

Præcisionskardiologi

Amalie Dahl Haue^{1,2}, Christoffer Rasmus Vissing^{1,2}, Jacob Tfelt-Hansen^{1,3}, Søren Brunak², Henning Bundgaard¹ & Peter E. Weeke¹

Idealet om præcise diagnoser som antrit til optimal behandling er sjældent en klinisk realitet. Det skyldes sandsynligvis både epistemiske og økonomiske begrænsninger. Trods en omfattende litteratur med talrige, imponerende randomiserede kontrollerede forsøg (RCT'er) – med forbedret overlevelse som det ultimative endepunkt – lever næsten en halv mio. danskere med en diagnosticeret, oftest kronisk, kardiovaskulær sygdom. Herudover er hjertesygdomme årsag til næsten hvert tredje dødsfald og hvert femte tilfælde af pludselig, uventet død [1].

Pga. generationers forskningsmæssige indsats synes vi at tangere en ellers uudtømmelig evidensbaseret kilde, og mange RCT'er udføres med en forventning om at finde gunstige, omend beskedne effekter. Som konsekvens ledsages jagten på statistisk signifikans ofte af enorme studiepopulationer uden nødvendigvis at bringe bedre mekanistisk sygdomsindsigt; og påviste behandlingseffekter fordrer typisk høje *numbers needed to treat*. Imidlertid er systembiologisk kortlægning, kliniske kompetencer og de mønstre, som et digitalt sundhedssystem potentielt blotlægger, forbundet med et utal af translationelle muligheder for at avancere moderne medicin [2].

SYMPTOM OG SYGDOM

Internationale guidelines og regionale instrukser håndterer – med få undtagelser – koronarsygdom som ét fænomen. Imidlertid provokerer videnskabelig dissektion klassiske sygdomsklassifikationer, der typisk har et anatomisk eller symptomatisk udgangspunkt [3]. Hjertesvigt – som sygdom såvel som symptom på sygdom – eksemplificerer, at ætiologien er afgørende for behandlingsindikationen. I et nyere dansk studium udfordrede man netop en konsekvens af den – ofte praktiske – tilnærmelse ved at undersøge, om patienter med non-iskæmisk hjertesvigt skal behandles ligesom patienter med iskæmisk betinget hjertesvigt. Studiet, hvor man havde inkluderet over 1.000 patienter, præsenterede evidens for, at forbedret overlevelse efter profylaktisk implanterbar kardioverterdefibrillator (ICD)-implantation er betinget af en iskæmisk ætiologi. Dels understreger konklusionen, at den tilgrundliggende årsag end ikke i velkarakteriserede patientpopulationer er trivial for valg af behandling, og dels statuerer studiet i sig selv et eksempel på værdien af eksperimentelt klinisk arbejde [4].

Genetiske og cellulære fund belyser også vigtigheden af diagnostisk præcision. I ca. 100 områder i det humane genom er der identificeret *single nucleotide polymorphisms* (SNPs), som enkeltvis korrelerer med en – ofte – let øget risiko for udvikling af koronarsygdom. Samlet udgør disse varianter en betydelig risiko for sygdomsudvikling, der er uafhængig af andre risikofaktorer. Tillige kan genetisk kortlægning afsløre et udsnit af de molekulære mekanismer, der fører til manifest aterosklerose [5]. F.eks. har man ved massespektrometrisk kvantificering af proteinerne i humane koronar- og aortabiopsier afsløret, at proteiner udtrykt i mitokondrier er reduceret i de tidlige stadier af aterosklerose. Potentielt kan en sådan viden omsættes til klinisk brug med mere målrettet terapi og tidligere intervention, end traditionel symptomatologi og udredning muliggør [6, 7].

GENETISK RISIKO OG RISIKO FOR SYGDOM

Studier af arvelige strukturelle hjertesygdomme samt ionkanalsygdomme viser også patologiens komplekse natur. Et klassisk eksempel er kardiomyopati, hvoraf de tre hyppigste er hypertrofisk (HCM), dilateret (DCM) og arytmogon højre ventrikulær kardiomyopati (ARVC). Lidelserne debuterer typisk med hjertebanken, åndenød, besvimelser og i de værste tilfælde pludselig, uventet død. Diagnosen stilles ud fra de kliniske tegn samt billeddiagnostiske fund og understøttes i nogle tilfælde af genetisk analyse. I over 40 gener er der påvist mutationer, der er associeret med kardiomyopati; bl.a. kodende for komponenter i sarkomeret, celleskelettet, mitokondrier og kernemembranen [8].

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Det overordnede mål med præcisionskardiologi er fortsat udvikling af bedre behandling, terapi og prognose – bl.a. ved dissektion af mønstre i enorme kliniske, genetiske og molekulære datasæt samt nationale registre.
- ▶ Med udgangspunkt i forbedret forståelse af underliggende genetiske og molekulære mekanismer samt koblingen til kliniske fænotyper faciliterer

præcisionskardiologi mere sikker identifikation af patienter med forhøjet sygdomsrisiko og patienter med risiko for alvorlig sygdomsprogression.

- ▶ Translationel præcisionskardiologi, herunder udvikling og klinisk implementering, skal forudgås af en kollektiv videnskabelig indsats, etisk opmærksomhed, organisatorisk optimering og politisk prioritering.

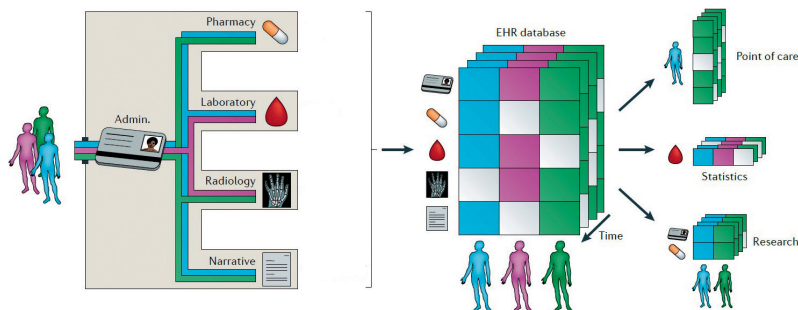
STATUSARTIKEL

- 1) Hjertemedicinsk Klinik, Hjertecentret, Rigshospitalet
- 2) Novo Nordisk Foundation Center for Protein Research, Københavns Universitet
- 3) Retsmedicinsk Institut, Københavns Universitet

Ugeskr Læger
2018;180:V07180484

 FIGUR 1

Data fra elektroniske patientjournaler som platform for præcisionsmedicin, som kan give et overblik over naturforløbet (*Time*). Elektroniske patientjournaler er illustreret som en samling information om helbredsstatus (*Point of care*) i et format, der kan læses af en computer (*Admin.*). En kontakt med sundhedsvæsenet genererer forskellige typer af patientrelaterede data, herunder data om den enkelte patient indeholdende anamnese (*Narrative*), medicinstatus (*Pharmacy*) samt biokemiske (*Laboratory*), billeddiagnostiske (*Radiology*) og genetiske data. Patientrelaterede data arkiveres via elektroniske patientjournaler i en database (*EHR database*) og er tilgængelige i forskellige formater, hvor man kan søge svar på spørgsmål fra mange typer brugere. Eksempler herpå er klinikere, der i det daglige tilgår elektroniske patientjournaler, og forskere (*Research*), der kan tilgå databaser (*Statistics*) med henblik på videnskabelig bearbejdning. (Figuren er gengivet med tilladelse fra [27]).



I naturforløbet af DCM korrelerer mutationer i *LMNA*, *PLN* og *RBM20* med høj penetrans og alvorlige forløb, herunder øget risiko for udvikling af terminalt hjertesvigt med behov for hjertetransplantation og risiko for pludselig hjertedød [9]. Omvendt har patienter med mutationer i *TTN* en gunstigere prognose og erfaringsmæssigt et godt respons på hjertesvigtsbehandling. Generelt giver kendskab til genotypen ved de monogenetiske sygdomme for nuværende dog minimal viden om prognosen, og selv blandt slægtninge i familier med en velkarakteriseret mutation varierer penetransen og ekspressiviteten betydeligt [10]. Genetisk kortlægning af Brugadas syndrom, der er en monogen ionkanalsygdom, eksemplificerer komplekse kausale netværk mellem genetik, molekyler og mekanismer. Der er nemlig i andre gener end *SCN5A* fundet adskillige mutationer, som afficerer den kliniske fænotype, herunder sværhedsgrad og risiko for pludselig hjertedød [11]. Tilsvarende kan mutationer i *SCN5A* medføre flere sygdomme, herunder langt QT-syndrom (LQTS), vuggedød og DCM, hvilket øger kompleksiteten af forståelsen af mutationer i genet [12].

Behandlingen af arvelige hjertesygdomme kan bestå i medicinske og invasive interventioner. I behandlingen af patienter med HCM indgår medicinsk titrering, septal alkoholablation og eventuel implantation af en profylaktisk ICD-enhed. Baseret på en række kliniske parametre, herunder køn, alder og ekkokardiografiske fund, vurderes femårsrisikoen for pludselig hjertedød. Hvis risikoen er over 6%, tilbydes der almindeligvis profylaktisk ICD-implantation. En præcisions-

medicinsk ambition er – med den naturlige varians, kovarians og kompensation som model – at introducere nogle mere sensitive mål med henblik på præcis risikostratificering og reduktion i *number needed to treat* [13].

Sammenhængen mellem forhøjet kolesterolniveau i plasma og risiko for kardiovaskulær sygdom afspejles i alt fra WHO's kostanbefalinger til indikation på medicin. Genetiske studier har dannet grundlag for en finere sygdomsforståelse, som igen har ført til udvikling af præcise og effektive behandlinger. Mutationer i *LDLR*, *PCSK9* og *APOE* er i den henseende eksempler på, at ekstreme fænotyper kan indgå i udvikling og implementering af rationel farmaci. Tilsvarende er distinktionen mellem ikkefamilier dyslipidæmi og familier hyperkolesterolemia afgørende for sygdomsrisikoen og af særlig interesse i naturforløbet af det ustabile plak [14, 15]. Viden om sammenhængen mellem risikogener og signaleringskaskader kan også indgå i udvikling af genetiske scoringssystemer, hvor man f.eks. kvantificerer sammenhængen mellem genetisk disponering for forhøjet blodtryk og risikoen for kardiovaskulær sygdom [16]. Strategier som disse kan blive afgørende i bestræbelser på at skelne risikoparametre fra konsekvenser heraf, idet hyperkolesterolemia og hypertension ikke nødvendigvis medfører kardiovaskulær sygdom.

Heller ikke atrieflimren, der er den mest prævalente rytmeforstyrrelse, har en entydig genetisk forklaring, idet både klassiske risikofaktorer og mutationer i ca. 70 genetiske loci disponerer til udvikling af atrieflimren [17, 18]. I RCT'er er det fundet, at bærere af mutationer i tre af de hyppigste risikogener er associeret med højere recidivrate af atrieflimren efter DC-konvertering. Tillige er der evidens for, at respons på medicinsk og invasiv frekvensregulering kan påvirkes af patientens genetik. Det understreger både sygdommens multifaktorielle natur og genetikens potentielle rolle i valg af behandling. På længere sigt kan en vurdering af genetisk disposition til atrieflimren muligvis fungere som et evidensbaseret redskab til selektion af patienter til forskellige behandlinger [19].

BEHANDLING OG BIVIRKNINGER

Et andet vigtigt præcisionsmedicinsk fokus er at skabe en infrastruktur, der sikrer at – kombinationen af – de rette præparater gives til de rette patienter og samtidig at minimere risiko for bivirkninger. Et eksempel er opmærksomheden på mulig forlængelse af QT-intervallet, der er den hyppigste årsag til pludselig hjertedød hos unge ellers raske individer med et strukturelt normalt hjerte [20]. På trods af at der ikke er en direkte proportional sammenhæng mellem varigheden af QT-interval og risiko for arytmie, udgør den antagelse en væsentlig komponent i traditionel risikostratificering. Imidlertid findes der nyere vellykkede eksempler på, at man med

genetiske scoringssystemer også kan estimere risiko for medicininduceret LQTS og for udvikling af den potentielt maligne ventrikulære takyarytmi, *torsade de pointes* [21].

Genetisk variation i *VKORC1* – en variant af *CYP3A5* – er signifikant associeret med warfarinsensitivitet. Med henblik på at optimere doseringsregimer har vi den herom været vigtig i design af RCT'er, idet bærere af visse mutationer kan have større risiko for blødningskomplikationer, hvorfor disse patienter med fordel kan behandles med lavere warfarindoser [22, 23]. Tilsvarende er der udført studier med henblik på at identificere patienter, der er i behandling med kolesterolsænkende medicin og samtidig har øget risiko for at udvikle myopati. Blandt andet er SNPs i *SLCO1B1* associeret med øget plasmakoncentration af statin og dermed risiko for statininduceret myopati [24]. Omend statininduceret myopati kun i sjældne tilfælde er ledsaget af risiko for alvorlig sygdom, navnlig rhabdomyolyse, kan genetikken blive vejledende i valg af behandling, da genetisk varians også korrelerer med mere diffuse fænotyper som f.eks. myalgi, der kan påvirke behandlingskomplians [25].

BIG DATA, IMPLEMENTERING OG ETIK

Den digitale dagsorden medfører muligheder både i hverdagen og for akademisk tradition, herunder også for klassisk epidemiologi. Det er nu muligt at kvantificere relation og retning mellem diagnostiske hits over en livstid ved identifikation af såkaldte sygdomstrajektorier. Arbejdet er motiveret af en hypotese om, at et sundhedssystem som det danske per se kan fungere som en model med prognostisk potentiale [26]. Mønstre baseret på kontakter – eller manglende kontakter – med sundhedsvæsenet er kernen i et forsøg på at drage konklusioner af den karakter [27]. Ultimativt vil det præcisere projektionen af prognosen for den enkelte patient og differentiere patientpopulationer, der i klinikken traditionelt er blevet behandlet ens (Figur 1).

En femårig bevilling fra The United States Federal Drug Administration til initiativet The Living Heart viser en anden type muligheder, som teknologien tilvejebringer. Udgangspunktet for initiativet er et samarbejde mellem forskere, ingeniører, produktudviklere og klinikere. Formålet er at modellere hjerter in silico på baggrund af individuelle billeddiagnostiske undersøgelsesresultater. Det har bl.a. været anvendt i biomekanisk modellering af stents og er således et eksempel på, at naturlig anatomisk variation også er et præcisionsmedicinsk fokus [28]. Et andet vigtigt præcisionsmedicinsk aspekt er etiske overvejelser, som adresserer individets ejerskab af eget biologisk materiale (væv), og hvor meget den enkelte vil lade sig undersøge, når referencer inden for radius og opløsning af *big data* skal defineres. Etableringen af Nationalt Genom Center under

Sundheds- og Ældreministeriet er et – politisk – initiativ, der peger i præcisionsmedicinsk retning.

De udfordringer, der er forbundet med at omsætte videnskabelig indsigt til klinisk praksis, skyldes blandt andet sparsom analytisk erfaring i håndtering af enorme datasæt. Samtidig står feltet over for en stor opgave med at identificere kompensatorisk variation, der sænker eller eliminerer den risiko, som andre varianter påfører patienten [29]. Hertil kommer stigende krav til patientsikkerhed og databeskyttelse samt behov for at nytænke den informative infrastruktur i et system, hvor patienter i højere grad er aktører end passagerer [30].

KONKLUSION

Litteraturen er rig på resultater, ambitioner og visioner, der peger i præcisionsmedicinsk retning. Disse omfatter genetiske og cellulære modeller samt studier af sundhed og sygdom i samfundsvidenskabelig skala. Imidlertid er der fortsat et stort arbejde forbundet med at styrke et translationelt netværk, der integrerer grundforskning og klinik med henblik på at løfte det præcisionsmedicinske potentiale.

KORRESPONDANCE: Peter E. Weeke.

E-mail: peter.ejvin.weeke@regionh.dk

ANTAGET: 21. august 2018

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 1. oktober 2018

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Aronson SJ, Rehm HL. Building the foundation for genomics in precision medicine. *Nature* 2015;526:336-42.
2. Jones WS, Roe MT, Antman EM et al. The changing landscape of randomized clinical trials in cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1898-907.
3. Antman EM, Loscalzo J. Precision medicine in cardiology. *Nat Rev Cardiol* 2016;13:591-602.
4. Kober L, Thune JJ, Nielsen JC et al. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *New Engl J Med* 2016;375:1221-30.
5. Howson JMM, Zhao W, Barnes DR et al. Fifteen new risk loci for coronary artery disease highlight arterial-wall-specific mechanisms. *Nat Genet* 2017;49:1113-9.
6. Herrington DM, Mao C, Parker SJ et al. Proteomic architecture of human coronary and aortic atherosclerosis. *Circulation* 2018;137:2741-56.
7. Doll S, Dressen M, Geyer PE et al. Region and cell-type resolved quantitative proteomic map of the human heart. *Nat Commun* 2017;8:1469.
8. Walsh R, Thomson KL, Ware JS et al. Reassessment of Mendelian gene pathogenicity using 7,855 cardiomyopathy cases and 60,706 reference samples. *Genet Med* 2017;19:192-203.
9. Kayvanpour E, Sedaghat-Hamedani F, Amr A et al. Genotype-phenotype associations in dilated cardiomyopathy: meta-analysis on more than 8000 individuals. *Clin Res Cardiol* 2017;106:127-39.
10. Herman DS, Lam L, Taylor MR et al. Truncations of titin causing dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2012;366:619-28.
11. Bezzina CR, Barc J, Mizusawa Y et al. Common variants at SCN5A-SCN10A and HEY2 are associated with Brugada syndrome, a rare disease with high risk of sudden cardiac death. *Nat Genet* 2013;45:1044-9.
12. Tfelt-Hansen J, Winkel BG, Grønnet M et al. Inherited cardiac diseases caused by mutations in the Nav1.5 sodium channel. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010;21:107-15.
13. O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M et al. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM risk-SCD). *Eur Heart J* 2014;35:2010-20.
14. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-97.
15. Nikpay M, Goel A, Won HH et al. A comprehensive 1,000 genomes-

- based genome-wide association meta-analysis of coronary artery disease. *Nat Genet* 2015;47:1121-30.
16. Warren HR, Evangelou E, Cabrera CP et al. Genome-wide association analysis identifies novel blood pressure loci and offers biological insights into cardiovascular risk. *Nat Genet* 2017;49:403-15.
 17. Nielsen JB, Fritsche LG, Zhou W et al. Genome-wide study of atrial fibrillation identifies seven risk loci and highlights biological pathways and regulatory elements involved in cardiac development. *Am J Hum Genet* 2018;102:103-15.
 18. Weeke P, Denny JC, Basterache L et al. Examining rare and low-frequency genetic variants previously associated with lone or familial forms of atrial fibrillation in an electronic medical record system: a cautionary note. *Circ Cardiovasc Genet* 2015;8:58-63.
 19. Parvez B, Shoemaker MB, Muhammad R et al. Common genetic polymorphism at 4q25 locus predicts atrial fibrillation recurrence after successful cardioversion. *Heart Rhythm* 2013;10:849-55.
 20. Hayashi M, Shimizu W, Albert CM. The spectrum of epidemiology underlying sudden cardiac death. *Circ Res* 2015;116:1887-906.
 21. Strauss DG, Vicente J, Johannesen L et al. Common genetic variant risk score is associated with drug-induced QT prolongation and torsade de pointes risk: a pilot study. *Circulation* 2017;135:1300-10.
 22. Mega JL, Walker JR, Ruff CT et al. Genetics and the clinical response to warfarin and edoxaban: findings from the randomised, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Lancet* 2015;385:2280-7.
 23. Gage BF, Bass AR, Lin H et al. Effect of genotype-guided warfarin dosing on clinical events and anticoagulation control among patients undergoing hip or knee arthroplasty: The GIFT Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;318:1115-24.
 24. Patel J, Superko HR, Martin SS et al. Genetic and immunologic susceptibility to statin-related myopathy. *Atherosclerosis* 2015;240:260-71.
 25. Voora D, Shah SH, Spasojevic I et al. The SLC01B1*5 genetic variant is associated with statin-induced side effects. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1609-16.
 26. Jensen AB, Moseley PL, Oprea TI et al. Temporal disease trajectories condensed from population-wide registry data covering 6.2 million patients. *Nat Commun* 2014;5:4022.
 27. Jensen PB, Jensen LJ, Brunak S. Mining electronic health records: towards better research applications and clinical care. *Nat Rev Genet* 2012;13:395-405.
 28. Antoniadis AP, Mortier P, Kassab G et al. Biomechanical modeling to improve coronary artery bifurcation stenting: expert review document on techniques and clinical implementation. *JACC Cardiovasc Interv* 2015;8:1281-96.
 29. Rossi A, Kontarakis Z, Gerri C et al. Genetic compensation induced by deleterious mutations but not gene knockdowns. *Nature* 2015;524:230-3.
 30. Shah SH, Arnett D, Houser SR et al. Opportunities for the cardiovascular community in the precision medicine initiative. *Circulation* 2016;133:226-31.