

Natriuretiska peptider som hjälp vid diagnostik av hjärtsvikt

SBU ALERT-RAPPORT NR 2005-01 • 2005-01-21 • WWW.SBU.SE/ALERT



Sammanfattning och slutsatser

METOD OCH MÅLGRUPP Omkring 200 000 svenskar har symtomgivande hjärtsvikt och ungefär lika många har nedsatt hjärtfunktion utan symtom. Vanliga symtom på hjärtsvikt är andfåddhet, trötthet och svullna ben. För att ställa diagnos krävs därtill en objektivt påvisad nedsättning av hjärtfunktionen. Vanligtvis bestäms hjärtfunktionen med hjälp av ekokardiografi (ultraljudsundersökning av hjärtat), vilket är en personalkrävande och relativt dyr undersökning. Långt ifrån alla patienter som har symtom på hjärtsvikt visar sig ha nedsatt hjärtfunktion. En metod som kan utgöra en hjälp att vid symtom på hjärtsvikt avgöra om patienten har risk för att ha denna sjukdom eller ej är att mäta blodets koncentration av peptiderna BNP (brain natriuretic peptide) respektive NT-proBNP. Dessa peptider produceras i ökad omfattning när hjärtats kammarmuskulatur utsätts för belastning. Efter provtagning är NT-proBNP stabilt i rumstemperatur i upp till tre dygn. Detta innebär att det inte krävs omedelbar analys vid ett laboratorium. BNP kräver däremot analys i nära anslutning till provtagningen. Analysen kan dock ske med en patientnära metod som ger svar inom 15 minuter. Eftersom provtagning och analys är enkla kan metoden användas inom primärvården förutsatt att en investering i analysapparat görs. Den potentiella målgruppen för metoden uppskattas betydligt överstiga 20 000 patienter per år i Sverige.

FRÅGESTÄLLNING Den frågeställning som utvärderingen avser att besvara är huruvida mätning av blodets koncentration av BNP eller NT-proBNP underlättar diagnostik av hjärtsvikt.

PATIENTNYTTA Flera studier har visat att bestämning av natriuretiska peptider har ett högt negativt prediktionsvärde. Detta innebär att man med hjälp av testresultat med mycket god säkerhet kan utesluta att en undersökt person har hjärtsvikt. Testens positiva prediktiva värde är inte alls lika högt. Vid ett förhöjt värde måste man därför komplettera utredningen med en undersökning av hjärtfunktionen, för att slutligt fastställa om en patient har hjärtsvikt eller inte.

EKONOMISKA ASPEKTER Provtagning och analys av BNP eller NT-proBNP kostar 200–350 kronor per prov. Detta kan jämföras med kostnaden för en ekokardiografisk undersökning som är 1 500–2 500 kronor.

SBU:s bedömning av kunskapsläget

Det finns ett måttligt starkt vetenskapligt stöd (Evidensstyrka 2)* för att BNP eller NT-proBNP med god säkerhet kan användas för att utesluta hjärtsvikt. Däremot är kunskapen om metodens kostnadseffektivitet i relation till andra metoder för att diagnostisera hjärtsvikt fortfarande otillräcklig (Evidensstyrka 4)*.

**Detta är en gradering av styrkan i det vetenskapliga underlag som en slutsats grundas på. Graderingen görs i fyra nivåer; Evidensstyrka 1 = starkt vetenskapligt underlag, Evidensstyrka 2 = måttligt starkt vetenskapligt underlag, Evidensstyrka 3 = begränsat vetenskapligt underlag, Evidensstyrka 4 = otillräckligt vetenskapligt underlag.*

Natriuretiska peptider som hjälp vid diagnostik av hjärtsvikt

Rapporten är framtagen av SBU i samarbete med:

- **Ulf Dahlström** (sakkunnig), professor, överläkare, Kardiologiska kliniken, Universitets-sjukhuset i Linköping, Linköping.
- **Karl Swedberg** (granskare), professor, överläkare, Medicin, Sahlgrenska Universitets-sjukhuset/Östra, Göteborg.

Problembeskrivning

Hjärtsvikt är ett vanligt tillstånd som, i motsats till flera andra hjärtsjukdomar, fortfarande ökar [1,2]. Cirka 200 000 svenskar har denna diagnos och ungefär lika många personer har nedsatt hjärtfunktion utan symtom (latent hjärtsvikt). Hjärtsvikt är ett allvarligt tillstånd och prognosen är dålig, även om adekvat medicinsk behandling ges [3]. Vissa behandlingsframsteg har rapporterats under senare tid [4–7]. Det har uppskattats att cirka 2 procent av hälso- och sjukvårdsbudgeten går till vård av patienter med hjärtsvikt [8,9]. Tidigare insatt effektiv behandling skulle öka överlevnaden, förbättra livskvaliteten och dessutom bidra till ett minskat sjukvårdsbehov.

Att diagnostisera hjärtsvikt är inte alltid lätt, särskilt inte vid lindriga till mätligt svåra tillstånd [10,11]. För att ställa diagnosen krävs att patienten har symtom eller fynd som är förenliga med hjärtsvikt (andfäddhet, trötthet, svullna ben) i kombination med en objektivt påvisad nedsättning av den systoliska¹ eller diastoliska hjärtfunktionen² [12]. Det vanligaste sättet att bestämma hjärtfunktionen är med hjälp av ekokardiografi³. Ekokardiografi är en personalkrävande och relativt dyr undersökning. Undersökningskapaciteten är begränsad med väntetider som följd. Detta medför att många patienter inte får en adekvat utredning och att diagnosen enbart baseras på kliniska symtom eller fynd utan en dokumenterat nedsatt hjärtfunktion. Detta leder till att ett stort antal patienter i dagsläget varken får korrekt diagnos eller korrekt behandling.

En metod, som kan komma att underlätta diagnostiken av hjärtsvikt, är att mäta blodets koncentration av så kallade natriuretiska peptider och därigenom, bland de patienter som har misstänkt hjärtsvikt, sortera bort dem som inte har risk för denna sjukdom. Därigenom skulle användningen av ekokardiografi kunna effektiviseras. De natriuretiska peptider som i första hand kommer ifråga är BNP⁴ eller den inaktiva metaboliten NT-proBNP⁵, som har en betydligt längre halveringstid i blodbanan än BNP. Ökad mängd av BNP produceras vid tillstånd som ger en ökad väggspänning i kammarväggen, t ex ischemisk hjärtsjukdom, vänsterkammarhypertrofi och kronisk hjärtsvikt [13].

Frågeställning

Denna utvärdering baseras på en systematisk litteratursökning och litteraturgenomgång. Den frågeställning som avses att besvaras är huruvida mätning av blodets koncentration av BNP eller NT-proBNP underlättar diagnostik av hjärtsvikt.

Beskrivning av metoden

De natriuretiska peptiderna bestäms med immunokemisk metodik. Tillvägagångssättet har tidigare varit omständligt, framför allt vad gäller BNP, genom att patienten då skulle vara fastande och ha vilat i 30 minuter innan provet togs. Därtill krävdes omedelbar fryscentrifugering för att provet skulle hålla sig till analystillfället. Metaboliten NT-proBNP är däremot stabil i rumstemperatur under flera dygn [14,15]. Eftersom provtagning och analys numera är enkla kan metoden även användas inom primärvården, förutsatt investering i analysapparat.

Olika referensvärden används vid de olika analysmetoderna, vilket är viktigt att beakta vid tolkning av resultaten [16]. Två nyligen lanserade analysmetoder är dels den patientnära metoden Biosite Triage BNP och dels laboratoriemetoden Elecsys NT-proBNP. Biosite Triage medger direkt analys med hjälp av en automatisk, portabel analysator som redan efter cirka 15 minuter ger svaret. Patienten kan således få svar under sitt läkarbesök [17]. Det snabba svaret vid patientnära analyser kan innebära fördelar för läkare och patient under förutsättning att den diagnostiska kvaliteten är tillgodosedd. Fler patientnära metoder är under utveckling. Mätning av NT-proBNP förutsätter tillgång till Elecsys utrustning, en utbredd laboratoriemetod som används på flera sjukhus i Sverige. De två metoderna är väsentligen jämförbara vad gäller specificitet⁶ och sensitivitet⁷ av BNP respektive NT-proBNP [18,19].

För att korrekt kunna tolka uppmätta nivåer av de natriuretiska peptiderna måste man känna till faktorer som kan påverka svaret. Nivåerna är högre hos äldre individer, dvs värdena är tydligt åldersrelaterade. Detta anses bero på att äldre har en fysiologisk nedsättning av njurfunktionen

¹ Hjärtkamrarnas sammandragande muskelfunktion.

² Hjärtkamrarnas avslappnings- och fyllnadsförmåga.

³ Ultraljudsundersökning av hjärtat.

⁴ "Brain natriuretic peptide", den aktiva peptiden efter klyvning av pro-BNP.

⁵ Aminoterminala peptiden, biologiskt inaktiva metaboliten av pro-BNP.

⁶ Andelen av friska som metoden identifierar korrekt (genom att utfalla negativt, dvs ge normalt resultat).

⁷ Andelen av sjuka som metoden identifierar korrekt (genom att utfalla positivt, dvs ge onormalt resultat).

samt att rubbad systolisk eller diastolisk hjärtfunktion är vanligare hos äldre än yngre individer [20]. Dessutom föreligger i vissa studier en skillnad i resultat mellan könen, som innebär högre värden hos kvinnor än män [21]. Referensintervallen måste därför korrigeras, framför allt för ålder dock kanske inte för kön (se Faktaruta 1).

Det är välkänt att nivån av de natriuretiska peptiderna är förhöjd hos patienter med symtomatisk hjärtsvikt. Det är dock inte enbart hjärtsvikt som ger en förhöjd nivå. Den kan även vara förhöjd hos patienter med akut hjärtinfarkt, instabil kranskärslsjukdom [22], förmaksflimmer [23], diabetes [24], hypertoni⁸ med hjärthypertrofi⁹ [25] och efter hård fysisk ansträngning [26]. Under behandling med vissa hjärt-kärläkemedel, vilka på ett eller annat sätt underlättar hjärtarbetet, minskar nivån av de natriuretiska peptiderna (t ex beta-receptorblockerare, aldosteronhämmare och ACE-hämmare) [27–29]. Det är möjligt att behandlingen av hjärtsvikt kan komma att styras efter blodnivåer av BNP respektive NT-proBNP. Kvarstående höga nivåer tyder på fortsatt högre risk [30]. Hittills lovande resultat behöver dock konfirmeras i större prospektiva studier.

Målgrupp

Den primära målgruppen för diagnostik med BNP eller NT-proBNP är patienter med symtom förenliga med hjärtsvikt eller där man genom andra fynd misstänker denna sjukdom. Målsättningen är att identifiera de patienter som har låg sannolikhet för hjärtsvikt, så att onödiga vidare utredning av hjärtfunktionen kan undvikas. Minst 20 000 svenskar får årligen diagnosen hjärtsvikt. Av patienter med oklar orsak till andfåddhet har utländska studier visat att högst var fjärde hade hjärtsvikt [31,32]. Om dessa siffror stämmer för Sverige skulle det innebära en potentiell målgrupp för metoden bestående av totalt cirka 80 000 personer per år med symtom eller fynd förenliga med hjärtsvikt.

Relation till andra metoder

Ekokardiografi är den vanligaste och viktigaste metoden för noggrann kartläggning av hjärtfunktionen och slutligt fastställande av diagnosen hjärtsvikt [10–12]. Bestämning av mängden BNP eller NT-proBNP i blodet är ett komplement, inte ett alternativ till ekokardiografi. Metodens höga negativa prediktiva värde gör att man genom analysen kan välja ut de patienter där sannolikheten för hjärtsvikt är högre och remittera dessa till ekokardiografi. Ett sådant förhållningssätt skulle leda till ett behov av betydligt färre

remisser till ekokardiografiundersökning, vilket skulle ge en bättre hushållning med de begränsade resurserna.

Patientnytta

I den populationsbaserade studien "Hillingdon Heart Failure Study" inkluderades 122 konsekutivt utvalda patienter som fått hjärtsviktsdiagnos inom primärvården [33]. Patienterna bedömdes av en panel bestående av experter inom kardiologi. Därtill gjordes en bestämning av BNP-nivån. Enligt experternas bedömning hade endast en tredjedel av patienterna hjärtsvikt. Vid ett beslutsvärde¹⁰ för BNP på 22 pmol/L (76,4 ng/L) var det negativa prediktiva värdet, dvs sannolikheten för att en individ med ett BNP-värde lägre än beslutsvärdet inte hade hjärtsvikt, enligt experternas bedömning 98 procent (se Tabell 1).

I en randomiserad studie från Nya Zeeland [34] ingick 305 primärvårdspatienter, som pga andfåddhet eller perifera ödem misstänktes ha hjärtsvikt. Enligt en expertpanel-bedömning hade bara 25 procent av patienterna denna diagnos. Om läkaren gavs tillgång till information om ekokardiografi, röntgen av hjärta och lungor samt EKG¹¹ förbättrades den diagnostiska tillförlitligheten med 8 procent medan information om värdet på NT-proBNP förbättrade precisionen med 21 procent genom att patienter som inte hade hjärtsvikt som orsak till sina symtom kunde uteslutas. Det beslutsvärde som i denna studie gav den bästa precisionen var NT-proBNP under 100 pmol/L.

Faktaruta 1 Faktorer som kan påverka nivån av de natriuretiska peptiderna.

Faktorer som kan *stegra nivån* av de natriuretiska peptiderna:

- Nedsatt njurfunktion (Vissa peptider utsöndras via njurarna)
- Förmaksflimmer, supraventrikulära takyarytmier
- Hjärtklaffel, t ex aortastenosis, mitralisinsufficiens
- Hjärtinfarkt
- Stigande ålder
- Kvinnligt kön.

Faktorer som kan *minska nivån* av de natriuretiska peptiderna:

- Kardiiovaskulär medicinering
 - ACE-hämmare
 - Angiotensin II-hämmare
 - Betareceptorblockerare
 - Aldosteronhämmare.

⁸ Högt blodtryck.

⁹ Förtjockning av hjärtats väggar.

¹⁰ Det värde som satts som gräns mellan att ha respektive inte ha risk för hjärtsvikt.

¹¹ Elektrokardiografi, dvs elektrisk undersökning av hjärtat.

Tabell 1 Studier som ligger till grund för slutsatsen angående kunskapsläget.

Referens	Studiepopulation	Beslutsvärde	Negativt prediktivt värde	Slutsats
33	122 primärvårdspatienter med diagnos hjärtsvikt	BNP 22 pmol/L	98%	Med hjälp av BNP kunde man med hög säkerhet identifiera patienter med annan orsak till sina symtom än hjärtsvikt
34	305 primärvårdspatienter som pga andfåddhet och ödem miss-tänktes ha hjärtsvikt	NT-proBNP 100 pmol/L	ej tillämpligt	NT-proBNP förbättrade den diagnostiska precisionen markant genom att patienter som inte hade hjärtsvikt som orsak till sina symtom kunde uteslutas
35	607 primärvårdspatienter	NT-proBNP 36 pmol/L	100%	Analys av NT-proBNP gjorde att patienter som inte hade hjärtsvikt kunde uteslutas
36	1 586 patienter som söker akut pga andfåddhet	BNP 100 ng/L	96%	Analys av BNP kunde med hög säkerhet skilja ut patienter som inte hade hjärtsvikt

I en engelsk kohortstudie inkluderades 607 personer som var äldre än 45 år och antingen hade en känd och behandlad hjärtsvikt eller bedömdes ha risk för hjärtsvikt [35]. Ett beslutsvärde för NT-proBNP på 36 pmol/L gav 100 procents sensitivitet, 18 procents specificitet, ett negativt prediktivt värde på 100 procent och ett positivt prediktivt värde på 39 procent jämfört med diagnos av hjärtsvikt enligt sedvanliga kriterier.

Bestämning av natriuretiska peptider har också använts för att bedöma om patienter som söker akut för andfåddhet har hjärtsvikt. Även i denna situation var metoden överlägsen klinisk bedömning för att sortera fram patienter med låg sannolikhet för hjärtsvikt. I dessa studier användes den patientnära metoden BNP Triage. Vid ett beslutsvärde på 100 ng/L var sensitiviteten 97 procent, specificiteten 71 procent och det negativa prediktiva värdet 96 procent [36]. Dessa och liknande studier har lett till att man, i de europeiska riktlinjerna för handläggning av hjärtsvikt, rekommenderat BNP eller NT-proBNP för att identifiera patienter med låg sannolikhet för hjärtsvikt som orsak till sina symtom [12]. De ovan citerade studierna har sammanfattats i Tabell 1.

Den diagnostiska säkerheten vid mätning av natriuretiska peptider har jämförts med standardmetoden ekokardiografi. Det ekokardiografiska utfallsmåttet är ejektionsfraktionen (EF¹²). En EF understigande 30 procent tyder

på en kraftigt nedsatt systolisk hjärtfunktion. Det finns ett samband mellan den ekokardiografiskt mätta ejektionsfraktionen och nivån av de natriuretiska peptiderna. Korrelationen är hög vid en uttalad nedsättning av den systoliska hjärtfunktionen (EF <30 procent) men sämre vid måttlig nedsättning (EF <40 procent). Vid diastolisk funktionsnedsättning (nedsatt fyllnadsfunktion) är korrelationen i hög grad beroende på typen av funktionsnedsättning, relaxationsrubbing¹³ eller pseudonormaliserat¹⁴ eller restriktivt fyllnadsmönster¹⁵. Förklaringen är att peptidnivån är ett uttryck för hjärtats fyllnadstryck¹⁶ och att det krävs ett förhöjt tryck och därmed väggspänning för att peptiden ska utsöndras. Så är inte fallet hos patienter med mild relaxationsstörning medan det alltid förekommer hos dem med ett pseudonormaliserat eller restriktivt fyllnadsmönster [37].

För att hjärtfunktionen ska minska fordras en strukturell funktionsnedsättning¹⁷ medan de natriuretiska peptiderna utsöndras som svar på en ökad spänning i förmaks- eller kammarväggen, vilken i sin tur beror på att hjärtats fyllnadstryck har ökat. Denna förändring föregår i regel den strukturella funktionsstörningen. Man kan knappast förvänta sig en höggradig samvariation mellan EF-värdet och nivån av de natriuretiska peptiderna eftersom de ger olika typ av information om patienten.

Koncentrationen av de natriuretiska peptiderna är förhöjd hos patienter med kronisk hjärtsvikt jämfört med individer med normal hjärtfunktion. Ju mer uttalad hjärtsvikten är desto högre blir koncentrationen av den natriuretiska peptiden. BNP och NT-proBNP har visat en hög känslighet för nedsatt vänsterkammarfunktion. En förhöjd peptidnivå kan således bero på en rubbad hjärtfunktion. Som tidigare nämnts kan förhöjda värden dock ha en rad andra orsaker. En viktig fråga är därför hur värdet på de natriuretiska peptiderna ska tolkas. Detta betyder att en patient som söker för andfåddhet och inte har behandlats med hjärt-kärl-läkemedel med stor sannolikhet har hjärtsvikt om inga andra

¹² Proportionen av befintligt blod i vänstra hjärtkammaren som pumpas ut vid ett hjärtslag. Används som ett uttryck för hjärtats pumpförmåga.

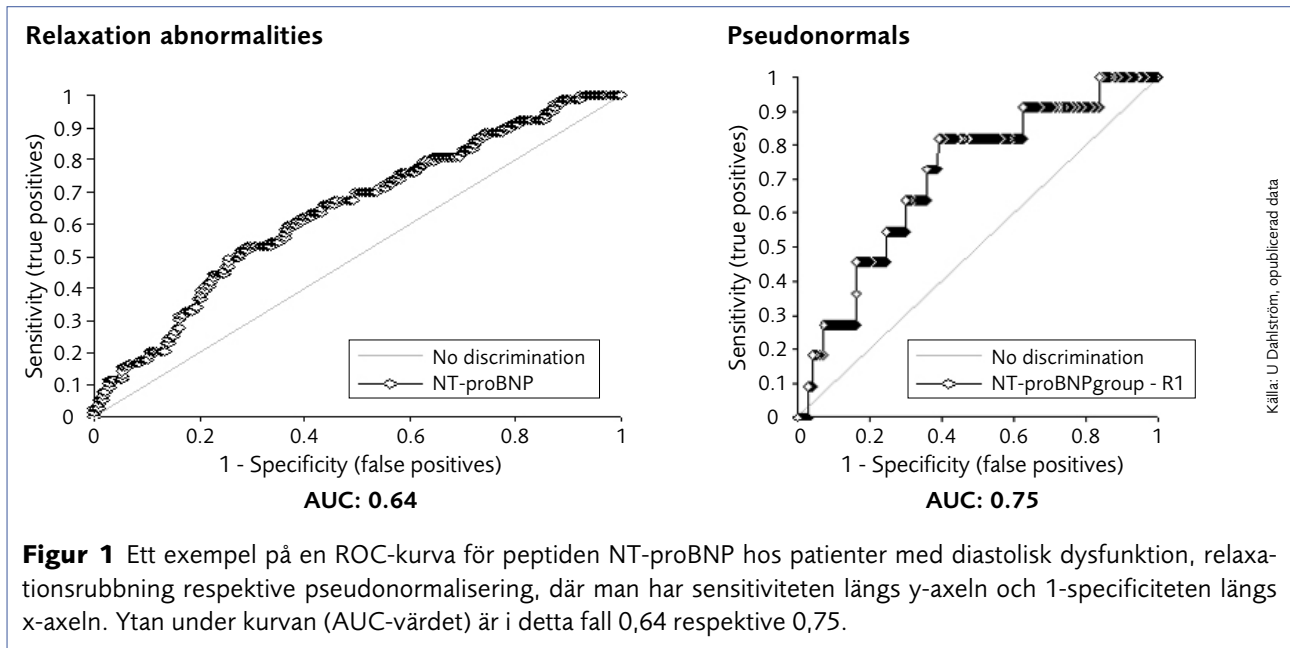
¹³ Rubbing av hjärtmuskeln förmåga till avslappning.

¹⁴ Den ekokardiografiska bilden liknar det normala blodflödet över mitralisklaffarna men är uttryck för ett sjukdomstillstånd med kraftigt förhöjda fyllnadstryck.

¹⁵ Ett flödesmönster över mitralisklaffarna som indikerar ett tillstånd med kraftigt förhöjda fyllnadstryck.

¹⁶ Trycket inne i hjärtat.

¹⁷ Nedsatt hjärtfunktion som kan illustreras med ekokardiografi.



tillstånd föreligger som kan höja koncentrationen av de natriuretiska peptiderna. För att bevisa att patienten verkligen har hjärtsvikt krävs dock att en undersökning av att hjärtfunktionen görs. Om patienten har normala peptidnivåer kan man däremot omedelbart, och med mycket hög sannolikhet, utesluta hjärtsvikt. Välbehandlade patienter med kronisk hjärtsvikt kan ha helt normala peptidnivåer om behandlingen har normaliserat fyllnadstrycken och därmed eliminerat förutsättningarna för en vidmakthållen förhöjd spänning i förmaks- eller kammarmuskulväggen.

Beslutsvärdena för natriuretiska peptider liksom nivåerna på diagnostisk specificitet respektive sensitivitet kan i litteraturen variera för samma grad av hjärtfunktionsnedsättning. En förklaring är att man i studierna inkluderat patienter med olika ålders- och könsfördelning och varierande läkemedelsbehandling. En annan förklaring kan vara att tolkningen av den ekokardiografiska undersökningen varierar (visuell EF-bestämning, EF-bestämning enligt Simpson, EF-bestämning med radionuklidteknik m m). Vidare kan användning av olika metoder för analys av de natriuretiska peptiderna ha inverkat. Sannolikt är det mest korrekt att utföra en ROC-analys (Receiver Operating Characteristic), dvs att i grafisk form beskriva specificiteten på x-axeln och sensitiviteten på y-axeln och sedan beräkna ytan under kurvan. Denna analys medger en matematisk beräkning av beslutsvärdet för en given sensitivitet respektive specificitet (Figur 1). Beslutsvärdet för natriuretiska peptider bör väljas så att man får en hög diagnostisk sensitivitet (ett högt negativt prediktivt värde). Om värdet på BNP eller NT-proBNP understiger det valda beslutsvärdet innebär det att sannolikheten för att patienten har hjärtsvikt är liten och man bör söka andra förklaringar till de aktuella symtomen. Om värdet överstiger det valda beslutsvärdet kan utredningen komplet-

teras med bestämning av hjärtfunktionen (ekokardiografi i första hand) för att verifiera hjärtmuskelpåverkan, en förutsättning för att slutligt fastställa diagnosen hjärtsvikt. Se Faktaruta 2 angående klinisk användning av mätning av peptider.

Komplikationer och biverkningar

Provtagning och analys av natriuretiska peptider har inte befunnits medföra biverkningar utöver de för blodprovstagning redan kända, vilka är försumbara.

Ekonomiska aspekter

Kostnad

Analyskostnaden för BNP eller NT-proBNP är cirka 200–350 kronor medan kostnaden för en ekokardiografisk undersökning, beroende på omfattningen, är 1 500–2 500 kronor. Till detta ska läggas att ekokardiografi vanligtvis inte utförs i primärvården. Således behöver de aktuella patienterna remitteras till den sjukvårdsinrättning där ekokardiografi kan ske med tillhörande resekostnader och tidsförluster. Om analys av natriuretiska peptider gör att rätt patienter remitteras till ekokardiografi skulle den totala

Faktaruta 2 Användning av natriuretiska peptider i klinisk praxis.

Vid följande tillstånd kan natriuretiska peptider ge en ökad klinisk information:

- Symtom/fynd förenliga med hjärtsvikt
- Nedsatt vänsterkammarmfunktion utan kliniska symtom
- Utredning av oklar andfåddhet.

kostnaden för diagnostik av hjärtsvikt kunna minskas vid en oförändrad mängd patienter som undersöks i primärvården. Befintliga köer till ekokardiografi kommer därmed troligen att minska genom att färre patienter behöver remitteras till sådan utredning.

Kostnadseffektivitet

I en liten engelsk studie undersöktes 83 patienter med symtom förenliga med hjärtsvikt oberoende av ekokardiografisk bestämning av hjärtfunktionen (kostnad för ekokardiografisk undersökning 650 kronor) och BNP (kostnad för bestämning av BNP 80 kronor) [38]. Baserat på ett BNP-beslutsvärde om 19 pg/ml behövde 55 patienter sändas till ekokardiografi varvid 26 visade sig ha nedsatt systolisk hjärtmuskelfunktion. Om beslutsvärdet höjdes till 20 pg/ml behövde 49 patienter genomgå ekokardiografi och man hittade 25 med nedsatt hjärtfunktion. Således missade man en patient när beslutsvärdet ökades. Kostnaden för att utreda patienterna var vid beslutsvärdet 19 pg/ml 12 000 kr och vid beslutsvärdet 20 pg/ml 15 500 kr lägre än om alla patienter undersökts med ekokardiografi. Marginalkostnaden för det lägre brytvärdet var därför omkring 3 900 kronor. Det bör emellertid beaktas att detta var en liten studie och att det krävs prospektiva, större studier för att verifiera dessa resultat.

Sjukvårdens struktur och organisation

Hur metoden kan komma att inverka på sjukvårdens struktur och organisation beror på om bestämningen av de natriuretiska peptiderna utförs vid ett centrallabora-

torium eller med en patientnära analys på vårdcentralen. Fördelen med att analysera proven vid ett större laboratorium kan vara högre precision och bättre kvalitetskontroll. Nackdelen är att det tar längre tid att få svar. När bestämning av natriuretiska peptider ska användas för att sortera patienter som söker för andfåddhet är det viktigt med ett snabbt svar och då kan den patientnära analysen ha fördelar. Likaså är den att föredra om transporten av provet från vårdcentralen till laboratoriet kan beräknas ta flera dygn. Det finns klara vinster med en patientnära analys inom primärvården för att välja ut de patienter som pga kvarstående misstanke om hjärtsvikt ska remitteras till ekokardiografi.

Etiska aspekter

Mätning av natriuretiska peptider har visats ha ett högt negativt prediktionsvärde, vilket innebär att en betydligt lägre andel patienter med symtom på hjärtsvikt kommer att vara i behov av vidare utredning med ekokardiografi. Samtidigt går det inte att utesluta att det kan finnas patienter som har hjärtsvikt trots att de via testet inte bedömts ha denna sjukdom. Detta kan leda till att dessa patienter blir föremål för utredningar där man söker annan orsak till symtomen och att diagnos och behandling av hjärtsvikt därmed kommer att senareläggas. Jämfört med dagens praxis är detta dock ett ytterst litet problem. Utan effektiv sortering remitteras patienter idag till ekokardiografi, varav en betydande andel inte har behov av denna undersökning, med långa väntetider som följd.

Tabell 2 Beskrivning av de mest använda bestämningsmetoderna för BNP respektive NT-proBNP.

Metodik		Beslutsvärden	Pris/analys
<i>Laboratoriemetod</i>			
NT-proBNP	Elecsystem; Roche Diagnostics	Män <65 år 100 ng/L	250–350 kr
Fördelar	Hög metodprecision Provet kan förvaras i rumstemperatur under 3 dygn	Kvinnor <65 år 150 ng/L Män ≥65 år 200 ng/L Kvinnor ≥65 år 300 ng/L	
Nackdelar	Analysen sker på laboratorium Transportbehov Svaret är tidsfördröjt		
<i>Patientnära metod</i>			
BNP-Triage	Biosite	Män/kvinnor <65 år 100 ng/L	150–250 kr
Fördelar	Provet analyseras direkt Svaret tillgängligt inom 15–20 minuter och kan direkt påverka utredning/behandling Kan med lätthet användas i primärvården Ingen transport	Män/Kvinnor ≥65 år 200 ng/L	
Nackdelar	Möjligen något sämre precision Särskild apparat för analys placerad utanför laboratorium		

Användning av metoden i Sverige

Denna rapport berör huvudsakligen användningen av BNP respektive NT-proBNP som hjälp vid diagnostik av hjärtsvikt, vilket i dagsläget är det, för allmänt kliniskt bruk, aktuella användningsområdet. Metodens betydelse för prognostisk kartläggning av riskpatienter har också börjat undersökas [39,40]. Såväl BNP som NT-proBNP har visat sig vara starka och oberoende prognostiska markörer hos patienter med hjärtsvikt. Ökade nivåer innebär en påtagligt ökad risk för förtida död eller sjukhusvård.

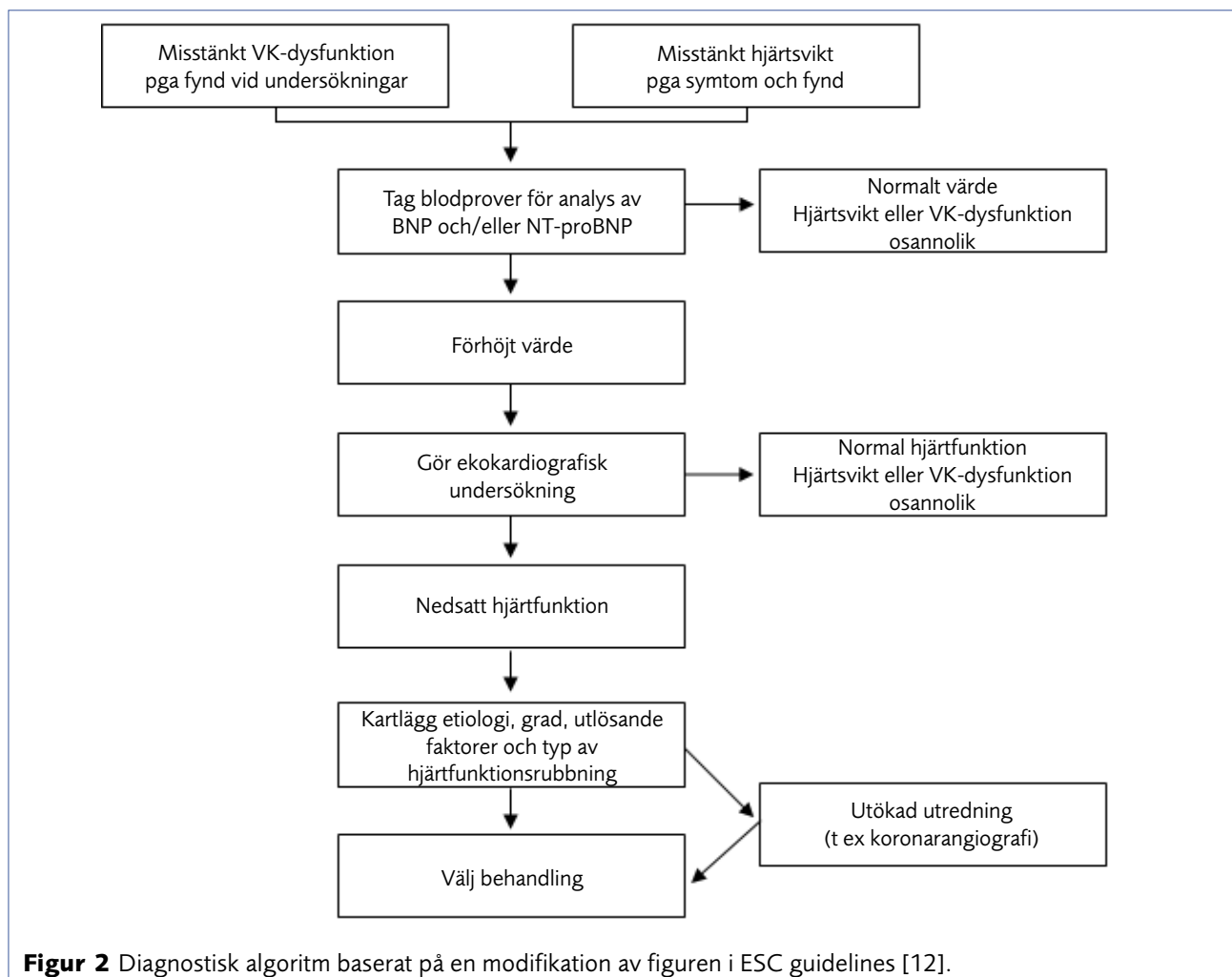
I klinisk praxis används framför allt två metoder för bestämning av BNP och NT-proBNP. Den ena är den patientnära metoden BNP Triage, vilken bygger på en immunokemisk bestämningsmetod med hjälp av en smidig portabel analysapparat (Biosite Diagnostics, San Diego). Analyssvaret är tillgängligt inom 15 minuter efter provtagningen. Den andra är en laboriebaserad elektrokemisk luminiscensmetod för bestämning av NT-proBNP (Elecsys Nt-proBNP, Roche Diagnostics, Basel). Rekommenderade ålders- och könsjusterade beslutsvärden framgår av Tabell 2 [41]. Provsvar under beslutsvärdenas nivå gör sannolikheten för hjärtsvikt låg. Däremot råder inte full enighet

om beslutsvärden där sannolikheten för hjärtsvikt är hög. Sannolikt ligger dessa värden i området 200–300 ng/L. Ett förslag till en diagnostisk algoritm visas i Figur 2.

I framtiden kan metoden komma att användas som hjälp för kontroll av behandlingens effektivitet vid uppföljning av patienter med hjärtsvikt ungefär som man använder HbA1c för att följa patienter med diabetes [42]. Studier pågår för att bekräfta detta. Ännu finns ingen dokumentation som styrker att BNP eller NT-proBNP kan användas för befolkningscreening för att tidigt upptäcka hjärtsvikt även om denna möjlighet diskuteras. Påpekas bör att det ännu inte är visat om kliniskt handlande baserat på analys av peptider påverkar sjuklighet och dödlighet.

Pågående studier

Flera stora studier värderar BNP eller NT-proBNP som medel att styra och optimera hjärtsviktsbehandling. Dessa syftar till att verifiera de preliminärt gynnsamma resultat, som Throughton och medarbetare [42] har bidragit med. En sådan studie är BATTLE-SCARRED (Bnp Assisted Treatment To Lessen Serial Cardiovascular REadmissions and Death). I denna jämförs behandling vägled av NT-



Figur 2 Diagnostisk algoritm baserat på en modifikation av figuren i ESC guidelines [12].

proBNP med behandling given efter klinisk bedömning. I en annan studie, RABBIT (RAPid assessment of Bed-side Bnp In Treatment of heart failure), och i den franska studien STARS (Suivi du Traitement dans l'insuffisance cARdiaque Systolique) är målsättningen att fastställa vilket beslutsvärde på BNP man bör sträva efter [43].

Litteratursökning

Litteraturen har insamlats via en söktjänst från Linköpings Universitetsbibliotek, med kontinuerlig bevakning av ny litteratur. De sökord som används är: natriuretic peptides + heart failure, natriuretic peptides, heart failure, congestive heart failure, left ventricular dysfunction, diastolic dysfunction, diastolic heart failure.

Referenser

- Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, Deckers JW, Poole-Wilson PA, Sutton GC et al. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J* 1997;18(2):208-25. Review.
- McMurray JJ, Stewart S. Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart* 2000;83(5):596-602. Review.
- Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Suresh V, Poole-Wilson PA et al. Survival of patients with a new diagnosis of heart failure: a population based study. *Heart* 2000;83(5):505-10.
- Schaufelberger M, Swedberg K, Koster M, Rosen M, Rosengren A. Decreasing one-year mortality and hospitalization rates for heart failure in Sweden; Data from the Swedish Hospital Discharge Registry 1988 to 2000. *Eur Heart J* 2004;25(4):300-7.
- Roger VL, Weston SA, Redfield MM, Hellermann-Homan JP, Killian J, Yawn BP et al. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *JAMA* 2004;292(3):344-50.
- MacIntyre K, Capewell S, Stewart S, Chalmers JW, Boyd J, Finlayson A et al. Evidence of improving prognosis in heart failure: trends in case fatality in 66 547 patients hospitalized between 1986 and 1995. *Circulation* 2000;102(10):1126-31.
- Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MJ, Ho KK et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med* 2002;347(18):1397-402.
- McMurray J, McDonagh T, Morrison CE, Dargie HJ. Trends in hospitalization for heart failure in Scotland 1980-1990. *Eur Heart J* 1993;14(9):1158-62.
- Ryden-Bergsten T, Andersson F. The health care costs of heart failure in Sweden. *J Intern Med* 1999;246(3):275-84.
- Remes J, Miettinen H, Reunanen A, Pyöralä K. Validity of clinical diagnosis of heart failure in primary health care. *Eur Heart J* 1991;12(3):315-21.
- Hobbs FD, Jones MI, Allan TF, Wilson S, Tobias R. European survey of primary care physician perceptions on heart failure diagnosis and management (Euro-HF). *Eur Heart J* 2000;21(22):1877-87.
- Remme WJ, Swedberg K; Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001;22(17):1527-60.
- Stein BC, Levin RI. Natriuretic peptides: physiology, therapeutic potential, and risk stratification in ischemic heart disease. *Am Heart J* 1998;135(5 Pt 1):914-23. Review.
- Hall C, Aaberge L, Stokke O. In vitro stability of N-terminal proatrial natriuretic factor in unfrozen samples: an important prerequisite for its use as a biochemical parameter of atrial pressure in clinical routine. *Circulation* 1995;91(3):911.
- Downie PF, Talwar S, Squire IB, Davies JE, Barnett DB, Ng LL. Assessment of the stability of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in vitro: implications for assessment of left ventricular dysfunction. *Clin Sci (Lond)* 1999;97(3):255-8.
- Bevilacqua M, Vago T, Baldi G, Norbiato G, Masson S, Latini R. Analytical agreement and clinical correlates of plasma brain natriuretic peptide measured by three immunoassays in patients with heart failure. *Clin Chem* 1997;43(12):2439-40.
- Fischer Y, Filzmaier K, Stiegler H, Graf J, Fuhs S, Franke A et al. Evaluation of a new, rapid bedside test for quantitative determination of B-type natriuretic peptide. *Clin Chem* 2001;47(3):591-4.
- Yeo KT, Wu AH, Apple FS, Kroll MH, Christenson RH, Lewandrowski KB et al. Multicenter evaluation of the Roche NT-proBNP assay and comparison to the Biosite Triage BNP assay. *Clin Chim Acta* 2003;338(1-2):107-15.
- Mueller T, Gegenhuber A, Poelz W, Haltmayer M. Head-to-head comparison of the diagnostic utility of BNP and NT-proBNP in symptomatic and asymptomatic structural heart disease. *Clin Chim Acta* 2004;341(1-2):41-8.
- Sayama H, Nakamura Y, Saito N, Kinoshita M, Suda M. Relationship between left ventricular geometry and brain natriuretic peptide levels in elderly subjects. *Gerontology* 2000;46(2):71-7.
- Masson S, Gorini M, Salio M, Lucci D, Latini R, Maggioni AP. Clinical correlates of elevated plasma natriuretic peptides and Big endothelin-1 in a population of ambulatory patients with heart failure. A substudy of the Italian Network on Congestive Heart Failure (IN-CHF) registry. *IN-CHF Investigators. Ital Heart J* 2000;1(4):282-8.
- Jernberg T, Stridsberg M, Lindahl B. Usefulness of plasma N-terminal proatrial natriuretic peptide (proANP) as an early predictor of outcome in unstable angina pectoris or non-ST-elevation acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2002;89(1):64-6.
- Dickstein K, Larsen AI, Bonarjee V, Thoresen M, Aarsland T, Hall C. Plasma proatrial natriuretic factor is predictive of clinical status in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1995;76(10):679-83.
- Yano Y, Katsuki A, Gabazza EC, Ito K, Fujii M, Furuta M et al. Plasma brain natriuretic peptide levels in normotensive noninsulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(7):2353-6.
- Talwar S, Siebenhofer A, Williams B, Ng L. Influence of hypertension, left ventricular hypertrophy, and left ventricular systolic dysfunction on plasma N terminal proBNP. *Heart* 2000;83(3):278-82.
- Barletta G, Stefani L, Del Bene R, Fronzaroli C, Vecchiarelli S, Lazzeri C et al. Effects of exercise on natriuretic peptides and cardiac function in man. *Int J Cardiol* 1998;65(3):217-25.
- 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.
- Rousseau MF, Gurte O, Duprez D, Van Mieghem W, Robert A, Ahn S et al; Belgian RALES Investigators. Beneficial neurohormonal profile of spironolactone in severe congestive heart failure: results from the RALES neurohormonal substudy. *J Am Coll Cardiol* 2002;40(9):1596-601.
- Kohn M, Horio T, Yokokawa K, Yasunari K, Ikeda M, Minami M et al. Brain natriuretic peptide as a marker for hypertensive left ventricular hypertrophy: changes during 1-year antihypertensive therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Am J Med* 1995;98(3):257-65.
- Swedberg K. Impact on mortality of plasma NT-proBNP in chronic heart failure in patients treated with beta-blockers: Results from COMET. *Circulation* 2004 (Suppl).
- McDonagh TA, Robb SD, Murdoch DR, Morton JJ, Ford I, Morrison CE et al. Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction. *Lancet* 1998;351(9095):9-13.
- McDonagh TA, Holmer S, Raymond I, Luchner A, Hildebrandt P, Dargie HJ. NT-proBNP and the diagnosis of heart failure: a pooled analysis of three European epidemiological studies. *Eur J Heart Fail* 2004;6(3):269-73.
- 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.
- Wright SP, Doughty RN, Pearl A, Gamble GD, Whalley GA, Walsh HJ et al. Plasma amino-terminal pro-brain natriuretic peptide and

- accuracy of heart-failure diagnosis in primary care: a randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2003;42(10):1793-800.
35. Hobbs FD, Davis RC, Roalfe 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.
 36. 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.
 37. Dahlström U. Can natriuretic peptides be used for the diagnosis of diastolic heart failure? *Eur J Heart Fail* 2004;6(3):281-7. Review.
 38. Sim V, Hampton D, Phillips C, Lo SN, Vasishta S, Davies J et al. The use of brain natriuretic peptide as a screening test for left ventricular systolic dysfunction- cost-effectiveness in relation to open access echocardiography. *Fam Pract* 2003;20(5):570-4.
 39. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Hisanaga T, Maeda Y, Fukai D et al. Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure: prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1997;96(2):509-16.
 40. 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.
 41. 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.
 42. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of heart failure guided by plasma amino-terminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000;355(9210):1126-30.
 43. Cowie MR, Jourdain P, Maisel A, Dahlstrom U, Follath F, Isnard R et al. Clinical applications of B-type natriuretic peptide (BNP) testing. *Eur Heart J* 2003;24(19):1710-8. Review.

SBU – Statens beredning för medicinsk utvärdering

SBU är en statlig myndighet som kritiskt granskar hälso- och sjukvårdens metoder och utvärderar metodernas nytta, risker och kostnader. Målet är ett bättre beslutsunderlag för alla som avgör vilken sjukvård som ska bedrivas.

I rapporterna från SBU Alert redovisas kunskapsläget rörande nya metoder inom hälso- och sjukvården avseende patientnytta, ekonomiska och etiska konsekvenser samt påverkan på sjukvårdens organisation och struktur. Rapporterna skrivs och publiceras i samarbete med sakkunniga inom respektive ämnesområde, Socialstyrelsen, Läkemedelsverket och Sveriges Kommuner och Landsting samt med en särskild rådsgrupp (Alerträdet), knuten till SBU Alert.

Publicering av SBU Alert-rapporter sker på SBU:s hemsida där det även finns en kostnadsfri prenumerationstjänst.

SBU Alert-rapport nr 2005-01. ISSN 1652-7151.
Ansvarig utgivare: Nina Rehnqvist, Direktör SBU

SBU Alert
Box 5650, 114 86 Stockholm
www.sbu.se/alert • alert@sbu.se

SBU Alert-kansliet

Helene Törnqvist, Programchef
Ingemar Eckerlund, Projektledare
Elin Kullerstrand, Projektassistent
Karin Rydin, Utredare
Lena Wallgren, Projektassistent

Alerträdet

Lars Rydén, Ordförande, Professor, Kardiologi
Mona Britton, Professor, Internmedicin
Jane Carlsson, Professor, Sjukgymnastik
Per Carlsson, Professor, Hälsoekonomi
Björn-Erik Erlandson, Professor, Medicinsk teknik
Lena Gunningberg, Med dr, Omvårdnad
Jan-Erik Johansson, Professor, Urologi
Dick Killander, Professor, Onkologi
Göran Maathz, M Pol Sc, Hälso- och sjukvårdsledning
Felix Mitelman, Professor, Klinisk genetik
Per Nilsson, Docent, Internmedicin
Cecilia Ryding, Leg läk, Allmänmedicin
Thomas Tegenfeldt, Dr, Anestesi och intensivvård
Åsa Westrin, Dr Med Vet, Psykiatri
Katrine Åhlström Riklund, Professor, Medicinsk radiologi och Nuklearmedicin