

BNP eller NT-proBNP bör analyseras vid misstänkt hjärtsvikt

Riktlinjer för analys och tolkning



TOMAS JERNBERG, docent, bitr överläkare, hjärtkliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

KURT BOMAN, professor, överläkare, medicin- och geriatriskliniken, Skellefteå lasarett

STEFAN JAMES, med dr, överläkare, Uppsala Clinical Research Center (UCR) och kardiologkliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala

BERTIL LINDAHL, docent, överläkare, Uppsala Clinical Research Center (UCR) och

kardiologkliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala

MATS STRIDSBERG, docent, överläkare, kliniken för klinisk kemi och farmakologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala

KARL SWEDBERG, professor, överläkare, Medicin, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra, Göteborg

PER VENGE, professor, överläkare, kliniken för klinisk kemi och farmakologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala
per.venge@akademiska.se

BNP (B-type natriuretic protein) är ett natriuretiskt hormon som vid hjärtsjukdom produceras av myocyter i hjärtats kammar, framför allt som svar på uttänjning av väggarna på grund av ökat tryck [1]. Mätning av BNP har därför rönt stort forskningsintresse sedan tidigt 1990-tal och har stor klinisk potential som instrument för diagnostik, prognostik och behandlingsval av patienter med hjärtsvikt [2]. Vi kan därför förvänta oss att analysfrekvensen kommer att öka dramatiskt under de närmsta åren. Det råder dock idag stor osäkerhet om hur resultaten av mätning av BNP skall omsättas i praktiskt kliniskt handlande. För att söka bringa klarhet i detta bjöd Svensk förening för klinisk kemi in intresserade representanter för allmänmedicin, kardiologi och klinisk kemi till ett möte med målsättningen att beskriva dagens kunskapsläge och utifrån detta formulera riktlinjer. Under processens gång har det publicerats en rapport i samma ärende från SBU [3]. De rekommendationer som anges i SBU-rapporten skiljer sig något från dem som anges i denna konsensusrapport och är ett uttryck för att kunskapen snabbt växer i ett mycket dynamiskt forskningsfält. Detta innebär också att de riktlinjer som ges i denna sammanställning återigen kan komma att behöva omprövas inom en inte alltför avlägsen framtid.

Natriuretiska peptider

Det finns två typer av natriuretiska peptider som insöndras från hjärtat vid stigande grad av tänjning: ANP (atrial natri-

uretic peptide), som insöndras från i huvudsak förmak, och BNP, som vid stigande grad av hjärtsvikt utsöndras till största delen från kamrarna [4, 5]. Båda peptiderna produceras som prohormoner, som i samband med utsöndringen spjälkas i två delar: de aktiva hormonerna ANP och BNP, och de hormonellt inaktiva N-terminala delarna av molekylerna, NT-proANP och NT-proBNP. Mätning av BNP och NT-proBNP har visat sig ha större diagnostiskt värde än mätning av ANP och NT-proANP och är nu de mätmetoder som rekommenderas i klinisk praxis.

Insöndring av BNP sker i huvudsak som svar på ökad uttänjning och ökat fyllnadstryck och skall ses som ett fysiologiskt svar på vätskeöverfyllnad. BNP orsakar därmed sänkning av fyllnadstryck och vaskulär resistens genom att öka vatten- och saltutsöndringen via njurarna, ge vasodilatation och ha hämmande effekter på sympatikus och renin-angiotensin-aldosterosystemet (RAAS).

BNP och NT-proBNP frisätts i lika stora mängder vid stimulering, men eliminationen skiljer sig åt. BNP är den mindre molekyl med en storlek på 3,5 kDa och en halveringstid i cirkulationen på ca 20 minuter, medan den större molekyl NT-proBNP på 8,5 kDa har en något långsammare omsättning med en halveringstid på 120 minuter. Eliminationen av BNP är beroende av receptormedierat cellupptag och enzymatisk nedbrytning, medan elimination av NT-proBNP sannolikt är obligat beroende av njurarnas glomerulära filtrationshastighet. Dessa faktorer gör att de normala nivåerna i plasma av BNP och NT-proBNP skiljer sig åt betydligt.

Diagnostik vid misstanke om hjärtsvikt

Förekomsten av hjärtsvikt i Sverige tros vara 2–3 procent, och varje år insjuknar ca 30 000 nya patienter. Diagnosen hjärtsvikt innebär ofta hög risk för förtidig död och ökad sjuklighet, men där en tidigt insatt adekvat behandling väsentligt kan förbättra prognosen. Hjärtsvikt kan vara svår att diagnostisera, och det föreligger en betydande såväl under- som överdiagnostik. För att ställa diagnosen krävs symtom förenliga med hjärtsvikt (t ex andfåddhet, orkeslöshet) och ett objektiva påvisande av nedsatt hjärtfunktion. Det senare görs i regel med ekokardiografi, en relativt kostsam undersökning med begränsad tillgänglighet. Det finns idag ett stort antal studier som visar att användning av BNP eller NT-proBNP förbättrar diagnostiken vid misstanke om hjärtsvikt jämfört med idag tillämpad klinisk diagnostik.

Den population som är bäst studerad är tidigare obehandlade patienter som söker akutmottagning på grund av symtom förenliga med hjärtsvikt. I studien Breathing Not Properly (BNP) studerades 1 586 patienter som sökt akut för andfåddhet men utan hjärtinfarkt eller njurinsufficiens [6, 7]. BNP analyserades med hjälp av ett bedside-system (Triage, Biosite Diagnostics Inc) med svar inom 15 minuter. De akutläkare som undersökte

SAMMANFATTAT

Tillgängliga studier visar att användandet av BNP eller NT-proBNP förbättrar diagnostiken vid misstanke om hjärtsvikt jämfört med idag tillämpad klinisk diagnostik.

Ökad användning från dagens låga utnyttjande är därför önskvärd.

Då de prediktiva värdena inte är 100 procent och nivåerna kan påverkas av många andra

faktorer skall mätning av dessa peptider inte användas ensamt utan tillsammans med en klinisk bedömning.

BNP och NT-proBNP är starkt relaterade till prognos vid flertalet hjärtsjukdomar, men det saknas fortfarande vetenskapligt underlag för att rutinmässigt använda dessa hormoner för monitorering eller behandlingsstyrning.

TABELL I. Diagnostiskt värde (i procent) av BNP och NT-proBNP på akutmottagningen.

		Sensitivitet	Specificitet	Positivt prediktivt värde	Negativt prediktivt värde	Diagnostisk riktighet
BNP-studien [6]	BNP, ng/l					
	50	97	62	71	96	79
	100	90	76	79	89	83
	150	85	83	83	85	84
>70år [10]	100	94	53	76	84	78
	200	85	72	83	75	80
PRIDE-studien [8]	NT-proBNP, ng/l					
	300	99	68	62	99	79
	450	98	76	68	99	83
	900	90	85	76	94	87
ICON-studien [11]	NT-proBNP, ng/l					
	<50 år	97	93	76	99	94
	50–75 år	90	82	83	88	85
	>75 år	85	73	92	55	79

patienten och som hade tillgång till vilo-EKG och lungröntgen fick gradera sannolikheten för hjärtsvikt från 0 till 100 procent. För att fastställa diagnosen fick sedan två erfarna kardiologer tillgång till alla data från akutmottagningsbesöket och 30 dagar därefter men inte akutläkarens bedömning och BNP-nivå.

Totalt 744 (47 procent) patienter visade sig slutligen ha hjärtsvikt som orsak till sina besvär. Ett BNP-gränsvärde på 100 ng/l resulterade i ett högt negativt prediktivt värde (89 procent), dvs 9 av 10 patienter med ett BNP-värde lägre än 100 ng/l hade inte hjärtsvikt (Tabell I). Det positiva prediktiva värdet var lägre (79 procent), dvs 8 av 10 med ett BNP-värde 100 ng/l eller högre hade hjärtsvikt. Vid jämförelse var BNP-mätning bättre än akutläkare på att diagnostisera eller utesluta hjärtsvikt. Dock var det diagnostiska värdet högst då BNP-värdet kombinerades med akutläkarens bedömning.

En liknande akutmottagningsstudie finns för NT-proBNP [8]. Den studien inkluderade 599 patienter, av vilka 209 (35 procent) fick slutlig hjärtsviktsdiagnos. Resultaten var så gott som identiska med dem från BNP-studien. Ett NT-proBNP-gränsvärde på 300 ng/l resulterade i ett negativt prediktivt värde på 99 procent, dvs 99 procent av dem med NT-proBNP <300 ng/l visade sig inte ha hjärtsvikt (Tabell I). Det positiva prediktiva värdet var dock endast 62 procent vid detta gränsvärde, dvs 6 av 10 med NT-proBNP värde 300 ng/l eller högre hade hjärtsvikt. Därför föreslog författarna högre gränsvärden för att diagnostisera hjärtsvikt. Ett NT-proBNP-värde ≥ 450 ng/l hos personer <50 år och ≥ 900 ng/l hos personer ≥ 50 år gav positiva prediktiva värden på 67 respektive 77 procent. Precis som i BNP-studien var NT-proBNP-mätning bättre än akutläkare på att diagnostisera hjärtsvikt. Kombinationen klinisk bedömning och NT-proBNP var dock allra bäst.

Effekterna av BNP-mätning vid hjärtsviktsdiagnostik på akutmottagning har också prövats i en randomiserad studie [9]. I gruppen som randomiserats till diagnostik baserad på klinikers bedömning och BNP-värde sågs färre inläggningar, kortare vårdtider och lägre totalkostnad än i gruppen som randomiserats till diagnostik baserad på endast klinikers bedömning.

Samma beslutsgräns hos äldre

Båda markörernas nivåer stiger normalt med stigande ålder. Det beror sannolikt på ökad förekomst av klinisk och subklinisk hjärt- och njurdysfunktion och sänkt elimination av peptider-

na. Det medför att det diagnostiska värdet av BNP och NT-proBNP är mindre hos äldre.

I en subgruppsanalys av BNP-studien resulterade beslutsgränsen BNP ≥ 100 ng/l hos patienter >70 år i fortsatt hög sensitivitet men klart lägre specificitet (Tabell I) [10]. En beslutsgräns på BNP ≥ 200 ng/l gav högre specificitet på bekostnad av lägre sensitivitet. Författarna föreslog att beslutsgränsen BNP ≥ 100 ng/l skulle användas för att utesluta hjärtsvikt även hos patienter >70 år, då underdiagnostik ansågs ha allvarigare följder än överdiagnostik. Liknande slutsatser har gjorts angående NT-proBNP [11].

Konsensusgruppen rekommenderar därför tills vidare att samma beslutsgräns oavsett ålder används för att utesluta hjärtsvikt. Det medför att hjärtsvikt kan uteslutas hos en mindre andel av de äldre patienterna. Om de natriuretiska peptiderna används som hjälpmedel för att diagnostisera hjärtsvikt bör hänsyn till ålder tas vid val av beslutsgräns (Tabell I).

Fallgropar

Det bör betonas att mätning av BNP eller NT-proBNP inte skall användas ensamt utan tillsammans med klinisk bedömning, enligt rådande rekommendationer [12, 13]. De prediktiva värdena är inte 100 procent, och utöver stigande ålder finns det en mängd tillstånd och faktorer som kan påverka nivåer av BNP och NT-proBNP (Fakta 1).

Kvinnor har generellt högre nivåer än män. Orsaken till detta är okänd.

Även andra kardiella tillstånd, såsom akut kranskärlssjukdom, takarytmier och vitier, leder till förhöjda nivåer av BNP och NT-proBNP. Cor pulmonale resulterar i ökade nivåer, medan isolerad lungsjukdom sällan ger nivåer som vid hjärtsvikt [14]. Dessa hormoner skall således i första hand användas för att utesluta hjärtsvikt, medan förhöjda nivåer bör föranleda vidare utredning av tänkbara genes.

De natriuretiska peptiderna frisätts framför allt som svar på förhöjda fyllnadstryck. Läkemedel som ACE-hämmare, angiotensin II-blockerare och diuretika sänker nivåerna, medan betablockerad initialt höjer nivåerna för att sedan på sikt sänka dem.

Detta innebär att en välbehandlad hjärtsviktpatient kan ha helt normala BNP- och NT-proBNP-nivåer. Det har i litteraturen angetts att patienter med ett plötsligt insättande lungödem

kan uppvisa normala nivåer initialt; detta torde dock inte gälla patienter med bakomliggande kronisk svikt.

Andra beslutsgränser för diagnostik i öppenvård

Flertalet studier har demonstrerat det diagnostiska värdet av BNP och NT-proBNP i öppenvård. Dock finns endast ett fåtal studier som adekvat undersökt lämpliga beslutsgränser för de kommersiellt tillgängliga metoderna [15-18]. I jämförelse med patienter som söker på akutmottagning för hjärtsvikt kan patienter som söker på vårdcentral förväntas ha BNP- och NT-proBNP-nivåer som mer överlappar de nivåer som ses hos dem utan hjärtsvikt.

I Hillingdon Heart Failure Study mättes BNP hos 106 patienter som av allmänläkare remitterats till en kardiologisk öppenvårdsmottagning på misstanke om hjärtsvikt [19]. Av 66 patienter med ett BNP-värde lägre än 77 ng/l hade 65 inte hjärtsvikt (negativt prediktivt värde: 98 procent), och av de 40 med högre BNP-värde hade 28 hjärtsvikt (positivt prediktivt värde: 70 procent).

I en nyligen publicerad uppföljare till denna studie studeras 306 patienter (varav 104 visade sig ha hjärtsvikt) på ett liknande sätt [18]. Det diagnostiska värdet av BNP var då något lägre. En beslutsgräns BNP ≥ 100 ng/l resulterade i negativt prediktivt värde på 87 procent och ett positivt prediktivt värde på 59 procent. Vid beslutsgränsen BNP ≥ 65 ng/l förbättrades det negativa prediktiva värdet (90 procent) på bekostnad av det positiva prediktiva värdet (51 procent).

Avseende NT-proBNP har tillverkaren av metoden rekommenderat en beslutsgräns på ≥ 125 ng/l då det används i öppenvård. Det finns nu tre publicerade studier (totalt 1 014 patienter) som bekräftar att en sådan beslutsgräns leder till ett högt negativt prediktivt värde, 97-99 procent, dvs NT-proBNP-värden under denna nivå utesluter i praktiken hjärtsvikt. Dock ligger den av tillverkaren föreslagna beslutsgränsen under de värden som ses hos många till synes friska kontroller, och det positiva prediktiva värdet i dessa studier har varierat från 15 till 57 procent, dvs majoriteten av dem med högre NT-proBNP-värden har inte hjärtsvikt. Användningen av en högre beslutsgräns stöds också av en engelsk studie, inkluderande 591 öppenvårdspatienter, i vilken ingen med ett NT-proBNP-värde lägre än 304 ng/l hade hjärtsvikt (negativt prediktivt värde: 100 procent) [15].

Det råder således fortsatt osäkerhet om optimal beslutsgräns i öppenvårdssammanhang, och det finns behov av fler studier. I nuläget föreslår vi att beslutsgränserna i öppenvården är desamma som övre referensvärdena i den friska populationen.

Otillräckligt stöd för screening av icke-symtomatiska

Uppskattningsvis finns det lika många individer med icke-symtomatisk, nedsatt systolisk vänsterkammarmfunktion som det finns individer med hjärtsvikt. En identifiering av dessa skulle möjliggöra tidigt insatt behandling och sannolikt minska incidensen av hjärtsviktsutveckling [20]. En del studier har visat förhållandevis lovande resultat avseende användning av natriuretiska peptider för screening av icke-symtomatiska [21], medan andra studiers resultat har varit mer nedslående [22, 23]. Randomiserade studier är önskvärda på detta område. Idag finns otillräckligt stöd för att mätning av BNP eller NT-proBNP i en population med låg prevalens skulle vara kostnadseffektiv.

Prognostik, monitorering och behandlingsstyrning

BNP och NT-proBNP är relaterade till graden av hjärtsvikt och är starka och oberoende prognostiska markörer hos patienter med såväl lindrig och måttlig som svår hjärtsvikt [24]. Risken för sjukhuskrävande vård och död ökar påtagligt med ökande

FAKTA 1.

Andra faktorer som påverkar nivåer av BNP och NT-proBNP

Faktorer som ger höjda koncentrationer

- Stigande ålder
- Kvinnligt kön
- Annan hjärtsjukdom
- Akut kranskärslssjukdom
- Takyarytmier, inklusive förmaksflimmer
- Klafffel, t ex aortastenosa, mitralisinsufficiens
- Kardiomyopati
- Vänsterkammarmhypertrofi
- Hypertoni
- Lungsjukdom, lungemboli

lism, pulmonell hypertension

- Njurinsufficiens
- »Critical illness«
- Tyreotoxikos

Faktorer som ger sänkta koncentrationer

- ACE-hämmare, angiotensin II-blockerare
- Betablockerare (på lång sikt)
- Diuretika
- Obesitas

nivåer av dessa peptider oberoende av ålder, NYHA-klass eller vänsterkammarens ejektionsfraktion (EF) [25-28]. Successivt stigande nivå under pågående behandling talar för ytterligare försämrade prognos [28]. Patienter med höga och/eller stigande nivåer av natriuretiska peptider kan därför vara betjänta av intensifierad behandling. I en studie, inkluderande 142 patienter som remitterats för ställningstagande till hjärttransplantation, var NT-proBNP en bättre prognostisk markör än ejektionsfraktion, maximal syreupptagningsförmåga och heart failure survival score (HFSS) [27].

Sammantaget talar dessa data för att natriuretiska peptider kan vara till hjälp vid ställningstagande till och tidmässig planering av hjärttransplantation.

Upprepade mätningar har, som sagt, visat sig öka det prognostiska värdet av natriuretiska peptider. Kvarstående höga eller ökande nivåer trots behandling har visat sig vara förenade med särskilt dålig prognos, medan sjunkande nivåer innebär minskad mortalitet och morbiditet [26, 28]. Sedvanlig hjärtsviktsbehandling sänker nivåerna, och sjunkande nivåer är associerade med sjunkande fyllnadstryck [29]. Av dessa skäl har BNP och NT-proBNP föreslagits vara användbara vid behandlingsstyrning av hjärtsviktpatienter. I en mindre studie resulterade hjärtsviktssterapi styrd av BNP-värde i minskad förekomst av död, sjukhusinläggning eller hjärtsvikt jämfört med terapi styrd på traditionellt sätt [30].

För tillfället pågår flera större studier på detta område. Dessa kommer sannolikt att ge tillräckligt underlag för att rekommendera rutinmässig användning av BNP och NT-proBNP för monitorering och behandlingsstyrning.

Patienter med akut kranskärslssjukdom berörs inte

Nivåerna av BNP och NT-proBNP är förhöjda hos många patienter med akut kranskärslssjukdom [31-33]. Nivåerna är starkt associerade med mortalitet och framtida risk för hjärtsvikt hos dessa patienter. Risken för död ökar med ökande värden, och normala värden är förenade med låg mortalitet på kort och lång sikt. Dessa hormoner har ett tydligt tilläggsvärde vid riskvärdering av patienter med akut kranskärslssjukdom och kan med fördel kombineras med troponin.

Patienter med förhöjt troponin och höga nivåer av BNP eller NT-proBNP utgör en högriskgrupp, som sannolikt bör behandlas intensivt och med tidig revaskularisering.

Patienter med normala nivåer av troponin och BNP/NT-proBNP, å andra sidan, har mycket låg risk och vinner inget på rutinmässig tidig intervention. Det är dock hittills få studier som relaterat nivåerna av natriuretiska peptider till effekter av olika behandlingar, varför det ännu är för tidigt att rekommendera

dera mätning av BNP eller NT-proBNP på alla patienter med misstänkt akut kranskärslssjukdom i klinisk rutin.

BNP eller NT-proBNP

Idag finns det flera metoder på marknaden, både laboratoriebase- serade och metoder för patientnära testning, »point-of-care«, som kan mäta endera av molekylerna BNP eller NT-proBNP. Det finns än så länge få studier som direkt har jämfört det kliniska värdet av att mäta endera BNP eller NT-proBNP, och de studier som finns idag ger inte underlag att rekommendera någon av metoderna framför den andra.

Metodutvecklingen för mätning av BNP och NT-proBNP går idag mycket snabbt, och nya lanseringar av kommersiella metoder sker ständigt. Utvecklingen innebär också att alla stora leverantörer av laboratorieinstrument för immunkemiska analyser har eller kommer att ha BNP eller NT-proBNP på sina analyspaneler inom en snar framtid. För tillfället är det tre företag som tillhandahåller analyser för patientnära testning. Biosite tillhandahåller ett BNP-test, Dade-Behring ett NT-proBNP-test på sin Stratus CS-utrustning och Roche Diagnostics ett NT-proBNP-test på sin Cardiac Reader.

På grund av den tidiga lanseringen av olika immunologiska metoder för mätning av BNP samt Biosites BNP-test är den överväldigande andelen av publikationer kring klinisk användning av natriuretiska peptider av B-typ baserade på mätning av BNP. Från användarsynpunkt kan det vara förvirrande att de enheter som beskriver koncentrationerna i plasma/serum ibland anges som molära koncentrationer, pmol/l, och ibland i vikt-koncentrationer, ng/l. Den enhetsangivelse som sannolikt kommer att gälla framdeles för både BNP och NT-proBNP är ng/l, även om molära koncentrationer vore att föredra.

För att räkna om från pmol/l till ng/l används faktorn 3,5 för BNP och 8,5 för NT-proBNP.

Exempel: $30 \text{ pmol/l BNP} = 3,5 \times 30 = 105 \text{ ng/l}$ och $30 \text{ pmol/l NT-proBNP} = 8,5 \times 30 = 255 \text{ ng/l}$.

Som nämnts ovan har BNP och NT-proBNP olika eliminationsvägar, vilket innebär olika hastigheter i eliminationen. Halveringstiden för BNP är ca 20 minuter och för NT-proBNP ca 120 minuter. Huruvida dessa skillnader har diagnostisk betydelse är oklart, även om en snabbare elimination ger möjlighet att snabbare upptäcka förändringar i plasmanivåerna.

Stabilitet

Stabiliteten av BNP och NT-proBNP in vitro skiljer sig åt. NT-proBNP kan analyseras såväl i serum som i EDTA-plasma och heparinplasma. NT-proBNP är stabilt vid rumstemperatur och i kylskåp upp till fem dagar, både som serum och som plasma. Även långtidsstabiliteten av NT-proBNP är tillfredsställande. För analys av BNP krävs däremot att proven tas i plaströr med EDTA-tillsats. Att EDTA-tillsats behövs för stabiliteten av BNP visades först av Murdoch och medarbetare [34]. BNP är stabilt i rumstemperatur i minst ett dygn i rumstemperatur, både som helblod och som plasma. Stabiliteten av BNP i kylskåp kan ökas genom tillsats av kallikreinhämmare, medan tillsats av trasyolol verkar ha mindre effekt. Även långtidsstabiliteten av BNP i frys verkar kunna ökas med tillsats av proteashämmare. Eftersom provtagningen är viktig för framför allt BNP bör resultaten från de studier där provtagningsförhållanden inte klart framgår tolkas med stor försiktighet.

Biologisk variation och referensintervall

Referensintervallen för BNP för friska icke-hjärtsjuka individer varierar med metod och visar som regel en ökning med ålder och högre nivåer hos kvinnor i jämförbar ålder. Gemensamt för de flesta BNP-metoderna är att man anger 100 ng/l som en

FAKTA 2. Slutsatser och rekommendationer

Diagnostik

vid misstänkt hjärtsvikt

- Användning av BNP eller NT-proBNP förbättrar diagnostiken vid misstanke om hjärtsvikt jämfört med idag tillämpad klinisk diagnostik.
- BNP och NT-proBNP skall inte användas ensamt utan tillsammans med klinisk bedömning, enligt rådande rekommendationer.
- Det största diagnostiska värdet av BNP och NT-proBNP ses hos patienter med obehandlad misstänkt hjärtsvikt, och hos dessa har BNP och NT-proBNP ett högt negativt prediktivt värde. Den diagnostiska nyttan av analysen är därför att utesluta hjärtsvikt.
- Lämpliga beslutsgränser för att utesluta hjärtsvikt på akutmottagningen: BNP <100 ng/l talar starkt emot hjärtsvikt NT-proBNP <300 ng/l talar starkt emot hjärtsvikt.
- I öppenvården bör övre referensvärdena i den friska populationen användas som beslutsgränser: ett värde som är lägre än det övre referensvärdet talar starkt emot hjärtsvikt.

Screening av icke-symtomatiska

- Beslutsgränser med acceptabel sensitivitet ger för låg specificitet.

- Screening av icke-symtomatiska kan i dagsläget inte rekommenderas.

Prognostisering vid hjärtsvikt

- BNP och NT-proBNP är starka och oberoende prognostiska markörer hos patienter med såväl lindrig och måttlig som svår hjärtsvikt. Ökande nivåer ökar påtagligt risken för sjukhuskrävande vård och död.

Monitorering och behandlingsstyrning vid hjärtsvikt

- Nivåerna av BNP och NT-proBNP sjunker vid framgångsrik behandling, men tillräckligt vetenskapligt underlag för rutinmässigt användning av BNP och NT-proBNP för monitorering och behandlingsstyrning saknas i dagsläget

Akut kranskärslssjukdom

- Nivåerna av BNP och NT-proBNP är starkt associerade med mortalitet och framtida risk för hjärtsvikt hos patienter med akut koronart syndrom. Risken för död ökar med ökande värden. Normala värden är förenade med låg mortalitet på kort och lång sikt.
- Underlag för val av behandling utifrån förhöjda BNP- och NT-proBNP-värden saknas.

övre gräns för friska individer oavsett ålder och kön. Denna gräns är dock empirisk och inte relaterad till en beräknad övre gräns i en referenspopulation. Referensintervallet för NT-proBNP är också starkt relaterat till ålder och kön.

I fall-kontrollstudien Sweden, Women and Men and Ischemic Heart Disease (SWISCH) var medianvärdet 54 ng/l och den övre 97,5-percentilgränsen ($q_{0,975}$) 184 ng/l för män i åldersgruppen 40–65 år, medan män över 65 år hade ett medianvärde på 79 ng/l och $q_{0,975}$ på 269 ng/l. Motsvarande nivåer för kvinnor mellan 40 och 65 år var 79 ng/l och $q_{0,975}$ på 268 ng/l och för kvinnor över 65 år 115 ng/l och $q_{0,975}$ på 391 ng/l [35]. Utöver ålder, kön och njurfunktion påverkar övervikt BNP-koncentrationerna i blodet, eftersom fettcellerna uttrycker eliminationsreceptorer för BNP på sin yta. Vid övervikt förväntas därför lägre nivåer av BNP, medan individer med abnormt liten fettmassa förväntas ha högre nivåer.

Konklusion

Tillgängliga studier visar klart att användning av BNP eller NT-proBNP förbättrar diagnostiken vid misstanke om hjärtsvikt jämfört med idag tillämpad klinisk diagnostik. Ökad användning från dagens låga utnyttjande är därför önskvärd. Då de pre-

diktiva värdena inte är 100 procent och nivåerna kan påverkas av många andra faktorer skall mätning av dessa peptider inte användas ensamt utan tillsammans med en klinisk bedömning.

BNP och NT-proBNP är starkt relaterade till prognos vid flertalet hjärtsjukdomar, men det saknas fortfarande vetenskapligt underlag för att rutinmässigt använda dessa hormoner för monitorering eller behandlingsstyrning.

REFERENSER

- Silver MA, Maisel A, Yancy CW, McCullough PA, Burnett JC Jr, Francis GS, et al. BNP Consensus Panel 2004: A clinical approach for the diagnostic, prognostic, screening, treatment monitoring, and therapeutic roles of natriuretic peptides in cardiovascular diseases. *Congest Heart Fail* 2004;10(5 Suppl 3):1-30.
- Natriuretiska peptider som hjälp vid diagnostik av hjärtsvikt. Stockholm: SBU; 2005. SBU Alert-rapport nr 2005-01.
- Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak 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(3):161-7.
- McCullough PA, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Herrmann HC, Steg PG, et al. B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: analysis from Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. *Circulation* 2002;106(4):416-22.
- Januzzi JL Jr, Camargo CA, Anwaruddin S, Baglioni AL, Chen AA, Krauser DG, et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol* 2005;95(8):948-54.
- Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, Martina B, Schindler C, Buser P, et al. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med* 2004;350(7):647-54.
- Maisel AS, Clopton P, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, et al. Impact of age, race, and sex on the ability of B-type natriuretic peptide to aid in the emergency diagnosis of heart failure: results from the Breathing Not Properly (BNP) multinational study. *Am Heart J* 2004;147(6):1078-84.
- Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, Bayes-Genis A, Ordoñez-Llanos J, Santalo-Bel M, et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1 256 patients. The International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J* 2005;27:330-7.
- Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Maisel A. Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(2):202-9.
- Hobbs FD, Davis RC, Roalke AK, Hare R, Davies MK, Kenkre JE. Reliability of N-terminal pro-brain natriuretic peptide assay in diagnosis of heart failure: cohort study in representative and high risk community populations. *BMJ* 2002;324(7352):1498.
- Nielsen LS, Svanegaard J, Klitgaard NA, Egeblad H. N-terminal pro-brain natriuretic peptide for discriminating between cardiac and non-cardiac dyspnoea. *Eur J Heart Fail* 2004;6(1):63-70.
- Gustafsson F, Steensgaard-Hansen F, Badskjaer J, Poulsen AH, Corell P, Hildebrandt P. Diagnostic and prognostic performance of N-terminal ProBNP in primary care patients with suspected heart failure. *J Card Fail* 2005;11(5 Pt 2):15-20.
- Zaphiriou A, Robb S, Murray-Thomas T, Mendez G, Fox K, McDonagh T, et al. The diagnostic accuracy of plasma BNP and NT-proBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: Results of the UK natriuretic peptide study. *Eur J Heart Fail* 2005;7(4):537-41.
- Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Poole-Wilson PA, et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 1997;350(9088):1349-53.
- Richards AM, Doughty R, Nicholls MG, MacMahon S, Sharpe N, Murphy J, et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: prognostic utility and prediction of benefit from carvedilol in chronic ischemic left ventricular dysfunction. *Australia-New Zealand Heart Failure Group. J Am Coll Cardiol* 2001;37(7):1781-7.
- Stanek B, Frey B, Hulsmann M, Berger R, Sturm B, Strametz-Juranek J, et al. Prognostic evaluation of neurohumoral plasma levels before and during beta-blocker therapy in advanced left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001;38(2):436-42.
- Gardner RS, Ozalp F, Murday AJ, Robb SD, McDonagh TA. N-terminal pro-brain natriuretic peptide. A new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure. *Eur Heart J* 2003;24(19):1735-43.
- Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000;355(9210):1126-30.
- Jernberg T, James S, Lindahl B, Johnston N, Stridsberg M, Venge P, et al. Natriuretic peptides in unstable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2004;25(17):1486-93.
- Johnston N, Jernberg T, Lindahl B, Lindback J, Stridsberg M, Larsson A, et al. Biochemical indicators of cardiac and renal function in a healthy elderly population. *Clin Biochem* 2004;37(3):210-6.

annons