

Pro: Natriuretiska peptider som diagnostiskt hjälpmedel

Analysen bör vara rutin vid diagnostik av hjärtsvikt



ULF DAHLSTRÖM, professor, överläkare
ulf.dahlstrom@lio.se

URBAN ALEHAGEN, överläkare; båda vid kardiologiska kliniken, Universitetssjukhuset i Linköping

Doust och medarbetare publicerade nyligen en översikt över kardiella natriuretiska peptiders förmåga att identifiera hjärtsvikt [1]. Arbetet utgår från Centre for General Practice och Division of Epidemiology and Social Medicine, University of Queensland, Brisbane, Australien. Översikten baseras på genomgång av artiklar registrerade i Medline och Embase mellan åren 1994 och 2002.

I huvudsak berörs natriuretiska peptider av B-typ (BNP, B-type natriuretic peptide, brain natriuretic peptide) och N-terminalt proBNP, det biologiskt inaktiva aminoterminala fragmentet av proBNP. Ett mindre antal studier berör även N-terminalt proANP, det aminoterminala fragmentet av proANP (ANP, atrial natriuretic peptide).

Nedanstående kommentar är baserad på ett kliniskt perspektiv och belyser inte mätmetodologiska aspekter.

Metaanalysens bakgrund

Antalet patienter med hjärtsvikt ökar, mortaliteten är hög och kostnaden för att handlägga dessa patienter är hög (i Sverige minst 3 miljarder kronor årligen i direkt sjukvårdskostnad). Evidens finns för att behandling av hjärtsvikt förlänger patientens liv, minskar behovet av sjukhusvård och ökar livskvaliteten. Det är därför viktigt att patienten får korrekt diagnos – en förutsättning för adekvat behandling.

Fortfarande finns dock en betydande såväl underdiagnostik (patienten får inte behandling) som överdiagnostik av hjärtsvikt (patienten behandlas felaktigt för förmodad hjärtsvikt). Minst lika många patienter anses dessutom ha asymtomatiskt nedsatt hjärtfunktion som de som har symtomatisk hjärtsvikt.

För att ställa diagnosen hjärtsvikt krävs dels symtom och fynd som är förenliga med tillståndet, dels objektiv dokumentation av nedsatt hjärtfunktion. Ett problem är att tillgången till sådana undersökningar, t ex ekokardiografi, är begränsad beroende på att de är kostsamma och personalkrävande. Väntetiden är lång, och ett bättre utnyttjande av dessa knappa resurser är således en angelägen fråga.

Författarna belyser kortfattat dessa frågor, däremot endast knapphändigt de natriuretiska peptidernas biologiska effekter, utöver de hemodynamiska, och deras insöndringsreglering.

Metodik

Metodiken för inklusion av studier i metaanalysen beskrivs kort. Den detaljerade sökstrategin kan erhållas direkt från försteförfattaren. Man valde ut studier där mätning av nämnda natriuretiska peptider jämförts med bestämning av hjärtfunktion (systolisk och/eller diastolisk funktion) med ekokardiografi eller klinisk bedömning (internationella kriterier och/eller konsensusuppfattningar från 2–4 expertbedömare). Fall-

kontrollstudier exkluderades. Två av författarna extraherade oberoende av varandra data ur de studier som inkluderats. Vid tveksamhet om datakvaliteten rådgjordes med den tredje författaren.

Analys av diagnostisk oddskvot har, så vitt vi känner till, för första gången använts i detta sammanhang. Metodiken är intressant och relevant i sammanhanget och resulterar i att man har kunnat jämföra studier med olika specificitet och sensitivitet. Med denna metodik har man även kunnat jämföra resultaten trots att olika beslutsgränser för plasmakoncentrationer av de natriuretiska peptiderna valts i de olika studierna.

Resultat

Det anges i artikeln att 20 studier inkluderades i analysen. I referenslistan kan dock endast 19 studier återfinnas. I de åtta studier där man jämfört förmågan att korrekt kunna identifiera hjärtsvikt med hjälp av BNP eller ekokardiografi hos patienter med minst måttligt nedsatt hjärtfunktion (ejektionsfraktion <40 procent) fann man att BNP-analysen hade 11,6 gånger större förmåga att korrekt identifiera patienter med hjärtsvikt än ekokardiografi. Resultaten mellan studierna var homogena, och slutsatsen blev att BNP framstod som överlägset ekokardiografi i detta avseende.

I nästa steg värderade författarna de sju studier som belyste BNP-analysens förmåga att korrekt identifiera hjärtsviktpatienter i jämförelse med klinisk undersökning. Klinisk undersökning innebar i en del studier att man även hade tillgång till annan diagnostisk information (t ex EKG, röntgenundersökning av hjärta och lungor; i en del studier även ekokardiografisk undersökning). Här utföll analysen till BNP:s fördel med en diagnostisk oddskvot på 30,9. Resultatet var dock kraftigt beroende av en studie [2], där man inkluderat nästan 1 600 patienter som sökt på olika akutmottagningar med symtom förenliga med hjärtsvikt.

I sex av de 18 studierna (en studie har vi inte lyckats finna vid sökning i databaser) jämförs BNP-analysens diagnostiska förmåga med ANP-analysens, och man finner att BNP genomgående är bättre vad gäller att identifiera hjärtsvikt än ANP. Detta är ett välkänt faktum, som lett till att man i Sverige nästan enbart

SAMMANFATTAT

Utifrån en metaanalys av 19 olika studier har man belyst natriuretiska peptiders förmåga att korrekt kunna identifiera hjärtsvikt.

Slutsatsen är att analys av natriuretiska peptider rutinmässigt bör ingå i diagnostiken av patienter med misstänkt hjärtsvikt.

Analys av BNP och/eller NT-proBNP har bättre förmåga att korrekt identifiera patienter med nedsatt hjärtfunktion än klinisk undersökning, röntgenundersökning av hjärta-lungor eller ekokardiografisk undersökning.

Extern kvalitetsssäkring av använda analyser bör utnyttjas.

analyserar BNP och det aminoterminala fragmentet N-terminalt proBNP.

De ingående studierna

Författarna anger att man analyserat samtliga ingående artiklar och funnit att kvaliteten på samtliga varit god vad gäller såväl design som beskrivning. Vid genomgången finner man att majoriteten av studierna har jämfört natriuretiska peptider och ekokardiografi som objektiv metod för att bestämma hjärtfunktionen. I tre av 18 studier har bestämning av hjärtfunktionen gjorts med radionuklidteknik.

Förvånande nog bedöms enbart den systoliska funktionen i 14 av 18 studier, och i endast en studie görs en uppdelning av den diastoliska funktionen i olika typer: relaxationsstörning och pseudonormalt respektive restriktivt fyllnadsmönster. Frånvaron av en mer allmän uppdelning i systolisk och diastolisk dysfunktion – med identifiering av relaxationsstörning respektive pseudonormalt eller restriktivt fyllnadsmönster – är förvånande, eftersom övertygande data finns för att det finns en betydande skillnad i prognos mellan tillstånden. Denna variation i prognos uppkommer sannolikt som ett resultat av skillnader i fyllnadstryck och är därför ett uttryck för skillnader i hjärtsviktens omfattning. Detta förklarar varför vissa studier rapporterar att man hos patienter med diastolisk dysfunktion finner normala plasmakoncentrationer av natriuretiska peptider, medan man hos andra finner stegrade nivåer [3].

Om jämförelse skall göras mellan en ny metod och en metod som ansetts vara vedertagen för att värdera hjärtfunktionen (ekokardiografi) kommer resultatet att påverkas, om man inte först identifierar tillstånd med betydande påverkan på fyllnadstrycket och därmed på prognosen. Dessutom har man i åtta av 18 ingående studier avstått från att definiera vad som avses med nedsatt vänsterkammarmfunktion. Frånvaron av denna viktiga information kommer med stor sannolikhet att inverka på jämförelsen mellan den nya metoden och den tidigare standardmetoden.

När man vidare analyserar de ingående studiernas metodbeskrivning av genomförda peptidanalyser finner man att i fyra av 18 studier har författarna valt att helt utelämnat kvalitetsdata av mätningarna. I endast två av 18 studier finns, som vi kan bedöma, adekvat information om mätmetodik. Detta är synnerligen förvånande, då några slutsatser av erhållna peptidkoncentrationer inte kan dras, om man inte samtidigt visat att det förelägg adekvat kvalitetskontroll av de använda analyserna.

Det är också viktigt att man anger vilken analysmetod man använt och metodens kvalitetsdata. En annan viktig aspekt är att peptidernas plasmakoncentrationer anges i en enhetlig sort, t ex pmol/l, så att man kan jämföra olika värden i olika studier. Vid de flesta kliniskt kemiska laboratorier i Sverige analyseras N-terminalt proBNP rutinmässigt med en metod utvecklad av Roche Diagnostics. Den metod som blivit alltmer vanlig för BNP-analys – speciellt när patientnära analys önskas, dvs analysen görs i anslutning till besöket på mottagningen och svaret erhålls inom ca 20 minuter – har utvecklats av Biosite.

Faktorer som bör beaktas vid tolkningen av analyserna

Vid analys av kardiella natriuretiska peptider finns några förhållanden som måste vägas in i värderingen av ett mätvärde. Stegrade mätvärden kommer att återfinnas inte bara vid hjärtsvikt utan också vid alla tillstånd som är förenade med ökade fyllnadstryck (förmaksflimmer, hjärtklaffel, ischemisk hjärtsjukdom etc), likaså vid tillstånd där elimineringen av de natriuretiska peptiderna är kraftigt hämmad, som vid nedsatt njurfunktion. Det är också viktigt att beakta att med ökad ålder ökar peptidernas plasmakoncentration, och i ett antal studier

har det visats att kvinnor har högre värden än män. Dessa faktorer måste självklart vägas in i tolkningen av resultaten. Författarna omnämner inte med ett ord dessa viktiga förhållanden. Vi får intrycket att detta sannolikt inte bara beror på att man haft begränsat spaltutrymme.

Författarnas slutsatser

I de analyserade 19 studierna framkommer betydande inbördes skillnader i diagnostisk oddskvot vad gäller möjligheten att med analys av de olika natriuretiska peptiderna (BNP, N-terminalt proBNP och ANP) korrekt kunna identifiera hjärtsvikt. Författarna ställer sig frågan hur detta kan förklaras men anger inga möjliga orsaker.

Författarna menar också att resultaten övertygande visat att BNP (och N-terminalt proBNP) är ett ekonomiskt alternativ/komplement till ekokardiografi som diagnostiskt hjälpmedel vid hjärtsvikt. Tillskottet av information från analys av natriuretiska peptider är dessutom väsentligt inte bara vid uttalad nedsättning utan också vid måttlig nedsättning av hjärtfunktionen.

Man diskuterar även de natriuretiska peptidernas plats vid diastolisk dysfunktion. Tyvärr blir diskussionen något oklar, då man inte skilt ut relaxationsstörning från restriktivt eller pseudonormalt fyllnadsmönster. Det hela blir inte klarare av att man anger att BNP-analysens diagnostiska informationsvärde blev högre om man i referensgruppen även inkluderade patienter med bibehållen systolisk vänsterkammarmfunktion. Man måste här vara noga med att definiera vad man menar med bibehållen systolisk vänsterkammarmfunktion. Är det en ejectionsfraktion som överstiger 40, 45 eller 50 procent? Har alla dessa patienter hjärtsvikt?

Artikeln tangerar dock en väsentlig fråga, nämligen huruvida de natriuretiska peptidernas plasmakoncentration bättre kan spegla hjärtsjukdom, prognos och svar på given terapi än hittills vanligen använda objektiva metoder, t ex ekokardiografi. Tyvärr ges ingen förklaring till varför detta skulle kunna vara fallet. Vi saknar således en mycket viktig del i diskussionen, där intressanta fakta redan finns publicerade på annat håll.

Artikeln avslutas med att författarna anger att en beslutsgräns för BNP motsvarande en plasmakoncentration på 15 pmol/l ger hög sensitivitet för att kunna identifiera patienter med misstänkt hjärtsvikt. Man har dock här utelämnat med vilken metod man tänkt analysera BNP, eller vad man bygger sitt antagande på. Sannolikt har man tänkt sig den patientnära metoden för BNP-analys, som flera av de ingående studierna använt sig av (Biosite Triage-metoden). Möjligen kan frånvaron av en djupare mätmetodsdiskussion i artikeln förklaras av att ingen av de ingående författarna tidigare har någon publikation registrerad i Medline inom området kardiella natriuretiska peptider.

Det är vår uppfattning att man bör betona vikten av att det finns en extern kvalitetsssäkring när det gäller analyser där erhållna värden kan få potentiellt viktiga konsekvenser för patienten. Grundläggande kunskap om mätmetodologi och faktorer som inverkar på erhållna resultat är, enligt vår uppfattning, nödvändig även bland de kliniker som handlägger och behandlar patienter med hjärtsvikt. Författarna berör inte heller detta område.

Våra slutsatser

Den aktuella översikten ger trots de påtalade bristerna ytterligare stöd för användning av kardiella natriuretiska peptider vid diagnostik och prognosvärdering av tillståndet hjärtsvikt. Författarna har med hjälp av en statistisk metodik, som oss veterligt inte tidigare använts inom området hjärtsvikt och natriure-

tiska peptider, utfört en metaanalys av erhållna resultat från 19 studier. Utifrån denna metaanalys har man belyst de natriuretiska peptidernas förmåga att korrekt kunna identifiera hjärtsvikt.

Översikten visar att även om variation mellan publicerade studier föreligger är nu underlaget så pass övertygande att man bör utnyttja natriuretiska peptider i diagnostiken av patienter med misstänkt hjärtsvikt. Denna slutsats föräns framför allt av att analysens höga negativa prediktiva värde – dvs att normala peptidnivåer (lägre än fastlagda beslutsgränser) – gör att sannolikheten för hjärtsvikt är mycket liten, och att man om patienten har hjärtsviktslika symtom skall söka annan förklaring till dessa. En hög plasmakoncentration av kardiella natriuretiska peptider anger att patienten har hög risk för framtida kardiovaskulära komplikationer och att peptidanalysen måste följas

REFERENSER

1. Doust JA, Glasziou PP, Pietrzak E, Dobson AJ. A systematic review of the diagnostic accuracy of natriuretic peptides for heart failure. *Arch Intern Med* 2004;164:1978-84.
2. Maisel AS, Krishnaswamy P, Novak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P,

et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:161-7.

3. Dahlström U. Can natriuretic peptides be used for the diagnosis of diastolic heart failure? *Eur J Heart Fail* 2004;6(3):281-7.

av en objektiv bestämning av hjärtfunktionen för att bekräfta diagnosen hjärtsvikt [4]. Andra faktorer som kan bidra till stegrade peptidkoncentrationer i plasma är dock viktiga att beakta vid tolkningen.

En SBU Alert-rapport har nyligen publicerats rörande användningen av kardiella natriuretiska peptider som hjälp vid diagnostik av hjärtsvikt (www.SBU.se/alert). Av denna framgår rekommenderade beslutsgränser för peptiderna (BNP och N-terminalt proBNP). Tiden är således mogen för att man i Sverige mer rutinmässigt börjar använda/utnyttja den information som man får av dessa vid handläggning av patienter med misstänkt hjärtsvikt.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

4. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, et al.; The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for

the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26(11): 1115-40.

annons