

Oklar information om natriuretiska peptider från Läke-medelsverket

Läke-medelsverkets rekommendation vid diagnostik av kronisk hjärtsvikt förvä-
nar oss. Mätning av natri-
uretiska peptider av B-typ
har högt diagnostiskt värde
och betydande potential,
men innan mätningarna
blir etablerad rutin bör
konsensus nås angående
beslutsgränser, och krav
bör ställas på kvalitetssä-
kring av mätningarna.

Läke-medelsverket publicerade den 26 januari 2006 rekommendationer för diagnostik och behandling av kronisk hjärtsvikt [1]. Vem eller vilka som är författare framgår inte av publikationen, men i separat information från Läke-medelsverket omnämns en workshop »Diagnostik och behandling av hjärtsvikt 28–29 september 2005«. En väsentlig nyhet för svenska förhållanden i detta officiella dokument är rekommendationen om diagnostisk användning av natriuretiska peptider. I pressmeddelandet anges nämligen »I de nya rekommendationerna poängteras bland annat att ett blodprov, som mäter så kallade natriuretiska peptider, tidigt kan ge diagnostisk vägledning«. Två diagnostikaföretag namnges, vilket därmed också får karaktär av en rekommendation.



GÖRAN LINDSTEDT, professor emeritus, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet
goran.lindstedt.gu@telia.com



ANDERS ISAKSSON, överläkare, docent, klinisk kemi och farmakologi, Universitetssjukhuset i Lund



GUNNAR NORDIN, leg läkare, verkställande direktör, EQUALIS AB, Uppsala

Dock upptar avsnittet om natriuretiska peptider endast cirka en femtedels sida av dokumentets nio sidor. Denna knapphet på information är förvånande. När det gäller patienter, som söker akut för dyspné, redovisar ett flertal vetenskapliga artiklar fynd talande för att mätning av sådana peptider i ett enda blodprov är diagnostiskt överlägsen läkarens bedömning baserad på anamnes och gängse undersökningar.

Som på så många andra områden inom medicinen uppnås emellertid den högsta diagnostiska riktigheten när resultaten från laboratoriemätningarna kombineras med övrig tillgänglig information.

Beslutsgränser vid hjärtsvikt

I dokumentet framhålls att »Vid akut dyspné talar ett BNP <100 ng/l ... eller ett NT-proBNP <300 ng/l ... starkt emot hjärtsvikt«. Tyvärr ges inga referenser. Det råder nämligen inte någon konsensus i litteraturen om vilka beslutsgränser eller beslutsgränsvärden som bör användas. Som exempel på de skilda uppfattningarna i denna fråga även i Sverige kan nämnas att de beslutsgränsvärden för BNP och N-terminalt proBNP som anges som rekommenderade i SBU's Alert-rapport januari 2005 [2] skiljer sig från de nämnda gränsvärdena.

Tre typer av beslutsgränser för diagnostik av hjärtsvikt har redovisats i litteraturen om natriuretiska peptider, nämligen de koncentrationer som

- kan användas för uteslutning av hjärtsvikt som sannolik diagnos (»rule out« med sannolikhet ≥ 97 procent)
- ger optimal kombination av diagnostisk sensitivitet och specificitet (optimal diagnostisk riktighet, »accuracy«)
- kan användas för att med hög grad av sannolikhet ställa diagnosen hjärtsvikt (»rule in« med sannolikhet ≥ 90 procent) [3].

Benämningen »rule in« har i enstaka fall också använts för den beslutsgräns som motsvarar optimal diagnostisk riktighet.

Natriuretisk peptid, BNP

Uppgiften om beslutsgränsvärdet för BNP (»brain natriuretic peptide« eller »B-type natriuretic peptide«) torde här-

röra från Maiselgruppens undersökning av patienter som söker akut för dyspné (breathing not properly, »BNP«). I publikationen från 2002 [4] angavs att den optimala kombinationen av diagnostisk sensitivitet och specificitet (optimal diagnostisk riktighet) erhöles vid 100 ng/l. Med samma metod för BNP-mätning har man emellertid i andra studier kommit fram till andra gränsvärden för samma typ av beslutsgräns, som 208, 250 och 300 ng/l [3]. Litteraturen är alltså långt ifrån samstämmig på denna punkt!

Skilda undersökare har redovisat stora skillnader, när den i Läke-medelsverkets publikation nämnda metoden jämförts med andra, mer beprövade metoder för BNP-mätning [3]. Det är oklart om diskrepanserna mellan de olika studierna kan hänföras till systematiska nivåskillnader, när den aktuella mätmetoden används på olika platser och under olika tidsförlopp, eller om andra faktorer också varit av betydelse. För att möjliggöra jämförelse mellan skilda undersökare och laboratorier krävs såväl intern som extern kvalitetssäkring av mätningarna. Adekvat kvalitetssäkring är en förutsättning för att mätningarna ska bli användbara för kliniskt bruk, ett krav som riskerar att förbises när det gäller mätningar med så kallad patientnära metodik.

Enligt studien [4] var emellertid den diagnostiska sensitiviteten endast 90 procent vid beslutsgränsvärdet 100 ng/l. Högt diagnostisk sensitivitet, det vill säga 97 procent, erhöles däremot när 50 ng/l var beslutsgränsvärde. Lägre mätvärden hos en patient med akut dyspné talar starkt mot diagnosen hjärtsvikt. Med gränsvärdet 50 ng/l erhöles alltså i denna studie [4] möjlighet att med mycket hög sannolikhet utesluta hjärtsvikt som orsak till patientens symptom och tecken, det av Läke-medelsverket nämnda målet för den diagnostiska applikationen av mätningarna [1].

N-terminalt proBNP

Det råder heller ingen enighet rörande lämplig typ av beslutsgräns eller lämpliga beslutsgränsvärden med den namngivna metoden för mätning av N-terminalt proBNP (det aminoterminala fragmentet av förstadiet till BNP). Koncentrationer-

na av denna peptid, eller snarare grupp av peptider, är högre än de för BNP.

Detta är en följd av lägre eliminationshastighet från blodbanan. Det molära koncentrationförhållandet mellan N-terminalt proBNP och BNP varierade i en studie av friska och patienter med hjärtsvikt från 1,8 hos friska till 5,0 hos patienter i NYHA-klass IV. Eftersom molekylmassan är cirka 2,4 gånger högre för proBNP än för BNP blir motsvarande massförhållanden (enheten ng/l) 4,5 och 12,3 [5]. I en aktuell studie av patienter med miss-tänkt hjärtsvikt var det molära koncentrationförhållandet ca 3 [6]. Det är därför rimligt att anta att beslutsgränsvärdena för masskoncentration av N-terminalt proBNP bör vara ca 6 gånger högre (eller mer) för N-terminalt proBNP än för BNP.

I en aktuell multicenterstudie med mätning av N-terminalt proBNP [7] befanns koncentrationen 300 ng/l vara lämpligt beslutsgränsvärde för uteslutning av hjärtsvikt vid akut dyspné (alltså motsvarande 50 ng/l för BNP i Maiselgruppens undersökning [4]).

Högre koncentrationer befanns ge optimal kombination av sensitivitet och specificitet i åldersgrupperna <50 år (450 ng/l), mellan 50 och 75 år (900 ng/l) samt >75 år (1 800 ng/l). I en tidigare rapport från 2005 av Januzzi och medarbetare [8] befanns gränsvärdet 900 ng/l ge optimal sensitivitet och specificitet för hela studiegruppen. Denna koncentration motsvarar alltså ungefär BNP-koncentrationen 100 ng/l i Maiselgruppens undersökning [4]. En tidigare undersökning av motsvarande slag i Christchurch, Nya Zeeland, gav däremot vid handen att 2 900 ng/l (340 pmol/l) gav högst riktighet med samma mätmetod [9]!

Hjärtsvikt i primärvården

Ingen konsensus råder heller om lämpligt gränsvärde för uteslutning av hjärtsvikt i primärvården, främst på grund av otillräcklig information om övre hälsorelaterade referensintervallgränser. Läkemedelsverket skriver: »Tillsvidare rekommenderas att man inom öppenvården använder metodernas övre referensvärden som beslutsgränser ...« Det av Läkemedelsverket omnämnda diagnostikföretaget har föreslagit beslutsgränsen 125 ng/l för patienter <75 års ålder [10]. Denna koncentration ligger långt under de övre referensinter-

vallgränserna för män och kvinnor, att döma av en svensk studie [11], men närmare de hälsorelaterade övre referensintervallgränserna bestämda i en brittisk studie [12].

Uppenbarligen förtjänar problematiken kring beslutsgränser och gränsvärden, och deras relation till de normala referensintervallgränserna, en allsidig belysning med en redovisning av den samlade litteraturen i dessa frågor och de slutsatser som bör dras för tillämpningen av mätningarna i öppen och slutenvård. Avsaknaden av extern kvalitetssäkring för mätningarna försvårar dock jämförelse mellan skilda grupperresultat.

Andra faktorer vid bedömning

Läkemedelsverkets information är ofullständig vad avser övriga faktorer att ta hänsyn till vid tolkningen av mätvärdet för natriuretiska peptider. Sådana är behandling med vissa läkemedel, kön, ålder, njurfunktion, förmaksflimmer och anemi. Det kan därför vara aktuellt att här använda andra beslutsgränsvärden än hos patienter med nydebuterad symtomgivande sjukdom och som inte behandlas med läkemedel av intresse i detta sammanhang. Maiselgruppen har, exempelvis, visat möjligheten att använda BNP-koncentrationen 20 ng/l, cirka hälften av värdet för övre referensintervallgränsen för medelålders individer [13] respektive 65–74-åringar [14], för att utesluta hjärtfunktionsnedsättning hos en grupp män, många med läkemedelsbehandling, som remitterats för ekokardiografisk undersökning [15].

Beslutsgränsvärden hos patienter med till exempel läkemedelsbehandling kan således mycket väl ligga inom det normala referensintervallet [16, 17]. Det vi finner slående med Christchurchrapporten [9], liksom med multicenterstudien [7], är avsaknaden av information om läkemedelsintag hos patienterna, medan det av rapporten från Januzzi och medarbetare [8] framgår att minst två tredjedelar av patienterna med hjärtsvikt erhöll läkemedel kända för att påverka kon-

centrationerna av BNP och N-terminalt proBNP. Primärvårdspatienterna i Zaphirious och medarbetares studie [10] inkluderade sannolikt patienter med läkemedelsbehandling som påverkar koncentrationerna av natriuretiska peptider.

Detta understryker ytterligare behovet av en belysning av beslutsgränsvärden med hänsynstagande till preanalytiska faktorer som är kända för att påverka koncentrationerna av de aktuella peptiderna.

Mätmetoder

Litteraturen om mätmetoder för natriuretiska peptider är omfattande och till stor del kontroversiell. I en översikt av 20 studier [18] redovisas tre allmänt tillgängliga metoder för BNP-mätning (Shionogi i 7, Peninsula i 5 och Biosite i 3 artiklar). Ytterligare metoder har blivit tillgängliga på den svenska marknaden under de senaste åren (Abbott, Bayer, Beckman). Dessutom har en rad forskningsmetoder beskrivits för BNP-mätning. Behovet av väl validerade metoder är uppenbart [19, 20].

Den av Läkemedelsverket omnämnda metoden för BNP-mätning är avsedd för patientnära bruk, exempelvis vid mottagningar i primärvård, akutsjukhusvård och sjukhusvårdslinjer. Av företagets marknadsföring att döma kan man få intrycket att den laborerande personalen inte behöver laboratorieutbildning och att verksamheten kan bedrivas utan ledningsansvar eller kvalitetssäkring från professionellt laboratoriemedicinskt håll. Vi har dock inte kunnat finna någon dokumentation av metodens egenskaper under sådana betingelser. Någon oberoende utvärdering av metodens prestanda hos slutanvändare, exempelvis enligt SKUP (Skandinavisk utprovning av laboratorieutrustning för primärvården), finns heller inte. Att Läkemedelsverket synes rekommendera just denna metod för BNP-mätning förvånar oss därför.

På marknaden finns således flera metoder för mätning av natriuretiska peptider av B-typ, främst avsedda för användning av utbildad personal vid kliniskt kemiska laboratorier. Här är man väl förtrogen med gängse kvalitetssäkring.

Mätmetoder såväl som utveckling av

Innan mätningarna blir etablerad rutin bör konsensus nås rörande såväl beslutsgränser som handläggningen av patienter med mätvärden över respektive under gränsvärdena.

Användning av mätningarna bör ske i samråd med professionella laboratorier, på basen av den vetenskapliga litteraturen på området och med öppenhet inför den metodologiska utvecklingen.

förenklade mätsystem för patientnära bruk är ett fält under snabb utveckling.

Slutsatser

Mätning av natriuretiska peptider av B-typ har högt diagnostiskt värde med betydande potential för effektivisering av differentialdiagnostiken hos en patient med symtom och tecken som vid hjärtsvikt samt vid flera andra kardiella sjukdomstillstånd. Innan mätningarna blir etablerad rutin bör konsensus nås rörande såväl beslutsgränser som handläggningen av patienter med mätvärden över respektive under gränsvärdena.

Användning av mätningarna bör ske i samråd med professionella laboratorier, på basen av den vetenskapliga litteraturen på området och med öppenhet inför den metodologiska utvecklingen. För att säkerställa hög grad av jämförbarhet mellan mätvärden erhållna vid skilda mätplatser bör intern och extern kvalitetssäkring utarbetas.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. Diagnostik och behandling av kronisk hjärtsvikt - behandlingsrekommendation. Information från Läkemiddelsverket 2006;17(1):1-11.
2. Natriuretiska peptider som hjälp vid diagnostik av hjärtsvikt. SBU Alert-rapport nr 2005-01. ISSN 1652-7151. www.sbu.se/alert
3. Lindstedt G. Medicinsk kontrovers. Kontra: Natriuretiska peptider som diagnostiskt hjälpmedel. Ännu finns hinder för rutinmässig användning vid hjärtsvikt. Läkartidningen 2006;103:930-7.
4. 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.
5. Prontera C, Emdin M, Zucchelli GC, Ripoli A, Passino C, Clerico A. Analytical performance and diagnostic accuracy of a fully-automated electrochemiluminescent assay of the N-terminal fragment of brain natriuretic peptide in patients with cardiomyopathy: comparison with immunoradiometric assay methods for brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide. *Clin Chem Lab Med* 2004;42(1):37-44.
6. Mikkelsen KV, Bie P, Møller JE, Ryde H, Videbaek L, Haghfelt T. Diagnostic accuracy of plasma brain natriuretic peptide and aminoterminal-proBNP in mild heart failure depends on assay and introduction of therapy. *Scand J Clin Lab Invest* 2005;65(8):633-47.
7. Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, Bayes-Genis A, Ordonez-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 1256 patients: The International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J* 2006;27(3):330-7. Epub 2005 Nov 17.
8. Januzzi JL Jr, Camargo CA, Anwaruddin S, Bagish 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.
9. Lainchbury JG, Campbell E, Frampton CM, Yandle TG, Nicholls MG, Richards AM. Brain natriuretic peptide and N-terminal brain natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure in patients with acute shortness of breath. *J Am Coll Cardiol* 2003;42(4):728-35.
10. Zaphiriou A, Robb S, Murray-Thomas T, Mendez G, Fox K, McDonagh T, et al. The diagnostic accuracy of plasma BNP and NTproBNP 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.
11. 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.
12. Galasko GI, Lahiri A, Barnes SC, Collinson P, Senior R. What is the normal range for N-terminal pro-brain natriuretic peptide? How well does this normal range screen for cardiovascular disease? *Eur Heart J* 2005;26(21):2269-76. Epub 2005 Jul 21.
13. Clerico A, Prontera C, Emdin M, Passino C, Storti S, Poletti R, et al. Analytical performance and diagnostic accuracy of immunometric assays for the measurement of plasma B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal proBNP. *Clin Chem* 2005;51(2):445-7 (se även datasupplement).
14. Wu AH, Packer M, Smith A, Bijou R, Fink D, Mair J, et al. Analytical and clinical evaluation of the Bayer ADVIA Centaur automated B-type natriuretic peptide assay in patients with heart failure: a multisite study. *Clin Chem* 2004;50(5):867-73.
15. Atisha D, Bhalla MA, Morrison LK, Felicio L, Clopton P, Gardetto N, et al. A prospective study in search of an optimal B-natriuretic peptide level to screen patients for cardiac dysfunction. *Am Heart J* 2004;148(3):518-23.
16. Williams SG, Ng LL, O'Brien RJ, Barker D, Li YF, Tan LB. Safe use of brain natriuretic protein to rule out the diagnosis of heart failure depends on the selection of cut off value. *Heart* 2005;91(8):1090-1.
17. Maisel A. The coming of age of natriuretic peptides: the emperor does have clothes! *J Am Coll Cardiol* 2006;47(1):61-4.
18. 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(18):1978-84.
19. Yandle T, Fisher S, Espiner E, Richards M, Nicholls G. Validating aminoterminal BNP assays: a word of caution. *Lancet* 1999;353(9158):1068-9.
20. Kragelund C, Omland T. B-type natriuretic peptide (BNP) or N-terminal-proBNP for the diagnosis of heart failure: which peptide is the better choice? *Scand J Clin Lab Invest* 2005;65(8):629-32.