dette resulterte i totalt 16 artikler. Deretter foretok jeg en gradering av de respektive med henblikk på "level of evidence" og typen studiedesign brukt, slik det fremgår av retningslinjene fra "the American Heart Association's ILCOR evaluation process", for en grovvurdering av artikkelens kvalitet [31], (se appendix 1 og 2). I "level of evidence" graderes en artikkel fra 1 (det høyeste nivå av "evidence", for eksempel stort, randomisert forsøk) til 7 (det laveste nivå, for eksempel allmenn kunnskap). Avhengig av om artikkelens design er optimal for problemstillingen eller ikke, kan artikler inndeles i fra "excellent" (1) til "unsatisfactory" (4). Ved hjelp av dette filtrerte jeg ut seks artikler. Disse seks utplukkede artiklene skårer 3 på "level of evidence" og "fair" (2) på valg av studiedesign. (Se figur 1. "algortimisk fremstilling av litteratursøket", neste side).



3. Resultater

De 6 utvalgte artiklene som gjennomgås i denne prosjektoppgaven er alle prospektive kohortstudier, publisert på ulike tidspunkter de siste 15 år. Tatt i betraktning at artiklene er prospektive kohorter, har jeg brukt følgende sjekkliste; tabell 1.

Tabell 1. Rangering av de valgte artikler (basert delvis på ILCOR [31])

	antall pasienter ekskludert underveis	klar angivelse av inklusjonskriterier for pasienter	av hensyn til oppfølgingstid foreløpig kvalitetsvurdering	konfunderende faktorer		
1. Liuzzo et al. [25]	ingen	Ja	middels	9,8 dager	+/-7	middels
2. Morrow et al. [26]	ingen	Ja	god	14 dager		god
3. Lindahl et al. [27]	ingen	Ja	middels	37 mnd	(1,6-50,6)	god
4. Oltrona et al. [28]	51	Ja	middels	***		middels
5. Rebuzzi et al. [29]	ingen	Ja	God	3 mnd		god
6. Tommasi et al. [30]	ingen	Ja	middels	13+/- 4 mnd.		middels

mnd = måned, *** = ikke nærmere angitt i artikkelen. Dvs. at det informeres kun om at studien er av pasienter under tiden de var innlagt.

Antall pasienter inkludert i de 6 studiene varierte betydelig fra 31 (Liuzzo) til 917 (Lindahl), altså mer enn 30 ganger. I bare en av studiene (4. Oltrona) ble pasienter ekskludert underveis i studien. I alle 6 studiene var inklusjonskriteriene tydelig spesifisert. Oppfølgingstiden varierte betydelig, fra ca 1 uke til flere år. Basert på kriteriene listet i Tabell 1 rangerte jeg de 6 artiklene etter en grov skala som ”god”, ”middels god” eller ”dårlig”. Tre artikler fant jeg å være gode, 3 middels gode, ingen direkte dårlige.

Alle de 6 artiklene tar for seg sammenhengen mellom målte serum verdier av CRP hos pasienter med ACS og kort –og langtidsprognosen. En tabellarisk fremstilling over noen av resultatene er presentert (Tabell 2). Dette er bare en kortfattet oppsummering, men av relevans for problemstillingen min, da både det kliniske syndromet studert i studien, dens anbefalte CRP- cut-off verdi og endepunkter registrert, er essensielle i sluttvurderingen av de respektive. Signifikante resultater foreligger i alle studiene da p-verdiene har i alle vært under 0,05. Det fremgår av Tabell 2 at CRP har i 5 av de 6 studiene hatt en prognostisk verdi. I den ene studien, av Oltrona et al. [28], er resultatet ulikt de øvrige (RR =0,46 (0,19-1,11)).

Tabell 2. Målte CRP-nivåers (cut-off verdiers) prediktive rolle for alvorlige kardiovaskulære hendelser (endepunkt) hos pasienter med ACS.

	antall pasienter	Klinisk syndrom	Cut-off	hsCRP	endepunkt	RR (95% konfidensintervall)
1. Liuzzo et al. [25]	31	Ustabil angina	3 mg/L	Ja	D/AHI/RA/HR	4.95 (1.4-17.49)
2. Morrow et al. [26]	437	nonST-elevasjon ACS	15,5 mg/L	Ja	D	18.28 (2.23-150.14)
3. Lindahl et al. [27]	917	nonST-elevasjon ACS	10 mg/L	Nei	D	2.48 (1.58-3.89)
4. Oltrona et al. [28]	191	Ustabil angina	10 mg/L	Nei	D/AHI/HR	0,46 (0,19-1,11)
5. Rebuzzi et al. [29]	102	Ustabil angina	3 mg/L	Ja	AHI	6,01 (1,43-25,29)
6. Tommasi et al. [30]	64	Hjerteinfarkt	25,5 mg/L	Nei	D/UA/RAHI	3,55 (1,56-8,04)

D= død, AHI= akutt hjerteinfarkt, RA= refraktær angina, HR= hurtig revaskularisering, UA= ustabil angina, RAHI= reisddiv av akutt hjerteinfarkt

Den prognostiske verdien av serum CRP bestemmelse ble undersøkt både i den umiddelbare tiden etter presentasjonen av ACS, og etter lengre tid,(se under).

Noen av studiene (nr. 1, 2, og 5) har funnet CRP å være verdifull i den nærmeste tiden etter stilt diagnose, mens andre av studiene (nr. 3 og 6) fant den verdifull først og fremst etter en lengre tidsperiode etter utskrivelse.

3.1 hsCRP som markør for korttidsprognosen

Fire av de 6 studiene (nr. 1, 2, 4, 5) har undersøkt den prognostiske rollen av serum CRP måling over en kortere tidsperiode. Nedenfor omtales disse 4 artiklene i mer detalj.

1. Liuzzo et al: *"The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina"* (N Engl. J. Med) [25].

Artikkelen ble publisert allerede i 1994 og var en av de tidligste artiklene som demonstrerte en signifikant assosiasjon mellom CRP-nivåer og prognosen hos pasienter med ustabil angina. Studien fulgte pasientene opp frem til utskrivelse, i gjennomsnitt 9,8 +/-7 dager etter å ha målt serum CRP ved innleggelsen. En serumverdi av CRP på over 3 mg/L (90 persentil blant normale) ble funnet hos 65% av pasientene med ustabil angina og hos 100% av pasientene med pre-infarkt ustabil angina, versus 13% og 45% av pasienter med henholdsvis kronisk stabil angina og hjerteinfarkt uten forløper. Middelerverdiene av CK-MB og troponin T var normale hos alle de 31 pasientene med ustabil angina, men kun 11 av pasientene hadde CRP-verdier < 3 mg/L. Disse 11 ble utskrevet tidligere (gjennomsnittlig 5,4 +/-3 dager) enn de øvrige med forhøyede verdier (gjennomsnittlig 9,8 +/-7 dager), og kun 6 av disse hadde iskemiske perioder (hvorav 5 stille) innen de første 24 timer etter innleggelse. Ingen av de 11 hadde alvorlige koronare hendelser under sykehusoppholdet, men 2 trengte koronar bypass operasjon (disse to hadde økende CRP-verdier under innleggelsen fra 2,5 til 19,9 mg/L). Blant de 20 pasientene med CRP >3 mg/L opplevde 24 iskemiske episoder (hvorav 11 stille) innen de første 24 timer etter innleggelse. Seks av pasientene med CRP >3 mg/L opplevde alvorlige koronare hendelser; 5 fikk hjerteinfarkt og 1 døde av hjertesvikt.

2. Morrow et. al: *"C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy"* (J Am Coll Cardiol) [26].

Denne studien, publisert noe senere (1998) viser at den økte risikoen assosiert med forhøyete CRP-verdier kan være påvises allerede 14 dager etter opptreden av ACS. Arbeidet viser at en markert hsCRP stigning (mer enn 15,5 mg/L) ved presentasjon av ustabil angina og non ST-elevasjonsinfarkt er en god prediktor for 14-dagers mortalitet. Videre viser forfatterne at hsCRP er et hjelpemiddel til å identifisere pasienter med økt mortalitetsrisiko (kvalitativ hurtigtest med cut-off lavere enn 0,2 mikrogram/L) til tross for negativ troponin T.

Målingen av hsCRP ble foretatt minst 6 timer etter symptomdebut. Av de 437 pasientene fikk 25 % målt hsCRP verdier over 15,5 mg/L. Pasienter som døde innen 14-dager etter symptomdebut hadde en middelveide for hsCRP ved innleggelse på 72,1 mg/L, versus 12,9 mg/L hos de som overlevde. Mortaliteten var signifikant høyere blant pasienter med hsCRP >15,5 mg/L. I gruppen med positiv troponin T og hsCRP <15,5 mg/L var mortaliteten 0 %, i motsetning til 5,1 % i gruppen med samtidig hsCRP >15,5 mg /L. Pasienter med negativ troponin T og hsCRP <15,5 mg/L hadde lavest mortalitetsrisiko ($p=0,0007$), mens de troponin T positive og hsCRP >15,5 mg/L, hadde høyest mortalitet. Artikkelen angir hsCRP >15,5 mg/L som mer sensitiv markør for mortalitet enn tidlig positiv troponin T (86 % versus 29%). I studien er den prediktive verdien av CRP altså uavhengig av, og supplerende til troponin T. Forfatterene fremhever at CRP har prognostisk verdi også hos pasienter uten myocyttnekrose.

5. Rebuzzi et al. *"Incremental prognostic value of serum levels of troponin T and C-reactive protein on admission in patients with unstable angina pectoris"* (Am J Cardiol) [29].

Dett er en 3 måneders oppfølging av pasientene i studien fra 1998(26). Her måles blant annet hsCRP og troponin T ved innleggelse. Blant pasientene med verken

smerte eller EKG-forandringer identifiserte positiv troponin T eller CRP > 3mg/L alle med hjerteinfarkt. Kun 1 av 46 pasienter med negativ troponin T og hsCRP < 3 mg/L utviklet hjerteinfarkt. hsCRP ble målt forhøyet (> 3 mg/L) i 53 av de 102 pasientene. Insidensen av hjerteinfarkt var høyere blant pasientene med forhøyet hsCRP; 24% versus 4%, $p < 0.0001$. Av de 15 pasientene som utviklet hjerteinfarkt i løpet av den 3 månedlige observasjonstiden hadde 13 hsCRP-verdier over 3 mg/L. Ved bruk av multivariat analyse fant undersøkerene troponin T ($p=0,02$) og hsCRP ($p=0,04$) som uavhengige variable assosierte med hjerteinfarkt. Troponin T hadde høyest spesifisitet (92 %) mens hsCRP høyest sensitivitet (87 %). Forfatterne hevder at serumverdier av troponin T og hsCRP har en signifikant høyere prognostisk nøyaktighet enn symptomer og EKG.

3.2 CRP -ikke signifikant markør for korttidsprognosen

4. Oltrona et al. "*C-reactive protein elevation and early outcome in patients with unstable angina pectoris*" (Am J Cardiol) [28].

Artikkelen fra 1997 undersøker den prognostiske verdien av CRP under sykehusoppholdet hos pasienter med ustabil angina. Artikkelen refererer til Liuzzo et al. [25] som da nylig hadde publisert at CRP økning under hospitalisering av selekterte pasienter med ustabil angina var assosiert med dårligere prognose. Forfatterne vil teste denne hypotesen med utgangspunkt i et større pasientmateriale.

I denne studien blir CRP målt hos 140 pasienter med diagnosen ustabil angina (191 pasienter var inkludert fra begynnelsen av, men 51 ble ekskludert grunnet usikkerhet omkring diagnosen). Av de 140 hadde 39 (28 %) CRP-verdier over 10 mg/L. Ni (23,1 %) av disse hadde koronare utfall under sykehusoppholdet, mens 30 (76,9 %) ikke hadde det. Sannsynligheten for utvikling av koronare utfall viste ingen forskjell mellom pasienter med og uten CRP-verdier over 10 mg/L. Studien kommer frem til at sannsynligheten for utvikling av koronare hendelser under oppholdet *ikke* er forskjellig mellom pasienter med og uten forhøyede nivåer av CRP, og fremhever

betydningen av EKG-forandringer, anamnesen og koronar angiografi som fortsatt viktigst i vurderingen av prognosen hos pasienter med ustabil angina.

3.3 hsCRP som markør for langtidsprognosen

3. Lindahl et al. *"Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease"* (N Engl J Med) [27].

Studien, publisert i 2000, undersøker den langtidsprognostiske verdien CRP. Den er en del av FRISC studien og tar for seg 917 pasienter med ACS uten ST –elevation. CRP cut-off verdien ble satt til 10 mg/L og pasientene ble delt i tre grupper avhengig av om CRP –verdien var <2 mg/L, mellom 2 og 10 mg/L eller >10 mg/L. Av de 917 pasientene hadde 314 CRP –verdi < 2 mg/L, 294 mellom 2 og 10 mg/L og 309 > 10 mg /L. Hundre og tjuefire døde, hvorav 92 (74 % av de døde) døde som følge av koronare hendelser. Blant de 92 tilhørte 5,7 % gruppen med CRP < 2 mg/L, 7,8 % gruppen med CRP mellom 2 og 10 mg/L og 16,5 % gruppen med CRP >10 mg/L. Medianen CRP -nivå blant pasienter som døde av kardiale årsaker under oppfølgingstiden var signifikant høyere enn blant de som overlevde (13 versus 5 mg/L, $p < 0,01$). I gruppene med CRP –nivå < 10 mg/L, ble det ikke funnet noen slik signifikans, men mortaliteten i disse gruppene var allikevel høyere enn hos de uten. Forfatterne graderer CRP som uavhengig risikofaktor hos pasienter med ACS, og mener den har egenskaper som gir den supplerende verdi til andre kliniske risikofaktorer.

6. Tommasi et al: *"C-reactive protein as a marker for cardiac ischemic events in the year after a first, uncomplicated myocardial infarction* (Am J Cardiol) [30].

Dette er en studie som tar for seg betydningen av CRP i vurdering av prognosen det første året etter hjerteinfarkt. Studien følger 64 pasienter med diagnosen hjerteinfarkt med ukomplisert forløp under sykehusoppholdet, fravær av iskemi ved arbeids EKG og ejsjonsfraksjon over 50 %, over en periode på 13 +/- 4 måneder. Populasjonen

ble stratifisert i kvartiler med bakgrunn i CRP –nivå; <4,5, 4,5 til 9,3, 9,3 til 25,5 og >25,5 mg/L.

Pasienter som hadde koronare utfall i oppfølgingstiden hadde signifikant høyere CRP –verdier ved innleggelsen enn pasienter som ikke hadde koronare utfall, 36,1 +/- 28,3 versus 14,8 +/-20,7 mg/L, $p < 0.001$. I kvartilene var sannsynligheten for kombinert –endepunkt (kardial dødsårsak, ustabil angina og residiv av hjerteinfarkt) henholdsvis 6%, 12%, 31% og 56%. Således viser stratifiseringen av pasientene i kvartiler av CRP økt sannsynlighet for koronare hendelser hos pasienter med økt CRP nivå.

Artikkelen konkluderer med at økte CRP nivåer er assosiert med en dårligere prognose blant pasienter som gjennomgår førstegangs ukomplisert hjerteinfarkt med normal venstre ventrikkelfunksjon. Altså har serumverdier av CRP, i følge forfatterne, prognostisk verdi også når andre risikofaktorer er fraværende. Ved bruk av Cox regresjonsanalyse finner forfatterne at ved CRP verdier over 25,5 mg/L representerer CRP en uavhengig markør for risiko for det kombinerte endepunkt.

4. Diskusjon

Den aktuelle oppgaven er basert på gjennomgang av litteratur -en litteraturstudie. Med dagens kunnskapseksplosjon, til tross for etter hvert meget gode søkeverktøy, representerer et litteraturstudium en betydelig utfordring. For å vurdere om denne oppgaven kan gi svar på min problemstilling: ”*High-sensitivity CRP som prognostisk markør ved akutt koronar syndrom- et hjelpemiddel til risikostratifisering*” må det vurderes om de rette studiene ble funnet, om studienes metoder og resultater var rimelige, og hva resultatene egentlig betyr.

Valg av litteratur

Litteraturvalg og innsamling ble basert på bruk av PubMed og Medline. Det er en svakhet at jeg ikke benyttet flere databaser (eks. EMBASE). Jeg avgrenset søkene til tidsrommet januar 1991 til august 2006. Det er mulig at jeg burde ha gått lengre tilbake i tid. Selv om jeg brukte en rekke søkeord og flere kombinasjoner av søkeord er det ikke usannsynlig at bruk av flere alternative søkeord kunne gitt flere aktuelle treff. Jeg avgrenset også søkene til artikler på engelsk. Det er mulig at jeg ved det kan ha oversett artikler. Primært vurderte jeg artiklene på basis av tittel og abstrakt, for å få antallet artikler ned på et overkommelig nivå. Det er blitt klart for meg at å vurdere en artikkel på basis av tittel og abstrakt alene kan gi mangelfull innsikt. Jeg har ikke lett etter upubliserte artikler eller kongress referater

Videre vurdering av de primært utvalgte (16 stk) artiklene:

For å vurdere de primært utvalgte artiklene mer i detalj valgte jeg å følge ”the American Heart Association’s ILCOR evaluation process” (se appendix 1; ”Definitions of levels of evidence” og 2; ”Definitions of ratings of study design and methods”). Disse retningslinjer var viktige i å vurdere kvaliteten på de 16 artiklene.

Impact Factor (et mål for siteringsfrekvensen av en gjennomsnittsartikkel i et bestemt tidsskrift i et gitt år).

Studiene nr. 1 og 3 ble publisert i tidsskriftet "the New England Journal of Medicine", som har en impact factor på 44.016.

Studiene nr. 4, 5, 6 ble publisert i tidsskriftet "American Journal of Cardiology" med en impact factor på 3.059.

Studien nr. 2 er publisert i tidsskriftet "the American College of Cardiology" med en impact factor på 3.059. Når dette er sagt, er det viktig å være klar over at Impact Factor har for mange svakheter til at den alene kan godtgjøre som kvalitetsstempel. Det er likevel ikke tvil om at artikler, med så høy impact factor som for eksempel i New England Journal of Medicine, tillegges stor vekt.

En sammenlikning og vurdering av de 6 utvalgte artiklene:

Samtlige seks utvalgte artikler er prospektive kohortstudier. Kohortstudier er velegnete til å få svar på spørsmål om sykdomsårsaker og risiko i definerte populasjoner. Fordi kohortstudier har et tidsperspektiv gir de mulighet til å trekke slutninger om årsakssammenhenger [32]. De utvalgte kohortene avviker fra typiske kohorter ved at de tar utgangspunkt i pasienter med etablert sykdom og ikke i friske personer. Fordelen med de utvalgte kohortene er at de studerer en sykdom med høy insidens.

Ved vurderingen av de utvalgte kohortstudiene er det viktig å se nærmere på hvordan de er blitt utført, og om dette redegjøres for godt nok i publikasjonene. En kohortstudie inneholder tre hovedelementer [30]:

1. Valg av utvalg som skal studeres, fra en populasjon
2. Metoder for å fastslå eksponering
3. Registrering av endepunkt eller hendelse

1. Valg av utvalg som skal studeres, fra en populasjon (seleksjonsbias).

Pasientutvalget som studeres i alle de seks kohortene er sykehusinnlagte pasienter med ACS, Studiene utgår fra forskjellige sykehus. I alle studiene oppgis sykehus og tidsrommet for studien. I flere av arbeidene angies det ikke hvor stor andel de inkluderte pasienter med ACS utgjør av samtlige innlagte med ACS på de gitte tidspunktene (populasjonen), bortsett fra i to; studie 1. [25] og 5. [29] (jfr. Tabell 1). På den annen side fremgår det i alle seks studiene en beskrivelse av inklusjonskriterier og eksklusjonskriterier som er brukt i pasientutvalget. Dette er inngående redegjort for i alle og er også et forsøk på å få pasienter med et mest mulig identisk utgangspunkt med hensyn til klinisk tilstand og generell helse. To av studiene, nr. 2. [26] og 5. [29], bruker langt flere kriterier enn de øvrige, i forsøk på å utelukke konfunderende faktorer. Den inngående beskrivelsen av inklusjonskriteriene ser jeg som en styrke, idet disse to studiene klarere definerer den undersøkte populasjon som forfatterne generaliserer fra.

Kjønnsfordelingen blant pasientene i studiene viser at det er en klar overvekt av menn, og i studiene nr. 3. [27] og 4. [28] er det kun menn. Den mest ujevne fordelingen fant jeg i nr. 1. [25] med forholdet 9,3:1 (mann : kvinne), og den jevneste i nr. 2. [26] med forholdet 1,8:1. Dette kan reflektere at koronarsykdom er hyppigere hos menn, i den populasjon som pasientene er rekruttert fra (USA). Det kan også reflektere at menn med ACS generelt har vært mer i diagnostisk og terapeutisk fokus enn kvinner.

2. Metoder for å fastslå eksponering.

I de utvalgte kohortstudier vil CRP –konsentrasjonen i serum tilsvare eksponering. Fordi studiene tar for seg pasienter som har ulike CRP –verdier, vil den valgte CRP metodens sensitivitet og spesifisitet være sentral. Det vil derfor være viktig at forfatterne gir en klar beskrivelse av CRP-målemetoden som er brukt (dvs. variasjonskoeffisient, sensitivitet osv.).

Tre av studiene (nr. 1. 2. og 5.) angir å ha brukt målemetoder med høy sensitivitet, men de øvrige tre (nr. 3. 4. og 6.) har brukt metoder med lavere sensitivitet.

Alle tre (nr. 1. 2. og 5.) som har brukt høysensitivitetsmetode har brukt "Boehring NA Latex CRP" -en immunonefelometrisk metode, og oppgir metodens variasjonskoeffisient, nedre deteksjonsgrense, og referanseområde hos friske. De tre andre (nr. 3. 4. og 6.), som har brukt metoder med lavere sensitivitet, har også angitt analysemetoden, men ikke alle redegjort for variasjonskoeffisient. Alle disse tre oppgir å ha brukt den immunonefelometriske analysen med partikkelbundet anti-human CRP fra geit ("Beckman CRP -Beckman Instruments"). Men det er kun forfatterne av arbeid nr. 4. [28] som gir informasjon om denne testens egenskaper (eks. variasjonskoeffisient, nedre deteksjonsgrense) nærmere. Denne studien (nr. 4) går også lengre enn de to andre ved å undersøke om den brukte CRP metoden holder mål mht. til produsentens oppgitte referansegrenser for friske. Dette gjorde forfatterne ved å kontrollere CRP hos 33 friske blodgivere. Dette er en styrke ved dette arbeidet i forhold til de to andre (nr. 4. og 6).

Ingen av de 6 arbeidene har ved studiestart foretatt noen valg av cut-off verdi for CRP. Cut-off verdi er derimot blitt forsøkt anbefalt i tråd med studienes resultater. Samtlig av studiene, bortsett fra studie nr. 4 [28], har i oppfølgingsperioden vist signifikant høyere forekomst av senere kardiovaskulære hendelser hos akutt koronarpasientene med CRP høyere enn en viss gitt verdi (varierer fra studie til studie). Forfatterne har altså, med basis i de registrerte CRP verdiene og ved å se på de forhåndsdefinerte grupperinger av ACS og endepunkter, tillatt seg å konkludere med cut-off verdier som kan hjelpe ved risikostratifisering av pasienter med ACS.

3. Registrering av endepunkt eller hendelse

Registrering av endepunkt(er) er en vesentlig del av en studie, så en kan slutte koblingen mellom eksponering og virkning (resultat). Kohortstudier strekker seg alltid over en viss tid, og registrering av sykdomsepisoder er tid- og innsatskrevende. I løpet av oppfølgingstiden skal undersøkerne følge og holde rede på mange personer,

og registrere eventuelle kompliserende sykdommer som kan påvirke måleparametrene (CRP). Under oppfølgingsperioden kan dessuten pasienter falle ut av studien av forskjellige grunner ("drop-outs"). Det er også viktig å vite om psykososiale eller andre helsemessige forhold endres under oppfølgingen. Alt dette vil kunne influere utfallet av studien.

Kun én av de seks studiene (nr. 4.) ga opplysning om "drop-outs", på 51 pasienter. I de øvrige studiene (nr. 1, 2, 3, 5, og 6) har undersøkerne klart å følge samtlige innrekruterte pasienter. Redegjørelsen av denne oppfølgingen er mangelfull i alle studiene bortsett fra i nr. 3 og 6, som begge beskriver en tett poliklinisk oppfølging hver tredje måned. Nr. 6 er mest inngående, og nevner også hva som ble gjort av målinger o.a. ved oppfølgingskontrollene. I studiene nr. 1 og 2 er det henholdsvis kun 7-9 dagers og 14 dagers oppfølging, så her har nok problemet vært mindre.

Det er under oppfølgingen at også endepunktene ble registrert. Det fremgår klart i samtlige seks studier hva de valgte som endepunkter. Ikke i noen av de 6 studiene oppgir forfatteren hvorfor de valgte de respektive endepunktene. Formålet med studiene har vært å vurdere CRP's rolle som markør for uheldig prognose hos pasienter med akutt koronarsyndrom. I så måte synes jeg det har vært lite å utsette på undersøkernes valg av endepunkter.

I det foregående har jeg tatt for meg det generelle ved kohortstudier og vurdert mine utvalgte artikler i henhold til det. I det følgende vil jeg forsøke å sammenlikne studiene for å vurdere hvilken cut-off verdi som er mest trolig den optimale.

Sammenlikning av studiene innbyrdes.

To av de tre publikasjonene som påviser en signifikant betydning av hsCRP som korttidsprognostisk markør for dårligere prognose, nr. 1, 2 og 5, har en pasientpopulasjon som er rimelig stor med over 100 pasienter (nr. 2 og 5). Populasjonen i arbeidet nr. 1 er derimot bare 31, noe som reduserer

generaliserbarheten av resultatet. Denne studien blir testet indirekte ved studien av Oltrona et al. [28] som kommer frem til et motstridende resultat. Disse forfatterne (Oltrona et al), som undersøkte 191 pasienter, konkluderer med at hsCRP ikke har noen prediktiv verdi for dårligere prognose i den *tidlige* fasen etter akuttepisode med ustabil angina. Studiene har trekk som gjøre dem til dels sammenlignbare og til dels ikke. Begge studiene definerer et samme kombinert endepunkt; død, akutt hjerteinfarkt, behov for hurtig revaskularisering, men studie nr. 1 har også refraktær angina med. Studiene inkluderer pasientgruppen med alvorlig ustabil angina, men nr. 4 bruker ”Braunwald klassifisering, klasse IIB” i motsetning til nr. 1 som ikke angir bruk av noe bestemt klassifiseringssystem. Dette kan være en årsak til potensielt ikke-sammenlignbare subgrupper (populasjoner) og dermed forskjell i resultatene. Svakheter ved nr. 4 er blant annet drop-outs av 51 pasienter under forløpet av studien og bruk av måleinstrumenter med lav sensitivitet.

Rebuzzi et al. [29] fokuserer på pasienter med ustabil angina og studien konkluderer med hsCRP som uavhengig prognostisk markør for hjerteinfarkt. Denne studien bruker også ”Braunwald classification” og inkluderer pasienter med ustabil angina klasse IIB (”Braunwald classification”), men selekterer videre de med angivelig verre prognose (se III. Resultater) bedømt etter smertebildet, EKG-funn, troponin T og Holter monitorering. Dette gjør det noe vanskelig å sammenligne resultatene med nr. 1’s og 4’s. Videre begrenser denne studien seg til ett endepunkt; akutt hjerteinfarkt. Dette gjør det vanskeligere å sammenholde resultatene med studiene nr. 1 og 4, som opererer med et kombinert endepunkt og dets relasjon til hsCRP. Alle tre studiene, nr. 1, 4 og 5, ekskluderer pasienter med mindre alvorlige former av ustabil angina, som er kjent for å ha lavere risiko for videre koronare hendelser. Resultatene av disse tre undersøkelsene lar seg derfor ikke uten videre generalisere til å gjelde alle med diagnosen ustabil angina. Studien til Rebuzzi et al. [20] (nr. 5) begrenser generalisering ytterligere fordi forfatterne ekskluderer pasienter med bevist non-ST-elevasjonsinfarkt, de med sterkt svekket venstre ventrikkelfunksjon og de med alder

over 75 år. I studiens forsøk på å gjøre studiepopulasjonen mest mulig identisk med hensyn til konfunderende faktorer, mislykkes forfatterne delvis fordi de ikke utelukker alternative årsaker til forhøyede verdier av hsCRP, som revmatiske sykdommer, kronisk leversykdom osv. De har imidlertid vært flinke til å ta hensyn til faktorer som er assosiert med forverret prognose hos pasienter med ACS, som bla. diabetes, hypertensjon, røyking, mfl.

Morrow et al. [26] representerer en studie med adekvat populasjonsstørrelse, 437 pasienter. Den inkluderer pasienter med non-ST elevasjons ACS i tillegg til pasienter med ustabil angina. Dette medfører økt sensitivitet men samtidig lavere spesifisitet for studiens formål, når den således definerer et mer vidt pasientutvalg. Videre omfatter endepunktet kun død, uten videre differensiering. Således blir det vanskelig å vite om døden skyldes komplikasjon til indexepisoden med ACS, eller om pasientene døde av helt andre årsaker. Sannsynligheten for at døden er assosiert med ACS økes likevel ved at endepunktet er registrert innen 14 dager etter presentasjon av ACS (de alvorlige komplikasjonene opptrer hyppigst innen de to første ukene), men bare i liten grad. Studien får pluss for å ha brukt målemetoder med høy sensitivitet, og for å klart redegjøre for inklusjons –og eksklusjonskriteriene.

Studiene Lindahl et al. [27] og Tommasi et al. [30] konkluderer begge med at CRP har en signifikant verdi som *langtidsprognostisk* markør ved ACS. Med en pasientpopulasjon på 917 er nr. 3 [18] suverent den største undersøkelsen. Størrelsen gjør det mulig med Cox analyse for å minimere konfunderingseffekten, og beregningene kan gjøres mer solide. Studien deler verdier av CRP i tre intervaller (<2 mg/L, mellom 2 og 10 mg/L eller >10 mg/L) i stigende rekkefølge. Forfatterne undersøker mortaliteten for pasienter innen de tre intervallene. Det er allikevel dumt at den ikke bruker høysensitivt måleinstrument Videre er valg av endepunkt noe uheldig, da den kun er definert som død, uten nærmere spesifisering. Den uttrykker

dermed mortaliteten, uten å si noe om hvilken klinisk tilstand som utviklet seg først, etter indexepisoden med ACS. For problemstillingen min er dog mortalitetens assosiasjon til CRP likevel relevant. En rekke faktorer kan influere på nivåene av CRP og forårsake konfundering. Det er det ikke tatt høyde for i denne studien. Videre undersøkes ikke venstre ventrikkelfunksjonen i studien, noe som er av sentral betydning for mortalitet ved ACS og bør tas i betraktning før en konkluderer med CRPs prediktive rolle.

Tommasi et al. [30] undersøker CRP som prognostisk markør ved *hjerteinfarkt*. Pasientpopulasjonen er selektert til kun å omfatte de med ukomplisert infarkt (se III. Resultater), slik at de i utgangspunktet har god prognose. Dette gir resultatet av studien god spesifisitet med økt intern validitet, samt gir studien klinikerer en klar angivelse av målgruppen for CRP-måling i den kliniske setting. Studien har en oppfølgingstid på over et år, men beskriver en regelmessig og god oppfølging. Størrelsen på pasientpopulasjonen er liten, 64 pasienter.. Dette er nok en konsekvens av seleksjonen foretatt i studien, men har nok allikevel liten påvirkning på studiens eksterne validitet, da seleksjonen baseres på den kliniske diagnosen og ikke på helsefaktorer ved pasientene (dermed er pasientene inkludert i studien ikke så sterk grad selektert at de ikke er representative for ”hverdagspopulasjonen”). Studien bruker en noe høy cut-off verdi i forhold til de andre studiene gjennomgått i oppgaven, 25,5 mg/L, og bruker ikke høysensitiv CRP måling. Cox-analyse foretaes for å redusere virkningen av konfunderende faktorer.

4.1 Konklusjon

Ved bruk av litteratur søke- og evalueringsverktøy ble 6 prospektive kohort studier relevante for problemstillingen valgt ut. Evalueringsverktøyene ble deretter mer detaljert applisert på de 6 utvalgte artiklene. Gjennom dette ble de 6 artiklene evaluert og satt opp mot hverandre

Litteraturstudien (6 artikler) har synliggjort at identifikasjon av pasienter med ACS som løper en høy risiko for fremtidige koronare hendelser kan bedres betydelig ved bruk av hsCRP som markør for prognose.

Standardisering av CRP målemetodikk varierer og den optimale cut-off verdi for definisjon av høy hsCRP blant pasienter med ACS spriker i de 6 studiene. Det gjenstår således fortsatt å standardisere CRP målemetodikk og cut-off verdier.

Studien tilsier at stratifisering av ACS pasienter i lav – og høyrisiko grupper basert på godt standardisert hsCRP metodikk bør kunne danne grunnlaget for optimalisering og effektivisering av videre behandling og oppfølging.

5. Appendix 1

Box 1: Definitions of levels of evidence, according to the American Heart Association's ILCOR evaluation process

- 1 Randomized clinical trials or meta-analyses of multiple clinical trials with substantial treatment effects
- 2 Randomized clinical trials with smaller or less significant treatment effects
- 3 *Prospective* controlled, nonrandomized, cohort studies
- 4 *Historic* nonrandomized, cohort or case-control studies
- 5 Case series: patients compiled in serial fashion, lacking a control group
- 6 Animal studies or mechanical model studies
- 7 Extrapolations from existing data collected for other purposes, theoretical analyses
- 8 Rational conjecture (common sense); common practices that were accepted before evidence-based guidelines

Note: ILCOR = the International Liaison Committee on Resuscitation.

6. Appendix 2

Box 2: Definitions of ratings of study design and methods, according to the American Heart Association's ILCOR evaluation process

Excellent (*both* of the following) or **good** (*one* of):

- Design – highly appropriate sample or model; randomized; proper choice of controls
- Methods – outstanding accuracy, precision and data collection in its class of study

Fair – one of:

- Design – adequate design, but possibly biased
- Methods – adequate under the circumstances

Poor – one of:

- Design – small or clearly biased population or model
- Methods – weakly defensible in its class; limited data or measures

Unsatisfactory – one of:

- Design – anecdotal, no controls, off target end-points
- Methods – not defensible in its class; insufficient data or measures

Note: ILCOR = the International Liaison Committee on Resuscitation.

Kildeliste

1. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KAA, Wallentein LC, Hamm CW, McFadden E et al. Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Recommendations of the task force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000; 21: 1406-32.
2. The joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined - a consensus document of the joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000; 21: 1503-13.
3. Reikvam Å, Hagen TP. Markedly changed age distribution among patients hospitalized for acute myocardial infarction. *Scand Cardiovasc J* 2002; 36: 221-4.
4. Heeschen C, Hamm CW, Goldmann D, Deu A, Langenbrink L, White HD. Troponin concentrations for stratification of patients with acute coronary syndromes in relation to therapeutic efficacy of tirofiban. PRISM Study Investigators. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management. *Lancet* 1999; 354:1757-62.
5. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA et al. Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation; recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000; 21:1406-32.
6. Thelle DS. The natural history of coronary heart disease is changing -why? *Scand Cardiovasc J* 2001; 35: 4-6.
7. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G et al. The TIMI riskscore for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000; 284: 835-42.

8. 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.
9. Biasucci LM, Giubilato G, Graziani F, Piro M. CRP is or is not a reliable marker of ischaemic heart disease? *Lupus* 2005; 14: 752-755.
10. NIOSH Energy-Related Health Research Program. 30.07.2006; www.cdc.gov/niosh/2001-1330.html
11. Biasucci LM, Liuzzo G, Fantuzzi G, et al. Increasing levels of interleukin (IL)-1Ra and IL-6 during the first two days of hospitalization in unstable angina are associated with increased risk of in-hospital coronary events. *Circulation* 1999; 99: 2079-84.
12. Lindmark E, Diderholm E, Wallentin L, Siegbahn A. Relationship between interleukin 6 and mortality in patients with unstable coronary artery disease: effects of an early invasive or non-invasive strategy. *JAMA* 2001; 286:2107-13.
13. Zhang R, Brennan ML, Fu X, et al. Association of between myeloperoxidase levels and risk of coronary artery disease. *JAMA* 2001; 286: 2136-42.
14. Bayes-Genis A, Conover CA, Overgaard MT, et al. Pregnancy associated plasma protein A as a marker of acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001; 345: 1022-9.
15. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001; 345: 1014-21.

-
16. Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo RL *et al.* Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation* 1999; 9: 855-860
 17. Thompson SG, Kienast J, Pyke SD, Haverkate F, van de Loo JC. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. European concerted action on thrombosis and disabilities angina pectoris study group. *N Engl J Med* 1995; 332: 635-641.
 18. Stokke O. (red.): Klinisk biokjemi og fysiologi. 2. utg. ISBN: 82-417-1213-8. Oslo: Gyldendal akademisk, 2002.
 19. Clearfield M. B. C-reactive protein: a new risk assessment tool for cardiovascular disease. *JAOA* 2005; 105: 409-16
 20. Pearson TA, Mensah GA, Hong Y, Smith SC Jr. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice. *Circulation* 2004; 110: 543-44.
 21. Først Medisinsk Laboratorium. 26/7-06:
www.furst.no/index.php?id=infobrev/h261.html
 22. Roberts WL, Moulton L, Law TC, Farrow G, Cooper-Anderson M, Savory J, Rifai N. Evaluation of Nine Automated High-Sensitivity C-reactive Protein Methods: Implication for Clinical and Epidemiological Applications. Part 2. *Clinical Chemistry* 2001; 47:3: 418-423.
 23. Ledue TB, Weiner DL, Sipe JD, Poulin SE, Collins MF, Rifai N. Analytical evaluation of particle-enhanced immunonephelometric assays for C-reactive protein, serum amyloid A and mannose-binding protein in human serum. *Ann Clin Biochem* 1998; 35: 745-53
 24. Rifai N, Tracy RP, Ridker PM. Clinical efficacy of an automated high-sensitivity C-reactive protein assay. *Clin Chem* 1999; 45: 2136-41.

25. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR *et al.* The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994; 331: 417-424.
26. Morrow DA, Rifai N, Antman EM *et al.* C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin, T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1460-1465.
27. Lindahl B, Toss H, Sieghbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during instability in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000; 343: 1139-1147.
28. Oltrona L, Ardissino D, Merlini PA *et al.* C-reactive protein elevation and early outcome in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1997; 80: 1002-1006.
29. Rebuzzi AG, Quaranta G, Liuzzo G. Incremental prognostic value of serum levels of troponin T and C-reactive protein admission in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1998; 82: 715-719.
30. Tommasi S, Carluccio E, Bentivoglio M, Buccolieri M, Mariotti M, Politano M, Corea L. C-reactive Protein as a Marker for Cardiac Ischemic Events in the Year After a First, Uncomplicated Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 1999; 83:1595-1599.
31. *Circulation* 112: b1 appendix, W 277. 30/7-06;
<http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/CIRCULATIONAHA.105.170522/DC450>
32. Benestad HB, Laake P (red.). *Forskningsmetode i medisin og biofag*. ISBN 82-05-31115-3. Oslo: Gyldendal akademisk, 2004. s. 261-63.