

”Provets största nytta i diagnosen är följaktligen att utesluta hjärtsjukdom, eller med andra ord att bidra till att en hel del patienter kan slippa onödig utredning och behandling.”

hemodynamiska situationer som trots intakt myokardfunktion också medför atrial belastning och hjärtsvikt. Detta förekommer regelbundet t ex vid volymbelastning på grund av stor vänsterhögershunt hos barn med hjärtfel [1]. Andra exempel är klaffel och arytmier.

Av studiens 36 patienter »utan hjärtsvikt» var det 14 som hade arytmier och 7 (enligt Figur 2) eller 4 (enligt Tabell II) som hade signifikanta klaffel. Det betyder att 58 procent (eller 50 procent) av patienterna »utan hjärtsvikt» hade atrial belastning och möjlig hjärtsvikt av andra orsaker, vilka inte avslöjas av ekokardiografisk bedömning av vänsterkammarmarkfunktionen.

Höga peptidvärden hos dessa skulle

ju i själva verket innebära en stor fördel från diagnostisk synpunkt, eftersom deras hjärtproblem tydligen var okända! Dessutom kan natriuretiska peptider representera en möjlighet att beskriva graden av belastning just hos patienter där den ekokardiografiska graderingen av myokardfunktionen är irrelevant.

2. Den statistiska metoden

Den andra invändningen gäller artikelns statistiska metoder i förhållande till pro-ANF-provets kliniska användningsområde. Man får intryck av att författarna drar sina slutsatser på grundval av att gruppgenomsnittet i pro-ANF var lika hos de som hade hjärtsvikt (i form av vänsterkammardysfunktion), och de som inte hade det.

Detta resultatet står visserligen i stark kontrast mot ett stort antal tidigare arbeten som visat att plasmanivån av natriuretiska peptider stiger proportionellt med graden av hjärtsvikt [2, 3].

Men det är den diagnostiska precisionen vi är nyfikna på! Pro-ANF har som andra natriuretiska peptider i de flesta studier haft mycket höga negativt prediktiva värden i förhållande till atrial belastning i olika populationer, medan de positivt prediktiva värdena har varit lägre.

Provets största nytta i diagnosen

är följaktligen att utesluta hjärtsjukdom, eller med andra ord att bidra till att en hel del patienter kan slippa onödig utredning och behandling.

Det är synd att man inte har undersökt detta i förhållande till en väl genomtänkt indelning av patienterna. Hur många av patienterna utan atrial belastning (n=15 eller 18) hade t ex förhöjda pro-ANF-värden? Hade de med odagnostiserad hjärtsjukdom förhöjda värden som uttryck för subklinisk hjärtsvikt?

Detta får man ingen uppfattning om eftersom peptidresultaten inte redovisas, och den »dåliga korrelationen» hänger således i en mycket tunn och närmast osynlig tråd. Förhoppningsvis kan studien i alla fall stimulera till debatt om peptidmätningarnas kliniska användning.

Referenser

1. Holmström H, Hall C, Stokke O, Lindberg H, Thaulow E. Hemodynamic background of the elevation of N-terminal natriuretic peptide prohormone in children with congenital heart disease. *Card Young* 1999; 9: 141-9.
2. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998; 339: 321-8.
3. Nicholls MG. The natriuretic peptides in heart failure. *J Int Med* 1994; 235: 515-26.

Natriuretiska peptider vid hjärtsvikt hos patienter i primärvården

I Läkartidningen 3/00 (sidor 159-62) redovisar Kjell Blomqvist och medarbetare en undersökning, bl a med ultraljud, av 118 patienter (av totalt ca 440) med misstänkt hjärtsvikt inom primärvården 1996-1997. Diagnosen ställdes med ultraljudsundersökning.

Författare

GÖRAN LINDSTEDT
professor, överläkare

PER-ARNE LUNDBERG
labkemist; båda är verksamma vid avdelningen för klinisk kemi och transfusionsmedicin, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg.
goran.lindstedt.gu@telia.com

Mätning av det biologiskt inaktiva aminoterminala fragmentet »pro-ANF» från den natriuretiska förmakspeptidens propeptid gjordes i 96 fall, varav 28 patienter ej hade hjärtsvikt. Icke-ACE-hämmarbehandlad hjärtsvikt förelåg hos 25 patienter. Från beräkning av koncentrationsmedelvärden konkluderade författarna att ingen skillnad förelåg mellan de skilda grupperna, alltså »låg korrelation mellan pro-ANF och hjärtsvikt.»

Vanligt sjukdomstillstånd

Hjärtsvikt är mycket vanlig, framför allt hos äldre människor, med ibland dålig prognos. Diagnosen hjärtsvikt är svår att ställa. Erfarenhetsmässigt fel-diagnostiseras en betydande andel av patienterna, vilket ofta leder till felaktig och fördröjd behandling [2-4]. För definitiv diagnos krävs undersökning med

ultraljud, vilken är kostsam och svårtillgänglig med långa väntetider för primärvårdens patienter (6 månader, ibland ännu mycket längre).

Potentiell användning av natriuretiska peptider

Mätning av natriuretiska peptider med på senare tid utvecklade metoder/reagenser i korrekt taget prov anses ha hög diagnostisk sensitivitet för hjärtsvikt. Den diagnostiska specificiteten är däremot låg, vilket bl a måste ses mot bakgrunden av dessa peptiders biologiska funktioner.

En framgångsrik metabol anpassning kan således ligga bakom fyndet av hög peptidkoncentration men avsaknad av manifest svikt. Förhöjningen kan emellertid signalera en tendens till ökad belastning på hjärtat, vilket kan ha terapeutiska konsekvenser. Det vore intres-

ANNONS

sant att se en analys av författarnas mätvärden utifrån ett sådant synsätt.

Mätning av natriuretiska peptider skulle således kunna vara av värde för att snabbt identifiera de patienter som är i störst behov av ultraljudsundersökning, av värde såväl för patienten som för samhället.

Tolkningsproblem

Mätning av natriuretiska peptider för diagnostiskt bruk i sjukvården kan försvåras av bl a bristande stabilitet i provet (framför allt för de biologiskt aktiva peptiderna). Tolkningsproblemet av mätvärdena kan vara svårt, främst för de biologiskt inaktiva prohormonfragmenten, vilka elimineras genom glomerulär filtration, såvida mätningen inte kompletteras med mätning av annan peptid såsom cystatin C.

De natriuretiska peptidernas koncentrationer kan påverkas av preanalytiska faktorer, bl a vissa läkemedel. För att underlätta läsarens tolkning måste författarna således redogöra för hur och var mätningarna gjordes, vilka beslutsgränser som använts, och vilka faktorer som beaktats vid tolkningen av mätvärdena.

Behov av systematiska studier

I vår översikt [5] framhölls att väl genomförda studier av oselektade patientpopulationer bör göras innan mätning av natriuretiska peptider kan rekommenderas för allmänt bruk i primärvården. Sådana studier pågår i Göteborg i samarbete mellan primärvård och Hjärtviktsgruppen vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset, och säkert också på många andra håll i landet.

Referenser

1. Blomqvist K, Örtoft K, Johansson Å, Ascione S, Nylander E, Åkerlind I. Diagnostik och behandling av hjärtsvikt i primärvården. Låg korrelation mellan Pro-ANF och hjärtsvikt. Läkartidningen 2000; 97: 159-62.
2. Thibault GE. Studying the classics. N Engl J Med 1995; 333: 648-52.
3. Hälso- och sjukvårdens ansvarsnämnd. Hjärtsvikt tolkades som tätlufts- och hjärtsvikt. Läkartidningen 1998; 95: 3104.
4. Lindstedt G, Bergh CH, Caidahl K, Lundberg PA, Wallén T. Fall av dyspné. Klinisk Kemi i Norden 1998; 10: 77-83.
5. Lindstedt G, Bergh CH, Caidahl K, Ekman R, Fagerberg B, Isgaard J et al. Utredning och behandling av hjärtsvikt söker nya vägar. Natriuretiska peptider kan bli säkert och enkelt mått i diagnostik och behandling. Läkartidningen 1998; 95: 5311-5.

Kommentar:

Vår studie avsåg inte primärt pro-ANF

Huvudmålsättningen med vårt arbete har inte varit att studera pro-ANF, utan att kartlägga förekomsten av hjärtsvikt i primärvården. Vi valde ekokardiografi för att fastställa diagnosen. Med denna undersökning beskrivs även typ av hjärtfunktionsrubbing och fynd som t ex betydelsefulla klafffel. Vi ville dessutom studera huruvida pro-ANF som ett diagnostiskt hjälpmedel är till någon nytta för kliniker vid våra vårdcentraler.

Vi är fullt medvetna om att patientantalet är otillräckligt för definitiva slutsatser avseende peptidens betydelse. Samtidigt är incidensen av hjärtsvikt i primärvården i litteraturen ungefär den som vi har funnit. Likaså är förekomsten av andra hjärtsjukdomar, såsom vitier och förmaksflimmer, en realitet.

Resonemanget om genes till förhöjning av pro-ANF-värdet instämmer vi i, och noterar i vårt material att patienter med förekomst av förmaksarytmi eller vitiesjukdom hade signifikant högre pro-ANF-värde än övriga patienter oavsett förekomst av hjärtsvikt.

Beträffande diskrepansen i uppgif-

”Vi hoppas att tråden i vårt resonemang nu är något mindre osynlig. Vi vill understryka att studien primärt inte var avsedd att vara en studie av pro-ANF, men vi ville ändå redovisa undersökningsresultaten då vi bedömer att de har relevans för metodens användning i primärvården.”

ten om antalet vitiepatienter, som Henrik Holmström tycker sig notera, beror det på att Figur 2 visar nyupptäckta vitier under studien (7 st utan ekokardiografiska tecken på hjärtsvikt) och Tabell II visar klafffel kända vid inklusionen (4 st). Om vi exkluderar patienter med förmaksarytmier och vitier återstår 20 st med avsaknad av hjärtsvikt, enligt vår definition. Inte heller då ses dock någon signifikant skillnad i pro-ANF mellan patienter med eller utan hjärtsvikt.

Slutsatserna

Vidare ifrågasätts hur vi har dragit våra slutsatser, och till Henrik Holmström vill vi svara att vi inte bara har jämfört gruppgenomsnittet av pro-ANF utan även graden av vänsterkammarfunktionsstörning. Vi har där kunnat se att det finns en korrelation mellan graden av störning och pro-ANF-koncentrationen.

Vidare finns det en signifikant skillnad mellan patienter med en ren diastolisk svikt och patienter med inslag av systolisk svikt ($p \leq 0,01$), där patienterna med diastolisk svikt ligger klart lägre. Vi såg ingen signifikant skillnad i pro-ANF-värden mellan olika NYHA-klasser.

Vad gäller det negativa prediktiva värdet av pro-ANF har vi räknat även på

Författare

KJELL BLOMQVIST
ST-läkare allmänmedicin

KJELL ÖRTOFT
distriktsläkare, Åby vårdcentral

EVA NYLANDER
docent, överläkare, fysiologiska kliniken, Hjärtcentrum, Universitetssjukhuset i Linköping

ÅKE JOHANSSON
distriktsläkare, vårdcentralen, Vikbolandet

SALVATORE ASCIONE
distriktsläkare, primärvården i Valdemarsvik

INGEMAR ÅKERLIND
docent, primärvårdens FoU-enhet, Norrköping.

detta. Om man i vår ursprungliga indelning av patienterna utan exkludering av arytm- eller vitessjuka räknar på en cut-off-gräns på 2 000 pmol/l får vi en specificitet på 0,86 och sensitivitet på 0,26.

Om vi exkluderar patienter som vi redan innan kände till hade arytm eller vitessjukdom (35 st) får vi en specificitet på 0,92 och sensitivitet på 0,37. Ett cut off-värde på 1 000 pmol/l ger en specificitet på 0,83 och en sensitivitet på 0,42. Om vi endast räknar på förekomsten av systolisk svikt får man vid cut off-värde på 2 000 pmol/l en specificitet på 0,67 och en sensitivitet på 0,26. Motsvarande för cut off-värde på 1 000 pmol/l blir 0,42 respektive 0,50. Man missar således varannan hjärtsviktpatient om man använder cut off-värden enligt ovan.

Mätningarna av pro-ANF-peptiden utfördes på kliniskt forskningscentrum (KFC) vid Universitetssjukhuset i Linköping. Metoden baserades på det arbete som JA Sundsfjord och medarbetare utvecklade under slutet av 1980 talet [1], och som sedan omarbetades av Ellen Lund Sagen och Christian Hall 1993. Proven frystes omedelbart efter provtagningen och transporterades frysta till KFC för analys.

Annan peptid analyserades inte

Kritik kan riktas mot att vi ej gjort någon samtidig analys av annan peptid som utsöndras via glomerulär filtration, och vi har svårt att bedöma hur stor påverkan detta kan ha på provresultaten. Vi har däremot beaktat påverkan från ACE-hämmare, A2-blockerare, kön, ålder, vikt, njursvikt, hypertoni, kranskärslsjukdom, diabetes och uttalad lungsjukdom.

Resonemanget beträffande att en framgångsrik metabol anpassning kan förklara varför patienten har en hög pro-ANF-koncentration utan samtidiga tecken på ekokardiografisk svikt är svårt att kommentera då vi valt att definiera hjärtsvikt såsom redovisats.

Vi hoppas att tråden i vårt resonemang nu är något mindre osynlig. Vi vill understryka att studien primärt inte var avsedd att vara en studie av pro-ANF, men vi ville ändå redovisa undersökningsresultaten då vi bedömer att de har relevans för metodens användning i primärvården.

Frågan om ekokardiografi

Lindstedt och Lundberg hävdar att ekokardiografi är en kostsam och svårtillgänglig metod med långa väntetider för primärvårdens patienter. Detta är

inget axiom. Givetvis bör den ekokardiografiska hjärtdiagnostiken erbjudas patienter från öppen- och slutenvården på lika villkor, och vid besvärande symptom ingivande misstanke på hjärtsvikt är det inte rimligt att arbeta med så långa väntetider som sex månader.

Kostnadseffektivt utnyttja ekokardiografi

Kostnaden för en ekokardiografisk undersökning är mindre än ett års läkemedelsbehandling med ACE-hämmare. Härigenom uppfattar vi att ekokardiografien är en kostnadseffektiv metod som förutom kammarfunktionsbedömning bidrar med information om trycket i lungkretsloppet, vilket förklarar dyspne hos en del patienter, samt förekomst av klafffel, ett fynd som givetvis erhålles samtidigt som informationen om kammarfunktionen vid en korrekt utförd ekokardiografisk undersökning.

Vi tackar Lindstedt och Lundberg för de värdefulla synpunkterna angående pro-ANF, som vi i mycket instämmer i. Likaså instämmer vi i slutsatserna att ytterligare studier behövs innan mätningar av natriuretiska peptider kan rekommenderas för allmänt bruk i primärvården. Att ekokardiografi har ett värde vid utredning av misstänkta hjärtsviktsymtom anser vi att vår studie, i likhet med många andra, givit klara belegg för.

Referenser

1. Sundsfjord JA, Thibault G, Larochelle P, Cantin M. Identification and plasma concentrations of the N-terminal fragment of proatrial factor in man. J Clin Endocrinol Metab 1998; 66: 605-10.

Med optimerad enterovirusdiagnostik kan på sikt även Sverige förklaras fritt från polio

En nyligen publicerad artikel om enteroviroser i ett pediatriskt perspektiv [1] kom som en utmärkt komplettering till vad som i höstas skrevs i Läkartidningen om diagnostik av dessa infektioner [2]. Merparten av dem är godartade, kanske bara en feberepisod eller någon av de välkända kliniska bilderna herpangina, »hand, mouth and foot disease» eller Bornholms-sjuka.

Men samma virusgrupp kan ge livshotande infektioner såsom meningit, encefalit, myokardit, neonatal sepsis och polio. Enterovirusinfektioner kan till den grad likna bakteriella infektioner att de ofta medför sjukhusvistelse, insättning av ett omfattande testbatteri och kanske antibiotika intravenöst »för säkerhets skull».

Det finns två skäl att idag diskutera dessa sjukdomar. Dels är diagnostiken med PCR nu både säkrare och snabbare än tidigare, dels finns lovande resultat med nya antivirala medel, bl a Pleconaril där kliniska prövningar pågår sedan något år.

Neonatal infektion

Neonatal sepsis är det kanske allvarligaste tillståndet och inträffar om modern insjuknat med enterovirusviremi i slutet av graviditeten med transplacentär spridning till fostret. Infektionen kan vara benign till sin karaktär, men risken för svåra tillstånd med hög dödlighet är stor, då oftast många organ är affekterade.

Författare

LEIF GOTHEFORS
professor, barn- och ungdomskliniken, Norrlands universitetssjukhus, Umeå.
leif.gothefors.us@vll.se