

# CHAPTER 12

Samenvatting voor de leek

Van oudsher is bloedonderzoek een belangrijk hulpmiddel om hartspierschade vast te stellen. Dit berust op het feit, dat tot het hartweefsel behorende stoffen (ook wel 'cardiac markers' genoemd) in de bloedbaan terecht komen na het afsterven van hartspiercellen. In het algemeen is het zo, dat er een continu proces is van hartspiercellen, die delen en afsterven. Dit leidt ertoe, dat er constant cardiac markers aanwezig zijn in het bloed. Schade aan de hartspier leidt tot een verhoging van de concentratie van cardiac markers in het bloed, omdat door de schade een verhoogd aantal hartcellen afsterft. Na verloop van tijd verdwijnt deze verhoogde hoeveelheid cardiac markers weer uit de bloedbaan, doordat deze stoffen verder worden afgebroken, worden opgenomen in de lever of het lichaam verlaten via de nieren door middel van uitscheiding in de urine.

Verhoogde schade aan de hartspier kan het gevolg zijn van meerdere oorzaken. De belangrijkste oorzaak is hartspierschade, die ontstaat door vernauwingen in de kransslagaderen. Dit kan tot gevolg hebben, dat er te weinig zuurstof aan de hartspier wordt aangeboden (dit noemen we 'ischemie'). Bij een totale afsluiting van één van de kransslagaderen sterft er hartspierweefsel af en is er sprake van een hartinfarct. Deze vorm van hartspierschade is een veel voorkomende aandoening in de westerse wereld en is een belangrijke doodsoorzaak. In de loop van de vorige eeuw zijn de inzichten en de behandeling duidelijk verbeterd. Het is van groot belang gebleken, dat de ziekte in een vroeg stadium wordt herkend, zodat zo snel mogelijk een juiste behandeling kan worden ingesteld. Hartspierschade kan ook optreden tengevolge van een stomp letsel (bijv. een verkeersongeval of een val van een hoogte) of tengevolge van een scherp letsel, zoals bij operaties aan het hart. Tevens kan hartspierschade veroorzaakt worden door sommige behandelingen met medicijnen ter bestrijding van kwaadaardige ziekten.

Een veel gebruikte cardiac marker voor het vaststellen van hartschade is het enzym Creatine Kinase (CK) en dan met name het iso-enzym CKMB. Dit iso-enzym komt niet alleen in hartweefsel voor maar ook in andere weefsels zoals skeletspierweefsel. De concentratie van CKMB in hartspierweefsel is echter veel hoger dan in skeletspierweefsel. Het CKMB iso-enzym is in de loop van de tijd alom geaccepteerd als "gouden standaard" voor het aantonen van hartschade in bloed. Andere stoffen, die gebruikt kunnen worden voor het aantonen van hartschade in bloed, zijn de enzymen lactaat dehydrogenase (LD) en aspartaat amino transferase (ASAT). Het nadeel van al deze stoffen is echter, dat ze niet hartspecifiek zijn. Ze komen namelijk ook in andere weefsels voor zoals met name in het al eerder genoemde skeletspierweefsel.

Tot voor kort was het niet mogelijk om stoffen in bloed te bepalen, die specifiek voor hartschade zijn. Een aantal jaren geleden (begin jaren 90) verschenen de eerste resultaten van studies waaruit bleek, dat het mogelijk was geworden om een stof in het bloed te bepalen, die wel specifiek is voor hartschade: het hart-specifieke troponine T. Kort daarna werd hetzelfde gerapporteerd over hart troponine I. Troponine I en troponine T zijn stoffen, die behoren tot het troponine complex. Dit complex komt alleen in de dunne filamenten van de dwars gestreepte spier voor. Het troponine complex bestaat uit troponine C, troponine I en troponine T en speelt een rol bij het samentrekken en het ontspannen van de spier. Hoewel dit troponine complex zowel in hart- als in skeletspierweefsel voorkomt, is het toch mogelijk onderscheid te maken tussen de hart- en skeletspier vormen van troponine I en troponine T. De verklaring hiervoor is, dat de samenstellingen van de hart troponine I en hart troponine T moleculen verschillend zijn van die van de skeletspier troponine I en troponine T moleculen. In tegenstelling tot de samenstelling van de hart en skeletspier troponine I en troponine T moleculen, is de samenstelling van het hartspier troponine C molecule

exact gelijk aan dat van het skeletspier troponine C molecule. Daarom speelt troponine C geen rol van betekenis in de specifieke herkenning van hartspierschade.

Het doel van de in dit proefschrift beschreven onderzoeken is het vergelijken van de toepasbaarheid van 'standaard' cardiac markers t.o.v. de 'nieuwere' cardiac markers voor het vaststellen van hartschade met verschillende oorzaken. De volgende oorzaken van hartschade worden in de verschillende hoofdstukken besproken: ischemie van het hart, hartschade na stomp letsel, hartschade na grote (niet hart-) operaties, hartschade na hartoperatie en hartschade gerelateerd aan kwaadaardige ziekten.

In **hoofdstuk 1** wordt aangegeven aan welke voorwaarden een cardiac marker moet voldoen om ideaal te zijn. Vervolgens worden de moleculaire bouw en eigenschappen en de meetmethodieken van de meest gebruikte cardiac markers beschreven. Het betreft met name de cardiac markers creatine kinase, lactaat dehydrogenase, myoglobine en de troponines.

In **hoofdstuk 2** worden de resultaten weergegeven van een studie, die als doel heeft te onderzoeken of de cardiac markers hart troponine I, hart troponine T, myoglobine en hydroxyboterzuur dehydrogenase (HBD) homogeen verdeeld zijn over het hart en daarnaast vaststelt, wat de inter-individuele variatie van deze markers is. De markers blijken niet homogeen verdeeld te zijn over het hart. De concentratie van alle onderzochte markers is hoger in de ventrikels (de 'hartkamers') dan in de atria (de 'boezems') uitgedrukt in zowel per gram weefsel als per gram weefsel-eiwit. Hieruit volgt, dat de serum concentratie van een marker afhangt van de plaats in het hart, waar de schade heeft plaats gevonden. Daarnaast is er inter-individueel een veelvoud in concentraties van de markers in het hartweefsel gevonden. Dit betekent dus, dat een hogere concentratie in bloed niet per definitie ook een grotere hoeveelheid weefselschade inhoudt.

In **hoofdstuk 3** wordt met behulp van immuun-histochemische meetmethoden bestudeerd hoe snel hartweefselschade aan te tonen is na een infarct m.b.v. hart troponine I- en hart troponine T-weefselkleuringen. Tevens is onderzocht in hoeverre de hart troponine I en hart troponine T specifieke markers voor het hart zijn. Voor deze studie zijn hartweefsels verkregen van patiënten, die met verschillende intervallen zijn overleden aan een acuut myocard infarct. Uit de studie is gebleken, dat het minimaal 24 uur duurt, voordat infarcerings gebieden in het hart aangetoond kunnen worden. Ter vaststelling van de weefselspecificiteit zijn hart troponine I en hart troponine T weefselkleuringen toegepast op zowel hart- als ander spierweefsel. Uit de resultaten van dit onderzoek blijkt, dat hart troponine I en hart troponine T alleen aan te kleuren zijn in hart spierweefsel en niet in ander spierweefsel.

In de **hoofdstukken 4 en 5** worden verschillende cardiac markers getest in een onderzoek, dat tot doel heeft om vast te stellen welke markers als eerste verhoogde waarden in bloed te zien geven na een acuut myocard infarct. Hart troponine I en hart troponine T zijn niet de eerste markers, die verhoogde waarden in het bloed te zien geven na hartschade. Een verhoogde CKMB2/CKMB1 isovormen ratio en een verhoogde myo-globine concentratie in bloed zijn als eerste verhoogd na hartschade. CKMB2 is het volledig in tact zijnde enzym CKMB (de zogenaamde 'weefselvorm'). CKMB1 (de zogenaamde 'serumvorm') verschilt van CKMB2, doordat het eindstandige aminozuur lysine afgesplitst is van het CKMB2 molecule. CKMB1 is het produkt na de eerste stap van het afbraakproces van het iso-enzym CKMB. Analog hieraan is het CKMM3 (de 'weefselvorm') hetzelfde als het volledig in tact zijnde iso-enzym CKMM molecule. Het CKMM1 (de 'serumvorm') is het restant van het iso-enzym CKMM, nadat van beide subeenheden, waaruit het iso-enzym CKMM is opgebouwd, het eindstandige aminozuur lysine is afgesplitst. Verder blijkt uit

deze studie, dat de CKMB2/CKMB1- en de CKMM3/CKMM1-isovormen ratio's de enige markers zijn, die met één bloedafname en één analyse een betrouwbare indicatie kunnen geven in de tijd, die verstreken is tussen het moment van hartschade en het moment van bloedafname.

In **hoofdstuk 6** worden twee nieuwe apparaten uitgetest, die ontwikkeld zijn om als bepalingsmethodiek te dienen buiten het centrale laboratorium in de nabijheid van de patiënt zoals bijvoorbeeld 'aan het bed' van de patiënt. We spreken dan van 'point of care' (POC) of 'near patient testing' analyse. Het bijzondere van deze apparatuur is, dat zij gemaakt zijn met de optie, dat ook personeel zonder analytische opleiding in staat moet zijn om op betrouwbare wijze analyses uit te voeren. Bovendien moet de kwaliteit van de resultaten van deze apparatuur vergelijkbaar zijn met de resultaten van de apparatuur, die binnen het centrale laboratorium gebruikt wordt voor het bepalen van dezelfde cardiac markers. De beide POC-apparaten (met name de Stratus Cardiac Status<sup>TM</sup> en de Triage Cardiac Panel<sup>TM</sup>) kunnen de concentraties van hart troponine I, CKMB-massa en myoglobine in bloed meten. De CKMB-massa en myoglobine blijken een goede tot redelijk goede correlatie te zien te geven. De correlatie is minder goed voor hart troponine I. Dit laatste heeft te maken met het gebrek aan overeenstemming tussen de verschillende leveranciers van het troponine I reagens. Het betreft zowel het antilichaam, dat gebruikt wordt voor de herkenning van hart troponine I in bloed tijdens de bepaling als het gebrek aan uniforme standaarden, waarmee de bepaling geïjkt moet worden. Momenteel is er een internationale werkgroep geïnstalleerd om aanbevelingen te doen voor de standaardisering van de hart troponine I bepaling. Dit probleem ligt anders voor de bepaling van hart troponine T. Deze bepaling is namelijk voorzien van een patent, waardoor er maar één leverancier op de markt is, die reagens voor deze bepaling levert. Na de testfase is de Stratus CS geïnstalleerd als POC-analyser op de afdeling Hartbewaking in het AZG. De testen zijn uitgevoerd door verpleegkundigen van deze afdeling. De geproduceerde resultaten bleken betrouwbaar, omdat zij bij vergelijking overeen bleken te komen met de resultaten, die bepaald waren in het centraal laboratorium. Op grond van deze bevindingen lijkt het verantwoord, dat niet-analytisch geschoold personeel de cardiac marker testen uitvoert. Tevens is gebleken, dat het resultaat van de hart troponine I bepaling beter dan het resultaat van de CKMB bepaling overeen komt met de klinische toestand van de patiënt.

In **hoofdstuk 7** wordt een studie beschreven, die uitgevoerd is bij patiënten, die een stomp letsel hadden opgelopen als gevolg van een ongeval. De belangrijkste oorzaken van dit soort ongevallen waren een verkeersongeval en een val van hoogte. De patiënten werden onderverdeeld in twee categorieën. De eerste categorie bestond uit 51 patiënten, die een ongeval hadden doorgemaakt zonder borstletsel. Bij deze patiënten waren geen aanwijzingen, dat ze hartschade hadden opgelopen. De tweede categorie bestond uit 38 patiënten, die als gevolg van het ongeval ook borstletsel (en mogelijk hartschade) hadden ondergaan. Uit de onderhavige studie blijkt, dat de jarenlang als "gouden standaard" gebruikte CKMB bepaling in ongeveer de helft van de patiënten uit de eerste categorie verhoogde waarden te zien geeft, terwijl er geen (klinische) reden is om aan te nemen, dat deze patiënten hartletsel hebben opgelopen. Deze bevindingen gelden niet voor de hart troponine I en de hart troponine T bepaling. Voor deze beide laatste parameters geldt, dat bij de patiënten, waar geen verdenking is op hart-letsel, de concentraties in bloed ook niet verhoogd zijn. De conclusie is daarom, dat de 'nieuwe' cardiac markers hart troponine I en hart troponine T betrouwbaarder zijn voor het diagnosticeren van hartschade na stomp letsel dan de van oudsher in gebruik zijnde cardiac marker CKMB. Een tweede conclusie is, dat, indien een patiënt hartletsel

tijdens het ongeval oploopt, het een aantal uren kan duren, voordat de hart troponine I of de hart troponine T concentratie in bloed verhoogd is.

In **hoofdstuk 8** worden de resultaten weergegeven van een studie, die tot doel had om de conventionele diagnostische hulpmiddelen voor het aantonen van hartschade, zoals de CKMB bepaling en ECG veranderingen, te vergelijken met de nieuwe cardiac markers hart troponine I en hart troponine T bij patiënten, die grote niet-cardiale chirurgie hebben ondergaan. Het betreft o.a. grote buikoperaties, vaatoperaties en operaties om kwaadaardige gezwellen te verwijderen. Uit de resultaten blijkt, dat, wanneer een verhoogde CKMB waarde als criterium wordt gebruikt, bij ongeveer de helft van de 60 geïncludeerde patiënten er geconcludeerd zou worden, dat er sprake zou zijn van hartspier-schade. Slechts bij 4 van de 60 patiënten zijn de hart troponine T resultaten verhoogd en bij 5 patiënten de hart troponine I concentratie. Dit komt veel beter overeen met de 2 patiënten, waarbij de definitieve diagnose acuut myocard infarct is gesteld. Uit deze studie is geconcludeerd, dat het bepalen van de hart troponine I of hart troponine T concentratie in bloed betrouwbaarder informatie levert dan het gebruik van de conventionele markers.

In **hoofdstuk 9** worden het verschijn- en verdwijn patroon beschreven van cardiac markers in bloed van patiënten, die verschillende vormen van hartchirurgie hebben ondergaan. Geen van de geïncludeerde patiënten heeft na de operatie complicaties gekregen. Het betreft patiënten, die een coronaire bypass operatie ondergaan, waarbij bij een groep van 36 patiënten tijdens de operatie de hart-long machine wordt gebruikt en een tweede groep van 23 patiënten, waarbij geen gebruik wordt gemaakt van de hart-long machine. Bij de eerste groep patiënten worden na de operatie in vergelijking met de tweede groep patiënten veel hogere hart troponine I en hart troponine T concentraties in bloed vastgesteld. De hoogste concentraties worden gemeten in de periode 6-8 uur na de start van de operatie. De waarden van de tweede groep patiënten vertonen nauwelijks een stijging ten opzichte van de uitgangswaarden, die worden bepaald bij de start van de operatie. Naast de patiënten met coronaire bypass operatie worden ook patiënten gevolgd, die een aorta- of een mitralis klep vervanging moeten ondergaan. De hart troponine I en hart troponine T concentraties in bloed van deze patiënten vertonen een patroon, dat vergelijkbaar is met die van de patiënten die een coronaire bypass operatie met gebruik van de hart-long machine ondergaan. Overigens met dien verstande, dat de hoogst gemeten concentraties ongeveer een factor twee hoger zijn. Op grond van deze resultaten is geconcludeerd, dat de concentraties van cardiac markers in bloed van patiënten na hartchirurgie afhankelijk zijn van de soort operatie, de omstandigheden tijdens de operatie en het tijdstip van bloedafname na de operatie.

In **hoofdstuk 10** worden de resultaten van twee studies weergegeven van patiënten, die mogelijk hartschade hebben opgelopen naar aanleiding van therapie, die is ingesteld ter behandeling van een kwaadaardige ziekte. De eerste studie betreft patiënten, waarbij de diagnose kwaadaardig mesotheloom is vastgesteld. Bij deze patiënten is de rechterlong verwijderd en aansluitend tijdens de operatie zijn zij intra-thoracaal nabestraald. De vraagstelling hierbij is of deze nabestraling ook hartschade tot gevolg heeft. De van oudsher gebruikte marker CKMB vertoont bij alle patiënten verhoogde waarden. De concentraties in bloed van hart troponine I en hart troponine T vertonen nauwelijks verschillen t.o.v. de uitgangswaarden, die bepaald zijn voor de start van de bestraling. Dit komt goed overeen met andere onderzoeken, waarvan de resultaten erop duiden, dat er geen aantoonbare hartschade is vast te stellen bij deze patiënten. Uit deze studie is de conclusie getrokken, dat de nieuwe cardiac markers betrouwbaarder zijn voor het vaststellen van hartschade bij deze categorie patiënten dan de al langer in gebruik zijnde cardiac markers. De tweede studie in

hoofdstuk 10 betreft patiënten, waarbij de diagnose carcinoïd syndroom is gesteld. Uit ervaring is bekend, dat een deel van de patiënten, die aan deze ziekte lijdt, hartfalen ontwikkelt. Bij geen van de onderzochte patiënten zijn verhoogde hart troponine I, hart troponine T of CKMB waarden in bloed gevonden. Hoewel bij een aantal patiënten hartfalen is vastgesteld, kan dus met behulp van de verschillende cardiac markers geen hartschade worden aangetoond. Mogelijkerwijs kan dit verklaard worden, doordat de snelheid van weefselverval zo laag is, dat deze niet aangetoond kan worden via het bepalen van een toename van cardiac marker concentraties in bloed.

In **hoofdstuk 11** wordt een overzicht gegeven van de diagnostische mogelijkheden van de cardiac markers op dit moment en van de te verwachten toekomstige mogelijkheden. Momenteel is duidelijk, dat de cardiac markers hart troponine I en hart troponine T onmisbaar geworden zijn voor het aantonen van hartschade met behulp van bloedonderzoek. Het jarenlang gebruikte CKMB is met de introductie van deze nieuwe markers eigenlijk overbodig geworden. Een zeer veel belovende toepassing van de nieuwe cardiac markers is die bij patiënten met pijn op de borst, waarbij (nog) geen acuut myocard infarct kan worden vastgesteld. Uit onderzoek is namelijk gebleken, dat de kans, dat zij een acuut myocard infarct kunnen krijgen binnen ongeveer een maand na het doormaken van de klachten groter is naarmate de hart troponine I of hart troponine T concentraties in bloed hoger zijn. Toekomstig onderzoek zal moeten uitwijzen op welke manier deze patiënten het best behandeld kunnen worden, opdat zij geen acuut myocard infarct zullen gaan doormaken.

Ten slotte kan als conclusie getrokken worden, dat de criteria van de ideale cardiac marker het meest benaderd worden door de hart troponine I en de hart troponine T. Met de invoering van deze cardiac markers in de reguliere patiëntenzorg is de jaren-lang gebruikte CKMB bepaling overbodig geworden. Om verwarring te voorkomen en onnodige kosten tegen te gaan dient deze bepaling dan ook uit het pakket van alledaagse aanvragen verwijderd te worden.

