

# Natriuretiska peptider som hjälp vid diagnostik av hjärtsvikt

SBU ALERT-RAPPORT NR 2006-05 • 2006-09-26 • 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. Årligen beräknas omkring 30 000 nya fall tillkomma. Vanliga symtom på hjärtsvikt är andfåddhet, trötthet och svullna ben. Dessa är dock inte specifika för denna diagnos. För att ställa diagnosen hjärtsvikt krävs därför även en påvisad nedsättning av hjärtfunktionen, vilken vanligtvis bestäms med ekokardiografi (ultraljudsundersökning av hjärtat). Detta är en personalkrävande och relativt dyr undersökning. Mätning av blodets koncentration av B-typ natriuretiska peptider (BNP och N-terminalt proBNP) syftar till att förbättra möjligheterna att avgöra om symtomen orsakas av hjärtsvikt eller av andra orsaker. Dessa peptider produceras i ökad omfattning när hjärtats kammarmuskulatur utsätts för belastning. BNP och N-terminalt proBNP kan analyseras med så kallade patientnära metoder som möjliggör svar inom cirka 15 minuter. Ett snabbt provsvar kan innebära fördelar för läkare och patient under förutsättning att den diagnostiska kvaliteten är tillgodosedd.

**FRÅGESTÄLLNING** Den frågeställning som utvärderingen avser att besvara är om bestämning av blodets koncentration av B-typ natriuretiska peptider (BNP och N-terminalt proBNP) underlättar och förbättrar diagnostiken av hjärtsvikt.

**PATIENTNYTTA** Flera studier har visat att bestämning av natriuretiska peptider har ett högt negativt prediktionsvärde. Detta innebär att man med hjälp av testresultatet

med mycket god säkerhet kan utesluta att en undersökt person har hjärtsvikt. Därmed kan dessa patienters utredning avseende annan diagnos påskyndas. Testens positiva prediktiva värde är inte lika högt. Vid ett förhöjt värde måste man därför komplettera utredningen med en undersökning av hjärtfunktionen, vanligtvis med ekokardiografi, för att slutligt fastställa om patienten har hjärtsvikt eller inte. Det bör påpekas att ytterligare forskning krävs för att bestämma optimala beslutsgränsvärden.

**EKONOMISKA ASPEKTER** Provtagning och analys av BNP eller N-terminalt proBNP kostar 200–350 kronor per prov. Detta kan jämföras med kostnaden för en ekokardiografisk undersökning som är 1 500–2 500 kronor. Eftersom analys av natriuretiska peptider medför att patienter med låg sannolikhet för hjärtsvikt kan identifieras, kan vidare utredning med ekokardiografi av denna grupp undvikas.

### SBU:s bedömning av kunskapsläget

Det finns ett måttligt starkt vetenskapligt stöd (Evidensstyrka 2)\* för att BNP eller N-terminalt 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\*.

\*Detta är en gradering av styrkan i det vetenskapliga underlag som en slutsats grundas på;

Evidensstyrka 1 – starkt vetenskapligt underlag. Slutsatsen stöds av minst två oberoende studier med högt bevisvärde eller en god systematisk översikt.

Evidensstyrka 2 – måttligt starkt vetenskapligt underlag. Slutsatsen stöds av en studie med högt bevisvärde och minst två studier med medelhögt bevisvärde.

Evidensstyrka 3 – begränsat vetenskapligt underlag. Slutsatsen stöds av minst två studier med medelhögt bevisvärde.

Otillräckligt vetenskapligt underlag – Inga slutsatser kan dras eftersom identifierade studier saknar tillräckligt bevisvärde.

Motsägande vetenskapligt underlag – Inga slutsatser kan dras när det finns studier som har samma bevisvärde men vilkas resultat är motstridiga.

# Natriuretiska peptider som hjälp vid diagnostik av hjärtsvikt

Rapporten är framtagen av SBU i samarbete med:

- **Ulf Dahlström**, professor, överläkare, Kardiologiska kliniken, Universitetssjukhuset i Linköping, Linköping,
- **Göran Lindstedt**, professor emeritus vid Sahlgrenska akademien vid Göteborgs universitet, ordförande i Expertgruppen för endokrinologi, EQUALIS, Uppsala.

Rapporten har granskats av:

- **Karl Swedberg**, professor, överläkare, Medicin, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra, Göteborg.

## Problembeskrivning

Hjärtsvikt kan definieras som ett syndrom kännetecknat av symtom som andfåddhet och trötthet i vila och/eller ansträngning samt tecken såsom bensvullnad [1]. Dessutom måste det, för att diagnosen ska kunna fastställas, finnas en nedsatt hjärtfunktion som har kunnat påvisas med en diagnostisk undersökning (i regel ekokardiografi).

Hjärtsvikt är ett vanligt tillstånd som, i motsats till flera andra hjärtsjukdomar, fortfarande ökar [2,3]. Cirka 200 000 svenskar har denna diagnos och ungefär lika många uppskattas ha nedsatt hjärtfunktion utan symtom (latent hjärtsvikt). Det årliga antalet nyinsjuknade i hjärtsvikt har i vårt land beräknats vara omkring 30 000. Förutom att hjärtsvikt leder till sänkt livskvalitet är prognosen som regel dålig även med modern medicinsk behandling. Tydliga behandlingsframsteg har dock rapporterats [4–8]. Vårdkostnaderna för hjärtsvikt har beräknats uppgå till nära 2 procent av de totala sjukvårdskostnaderna [9,10]. Tidig och säker diagnostik i kombination med tidigare insatt effektiv behandling skulle förbättra livskvaliteten, öka överlevnaden och bidra till ett minskat sjukvårdsbehov.

Att diagnostisera hjärtsvikt är inte alltid lätt, särskilt inte vid lindriga till tillstånd [11,12]. För att ställa diagnosen krävs att patienten har symtom eller tecken som är förenliga med hjärtsvikt i kombination med en påvisad nedsättning av den systoliska eller diastoliska hjärtfunktionen [1]. Det vanligaste sättet att bestämma hjärtfunktionen är med hjälp av ultraljud (ekokardiografi). En sådan undersökning är personalkrävande och relativt dyr. Dessutom är undersökningskapaciteten begränsad med väntetider som följd. Detta leder till risk för såväl

underdiagnostik som överdiagnostik, resulterande i försenad eller i värsta fall utebliven diagnos och behandling av den egentliga sjukdomsorsaken. Därför finns ett behov av nya metoder som komplement till ekokardiografi och en attraktiv möjlighet att effektivisera diagnostiken av hjärtsvikt vore att mäta en eller flera hjärtsviktsspecifika biokemiska markörer i blodprov.

I likhet med endokrina organ kan hjärtat insöndra så kallade natriuretiska peptider. Förutom att påverka blodcirkulationen, främst genom att stimulera njurarna att utsöndra natriumsalter och vatten och vidgning av blodkärl, påverkar dessa peptider hjärtmuskelcellernas ämnesomsättning, eventuellt genom att motverka bildning och ansamling av grundsubstans och bindväv. Stimulering till insöndring sker som följd av ökat tryck i hjärtats hålrum med uttjning av hjärtväggarna men också genom såväl myokardiell syrgasbrist som hormonell (t ex aldosteron och katekolaminer) stimulering [13]. Detta förklarar varför, förutom hjärtsvikt, en rad tillstånd i och utanför hjärtat kan utlösa insöndring av dessa peptider (se Faktaruta 1). Natriuretiska peptider kan därför inte betraktas som hjärtsviktsspecifika markörer utan deras diagnostiska värde ligger främst i att koncentrationen stiger tidigt vid utveckling av hjärtsvikt och att de erbjuder en hög diagnostisk sensitivitet. Hos en patient med symtom och tecken på hjärtsvikt måste således andra undersökningar användas för att klarlägga om det föreligger rubbning(ar) av hjärtats struktur och funktion.

De i detta dokument diskuterade peptiderna är den biologiskt aktiva peptiden BNP (brain natriuretic peptide) och N-terminalt proBNP, det biologiskt inaktiva aminoterminala fragmentet från peptidförstadiet proBNP (pro-brain natriuretic peptide; handelsnamnet för den marknadsdominerande mätmetoden för detta inaktiva fragment är NT-proBNP) [14–16], vilka för närvarande är de natriuretiska peptider som är aktuella för sjukvårdsbruk<sup>1</sup>. En sammanfattande benämning för BNP och N-terminalt proBNP är B-typ natriuretiska peptider.

## Frågeställning

Denna utvärdering baseras på en systematisk litteratursökning och litteraturgenomgång. Den frågeställning som utvärderingen avser att besvara är om bestämning av blodets koncentration av B-typ natriuretiska peptider (BNP och N-terminalt proBNP) underlättar och förbättrar diagnostiken av hjärtsvikt.

<sup>1</sup> En sammanställning kan erhållas via EQUALIS i Uppsala ([www.equalis.se](http://www.equalis.se), länk till Endokrinologi).

**Faktaruta 1** Egenskaper, tillstånd eller sjukdomar, som kan tänkas påverka koncentrationerna av natriuretiska peptider.

### Höjda koncentrationer

#### Biologiska faktorer

- Stigande ålder
- Kvinnligt kön (metodberoende)
- Graviditet
- Fysisk ansträngning
- Hjärt-kärlsjukdom
  - Hjärtsvikt och högerkammardysfunktion
  - Kranskärlssjukdom (t ex myokardischemi, hjärtinfarkt)
  - Förmaksflimmer och annan supraventrikulär takyarytmi
  - Hjärtklaffel (t ex aortastenosis, mitralisinsufficiens)
  - Vänsterkammahypertrofi
  - Hypertrof och dilaterad kardiomyopati
- Annan sjukdom
  - Nedsatt njurfunktion
  - Kronisk lungsjukdom, lungembolism och pulmonell hypertension
  - Diabetes mellitus (oklart om pga hjärt- eller njurpåverkan eller metabola effekter)
  - Anemi
  - Tyreotoxikos
  - Levercirros med ascites
  - Endokrin bukstumör med insöndring av exempelvis aldosteron, katekolaminer
  - Obesitas (kontroversiellt)
  - Subaraknoidalblödning
  - Amyloidos
- Läkemedelsbehandling
  - Betareceptorblockerare (initialt under behandlingen)
  - Digitalis
  - Glitazoner
  - Tyreoideahormoner
- Övrigt
  - Intag av glycyrrhizinsyra (lakrits)

#### Analytiska faktorer

- Analytisk interferens och andra faktorer som påverkar den immunkemiska mätningen

## Beskrivning av metoden

### Mätmetoder och mätosäkerhet

Mätning för kliniskt bruk sker uteslutande med immunkemisk teknik med hjälp av antikroppar riktade mot de molekyler som ska analyseras [17–19]. För BNP och N-terminalt proBNP finns en rad mätmetoder beskrivna varav flera är kommersiellt tillgängliga, såväl för automatiserat bruk som för patientnära användning. Användningen av patientnära metoder, som ger svar efter cirka 15 minuter [20], kan innebära fördelar för både läkare och patient under förutsättning att den diagnostiska kvaliteten är tillräckligt hög [21,22].

Både BNP och N-terminalt proBNP kan förändras i blodbanan, vid provtagningen och under förvaringen av provet i avvaktan på analys. Ett centralt problem vid mätning av BNP är peptidens stabilitet i blodprovet. Nedbrytningen efter provtagningen motverkas genom användning av provtagningsrör med tillsats av EDTA och eventuellt också proteashämmare<sup>2</sup> [23,24]. Till skillnad från de biologiskt aktiva hormonerna har de aminoterminala fragmenten visats vara mer stabila [25,26]. En översikt över stabilitetsförhållandena och rekommendationer för provtagning och provhantering gällande B-typ natriuretiska peptider publicerades 2005 [19].

Även betingelserna för den immunkemiska reaktionen under mätningen, exempelvis inkubationstid och reagenssammansättning, kan påverka mätresultaten. Man kan därför få olika mätvärden vid skilda metodutföranden även om kalibrering och reagensantikroppar är identiska. Beroende på den använda metodens specificitet, vilken sammanhänger med de regioner (epitoper) som reagens-

<sup>2</sup> EDTA (etylendiamintetraacetat), som är en metalljonkomplexbildare, och proteashämmare minskar peptidnedbrytningen genom hämning av enzymatisk aktivitet.

### Sänkta koncentrationer

#### Biologiska faktorer

- Obesitas (kontroversiellt, se text)
- Farmakologisk hjärtviktsbehandling
  - ACE-hämmare
  - Angiotensin II-receptorblockerare
  - Adrenerga  $\beta$ -receptorblockerare (efter en tids behandling)
  - Aldosteronreceptorblockerare, exempelvis spironolakton
  - Allopurinol

#### Analytiska faktorer

- Analytisk interferens och andra faktorer som påverkar den immunkemiska mätningen

antikropparna är riktade mot, omfattas en större eller mindre andel av de ursprungligen insöndrade molekylerna av mätningen. Det är värt att notera att för N-terminalt proBNP har upp till 100-faldiga skillnader i mätvärdena beskrivits med metoder från skilda forskningslaboratorier [27]. Även mellan två idag allmänt tillgängliga metoder har man noterat skillnader på upp till åtta gånger [28,29]. Därför är det viktigt att användare av immunkemiska mätningar av natriuretiska peptider klargör vilken(a) metod(er) som används, och vilka typer av analytisk interferens som kan tänkas föreligga.

### Enheter

I litteraturen används enheter för såväl masskoncentration (ng/L, pg/mL) som substanskoncentration (substansmängdkoncentration; pmol/L). Enheten ng/L är den rekommenderade [19]. Omvandlingsfaktorer mellan olika enheter beskrivs i Faktaruta 2.

### Jämförelse mellan BNP och N-terminalt proBNP

I studier där man jämfört nivåer av de samtidigt insöndrade och ekvimolärt bildade peptiderna BNP och N-terminalt proBNP har man kunnat påvisa koncentrationsskillnader [30], vilket är ett uttryck för skillnaden i eliminationshastighet från blodbanan. N-terminalt proBNP, som saknar känd biologisk aktivitet, elimineras sannolikt som peptider i allmänhet (halveringstid några timmar) medan eliminationen av BNP sker aktivt genom flera mekanismer, såsom receptormedierat upptag och enzymatisk nedbrytning, och därmed snabbare (halveringstid <30 minuter). Dessa koncentrationsvariationer bör återspeglas i skillnader mellan beslutsgränsvärden [31].

Vidare påverkas BNP-koncentrationen av hemodynamiska förändringar, t ex i samband med läkemedelsbehandling av hjärtsvikt [32]. Därvid ändras N-terminalt proBNP mindre än BNP [33,34] som i sin tur ändras mindre än katekolaminer vid fysisk ansträngning hos friska individer [35] men mer än N-terminalt proBNP [36]. Vid ansträngningsutlöst myokardischemi ändras BNP-koncentrationen mer än koncentrationen av N-terminalt proBNP och mer än hos dem som inte utvecklar ischemi [37,38]. Det diagnostiska värdet för hjärtsvikt vid mätning av BNP och av N-terminalt proBNP förefaller vara likartat enligt ett drygt dussintal jämförande kliniska studier.

### Medicinska beslutsgränser

Mätosäkerheten vid valda medicinska beslutsgränser är en faktor av betydelse för en mätmetods diagnostiska riktighet och måste därför klargöras innan metoden tas i kliniskt bruk. För de idag allmänt tillgängliga automatiserade mätmetoderna för BNP och N-terminalt BNP är mätosäkerheten acceptabel i relation till den biologiska variationen [19]. Osäkerheten är högre för den hittills enda patientnära metoden för BNP-mätning, vilket minskar denna metods reproducerbarhet [20,21,39].

### Faktaruta 2 Omvandlingsfaktorer för olika enheter.

#### BNP

Från pmol/L till ng/L: multiplicera med 3,47  
(BNP, ng/L = pmol/L x 3,47)

Från ng/L till pmol/L: multiplicera med 0,288  
(BNP, pmol/L = ng/L x 0,288)

#### N-terminalt proBNP

Från pmol/L till ng/L: multiplicera med 8,457  
(N-terminalt proBNP, ng/L = pmol/L x 8,457)

Från ng/L till pmol/L: multiplicera med 0,118  
(N-terminalt proBNP, pmol/L = ng/L x 0,118)

Det är svårt att jämföra mätvärdena från skilda studier, något som krävs för att kunna fastställa medicinska beslutsgränser. Ett anmärkningsvärt men genomgående drag är avsaknaden av klinisk och analytisk utredning av motsvarande patienter och/eller deras prover. I litteraturen förekommer därför varierande resultat från analyser av BNP [17,40].

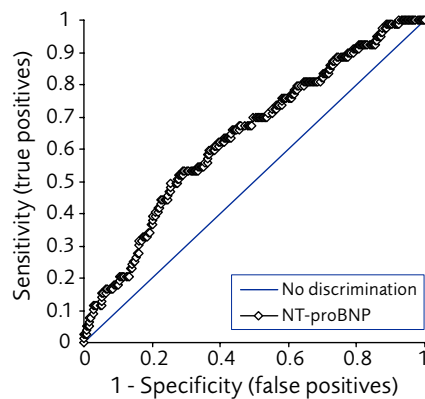
I litteraturen använda beslutsgränser är

1. *Gränsvärden som fokuserar på att ge hög diagnostisk sensitivitet (högt negativt prediktivt värde).* Avsikten med ett sådant gränsvärde är att man med hög säkerhet ska kunna utesluta patienter som inte har hjärtsvikt. Ett mätresultat under gränsvärdet innebär således att man bör söka en annan orsak till patientens symtom. Detta är den användning av peptidmätningar som för närvarande rekommenderas för kliniskt bruk [1].
2. *Gränsvärden som fokuserar på att ge hög diagnostisk specificitet (högt positivt prediktivt värde).* Avsikten med ett sådant gränsvärde är att man med hög säkerhet ska kunna identifiera de individer som har hjärtsvikt. Mätresultat som överstiger gränsvärdet innebär ökad sannolikhet för att patienten har hjärtsvikt men de höga värdena kan, som framhållits (Faktaruta 1), även orsakas av andra tillstånd.
3. *Gränsvärden där hänsyn tas både till sensitivitet och specificitet (optimal diagnostisk riktighet).* Dessa ligger mellan de ovan nämnda gränsvärdena för att utesluta respektive bekräfta diagnosen hjärtsvikt. Grafiskt åskådliggörs valet av detta gränsvärde med ROC-kurvor som visar sambandet mellan diagnostisk sensitivitet och specificitet (ROC = Receiver Operating Characteristic; Figur 1).

### Studier av beslutsgränsvärden

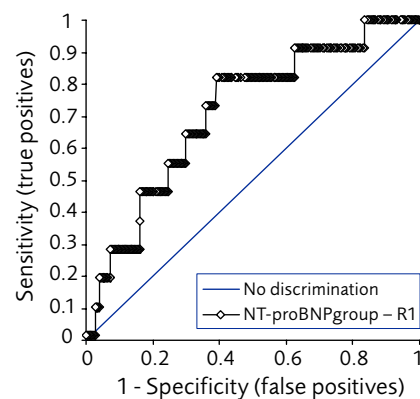
I en översikt av Doust och medarbetare [41] sammanställdes tjugo studier av natriuretiska peptiders diagnostiska träffsäkerhet vid hjärtsvikt utförda 1994–2002, var och en med upp till fyra studiegrupper. Som referensmetoder

### Relaxation abnormalities



AUC: 0.64

### Pseudonormals



AUC: 0.75

Källa: U Alehagen

**Figur 1** Ett exempel på en ROC-kurva för peptiden NT-proBNP hos patienter med diastolisk dysfunktion, relaxationsrubbing respektive pseudonormalisering, där man har sensitiviteten längs y-axeln och 1-specificiteten längs x-axeln.

Ytan under kurvan (AUC-värdet) är i detta fall 0,64 respektive 0,75. Denna analys medger en matematisk beräkning av beslutsvärdet för en given sensitivitet respektive specificitet. 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 kompletteras med bestämning av hjärtfunktionen (ekokardiografi i första hand) för att verifiera hjärtmuskelpåverkan, en förutsättning för att slutligt fastställa diagnosen hjärtsvikt.

användes (a) mätning av vänster kammars ejektionsfraktion med en beslutsgräns mellan 30 och 55 procent, (b) klinisk expertbedömning enligt givna riktlinjer samt (c) mätning av systolisk och diastolisk hjärtmuskelfunktion. En genomgång av författarnas sammanställning visar att den vanligaste formen av beslutsgräns var den för uteslutning av hjärtsvikt (20 studiegrupper) med ett negativt prediktivt värde mellan 91–100 procent. Optimal riktighet som bas för beslut användes i endast tre studiegrupper. Variationen i BNP-koncentration var cirka åttafaldig från lägsta till högsta beslutsvärde, från 18 ng/L för uteslutning till 142 ng/L för optimal riktighet. De största skillnaderna för en och samma BNP-metod var nära sjufaldig, från 18 till 121 ng/L för att utesluta svikt. Författarna stannade för ett medelvärde, 50 ng/L, som beslutsgräns oavsett patienternas kliniska situation med motiveringen att detta förenade hög diagnostisk sensitivitet med ett högt negativt prediktivt värde.

I en studie av Maisel och medarbetare [42] valdes 100 ng/L som beslutsgräns för diagnostik av akut andnöd i en studie där man använde den patientnära metoden BNP Triage. Detta värde kombinerade en hög sensitivitet, 90 procent, med en 76-procentig specificitet. Den diagnostiska riktigheten var 83 procent. Om BNP-analysen kombinerades med den kliniska bedömningen ökade träffsäkerheten i diagnostiken signifikant. När det valda gränsvärdet tillämpades i en akutmottagningsmiljö gav

det ensamt en diagnostisk träffsäkerhet överträffande den kliniska bedömningen [43].

I en liknande undersökning av akut andnöd, med samma mätmetod, angav Lainchbury och medarbetare [44] gränsvärdet 208 ng/L för optimal riktighet och med en sensitivitet om 94 procent, dvs med ett dubbelt så högt gränsvärde som i studien av Maisel och medarbetare [42]. Möjligen kan åldersskillnader (medelålder 64±14 och 70±14 år i den förra respektive senare studien) vara en förklaring till de varierande fynden. I två ytterligare studier med samma metod och liknande upplägg bedömdes den optimala diagnostiska riktigheten ligga vid BNP-koncentrationerna 250 [45] respektive 300 ng/L [46] med en sensitivitet om 73 procent respektive 88 procent.

Som redogörs för ovan har med en och samma metod alltså beslutsgränserna motsvarande optimal diagnostisk riktighet befunnits vara 100, 208, 250 och 300 ng/L. Även om skillnader i patientålder kan ha spelat en viss roll för dessa skillnader kan inte detta vara hela förklaringen. Med hjälp av en och samma metod anges således beslutsgränser för optimal riktighet vara 100–300 ng/L. Behovet av en samordning av beslutsgränser för att öka jämförbarheten mellan olika studier framgår klart. Problemen med att formulera kliniskt adekvata beslutsgränser belyses i den nyligen publicerade UK Natriuretic Peptide Study [31] där det konkluderas att ytterligare arbete krävs för att fastställa de bästa beslutsgränserna i klinisk praxis.



## Målgrupp

Den primära målgruppen för diagnostik med B-typ natriuretiska peptider 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, i avsikt att undvika onödig vidare utredning av hjärtfunktionen. Omkring 30 000 svenskar får årligen diagnosen hjärtsvikt. Av patienter med oklar orsak till andfåddhet har utländska studier visat att högst var fjärde har hjärtsvikt [31,47,48]. Om dessa siffror stämmer för Sverige skulle det innebära en potentiell målgrupp för metoden i storleksordningen 120 000 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 [1,11,12]. Bestämning av mängden B-typ natriuretiska peptider i blodet är ett komplement, inte ett alternativ till ekokardiografi. Metodens höga negativa prediktiva värde gör att man genom analysen kan identifiera patienter med låg sannolikhet för hjärtsvikt. Detta skulle kunna minska antalet remisser till ekokardiografisk undersökning betydligt, dvs leda till en bättre hushållning med begränsade resurser.

## Patientnytta

Mätning av B-typ natriuretiska peptider leder till snabbare och säkrare diagnostik av hjärtsvikt såväl vid akuttagningar som i primärvården. Mätningarna kan indikera vilka patienter som har låg respektive hög sannolikhet för hjärtsvikt som bakomliggande orsak till symtom och sjukdomstecken, vilket framgår av en rapport från en konsensuskonferens [49].

## Inom primärvården

I den populationsbaserade studien Hillingdon Heart Failure Study inkluderades 122 konsekutivt utvalda patienter som fått hjärtsviktsdiagnos inom primärvården [50]. 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 beslutsvärde för BNP på 76,4 ng/L (22 pmol/L) var det negativa prediktiva värdet, dvs sannolikheten för att en individ med ett BNP-värde lägre än beslutsvärdet inte hade hjärtsvikt, 98 procent.

I en engelsk kohortstudie inkluderades 607 personer som var äldre än 45 år med känd och behandlad hjärtsvikt eller med risk för hjärtsvikt [51]. Ett beslutsvärde för N-terminalt proBNP på 304 ng/L (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.

I en randomiserad studie från Nya Zeeland [52] ingick 305 patienter i primärvården, som pga andfåddhet eller perifera ödem misstänktes ha hjärtsvikt. Enligt en expertpanelbedömning hade bara 25 procent av patienterna denna diagnos. Om läkaren gavs tillgång till information om ekokardiografi, röntgen av hjärta och lungor samt EKG förbättrades den diagnostiska tillförlitligheten med 8 procent medan information om värdet på N-terminalt proBNP förbättrade träffsäkerheten 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 träffsäkerheten var N-terminalt proBNP under 845 ng/L (100 pmol/L).

## Inom akutsjukvården

Bestämning av natriuretiska peptider har använts för att bedöma om patienter som söker akut för andfåddhet har hjärtsvikt och då varit överlägsen klinisk bedömning för att sortera fram patienter med låg sannolikhet för hjärtsvikt. Man har jämfört det diagnostiska värdet av B-typ natriuretisk peptid med diagnostik baserad på anamnes, klinisk undersökning, EKG och hjärt-lungröntgenundersökning. I Breathing Not Properly-studien (se även ovan), som rekryterade 1 586 patienter (män 56 procent) varav 744 med slutlig diagnos hjärtsvikt, var BNP-mätningar diagnostiskt överlägsna akutläkarnas kliniska bedömning och underlättade klassificeringen av sjukdomens svårighetsgrad och prognos [42,43]. I den så kallade BASEL-studien visades att BNP-mätning medförde snabbare diagnos, minskade behovet av sjukhusvård inklusive intensivvård och resulterade i lägre sjukvårdskostnader utan att försämra korttidsmortalitet eller senare behov av sjukhusinläggning på patienter i olika åldrar [53,54]. Liknande resultat nådde man med utnyttjande av N-terminalt proBNP [55]. Två studier mätte såväl BNP som N-terminalt proBNP och konkluderade att oavsett typ var peptidmätning diagnostiskt överlägsen akutläkarnas bedömning [45,56].

Dessa och liknande studier har lett till att man, i de europeiska riktlinjerna för handläggning av hjärtsvikt, rekommenderat BNP eller N-terminalt proBNP för att identifiera patienter med låg sannolikhet för hjärtsvikt som orsak till sina symtom [1]. De centrala studierna som man grundade slutsatsen på sammanfattas i Tabell 1.

Den diagnostiska säkerheten vid mätning av natriuretiska peptider har jämförts med standardmetoden ekokardiografi. Det ekokardiografiska utfallsmåttet är ejektionsfraktionen (EF<sup>3</sup>). Korrelationen mellan en uttalad nedsättning av den systoliska hjärtfunktionen (EF <30 procent) och

<sup>3</sup> Proportionen av befintligt blod i vänstra hjärtkammaren som pumpas ut vid ett hjärtslag. Används som ett uttryck för hjärtats pumpförmåga.

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

Författare År, referens	Studiepopulation och beskrivning	Besluts- värde och negativt prediktivt värde	Slutsats	Bevisvärde Anmärkningar
Cowie et al 1997, [50]	122 konsekutivt utvalda patienter som remitterades till akutklinik pga misstanke om hjärtsvikt  Patienterna bedömdes av en panel bestående av tre kardiologer. Därtill gjordes en bestämning av BNP-nivån. Enligt experternas bedömning hade endast en tredjedel av patienterna hjärtsvikt  Hjärtsviktdiagnosen fastställdes oberoende av BNP-svaren	<u>Besluts- värde</u> BNP 76,4 ng/L (22 pmol/L)  <u>Negativt prediktivt värde</u> 98%	Med hjälp av den valda beslutsgränsen för BNP kunde man med hög säkerhet identifiera patienter med andra orsaker än hjärtsvikt till sina symtom	Medelhögt  Provsvar fanns för 106 (86%) av patienterna varav 29 (83%) av dem med fastställd hjärtsvikt
Wright et al 2003, [52]	305 i primärvården konsekutivt utvalda patienter med andfåddhet eller perifera ödem som misstänktes ha hjärtsvikt efter bedömning av primärvårdsläkare  Patienterna randomiserades till en BNP- och en kontrollgrupp. Samtliga fick därefter en noggrann värdering av en panel bestående av tre kardiologer och en primärvårdsläkare, inkl ekokardiografi, och diagnosen hjärtsvikt bekräftad eller förkastad  I BNP-gruppen erhöll primärvårdsläkarna tillgång till detta provsvar varefter diagnostisk precision jämfördes mellan denna grupp och kontrollgruppen där läkarna inte hade tillgång till BNP-svar	<u>Besluts- värde</u> NT-proBNP 845 ng/L (100 pmol/L)  <u>Negativt prediktivt värde</u> Ej tillämpligt	Vid den andra diagnostiska värderingen förbättrades primärvårdsläkarnas diagnostiska precision i de två grupperna  BNP 21% Kontroll 8% P<0,002  Skillnaden berodde på att patienter som inte hade hjärtsvikt som orsak till sina symtom kunde uteslutas i BNP-gruppen	Medelhögt till högt  77 (25%) av 305 patienter uppfyllde kriterierna för hjärtsvikt  Inget bortfall
Hobbs et al 2002, [51]	Kohortstudie omfattande 607 screenade patienter från primärvården med sitt ursprung från den allmänna befolkningen, med diagnos hjärtsvikt, på behandling med diuretika samt med hög risk för hjärtsvikt  Tre kardiologer bedömde om hjärtsvikt förelåg eller inte baserat på symtom och undersökningsfynd inkl ekokardiografi. Dessa fynd jämfördes med möjligheten att med NT-proBNP bedöma om hjärtsvikt förelåg eller inte	<u>Besluts- värde</u> NT-proBNP 304 ng/L (36 pmol/L)  <u>Negativt prediktivt värde</u> 100%	Analys av NT-proBNP gjorde att patienter utan hjärtsvikt kunde identifieras  Area under a Receiver Operating Curve (ROC) = 0,92 (95% CI 0,8–1,0)	Medelhögt  Svårvärderat men torde kunna bedömas som åtminstone medelhögt för att ange sannolikheten för hjärtsvikt som mycket låg  Provet fungerade i alla undersökta kohorter. Antal patienter dock relativt lågt i en del av dessa
Maisel et al 2002, [42]	1 586 patienter som sökt akut pga akut isättande andfåddhet  Den kliniska diagnosen hjärtsvikt fastställdes av två kardiologer med stöd av kliniskt tillgängliga data samt olika undersökningsmetoder inkl ekokardiografi  Slutlig diagnos var att av patienterna hade 744 (47%) hjärtsvikt medan 770 (49%) inte hade denna diagnos. 72 (4%) patienter med nedsatt hjärtfunktion ansågs ha annan orsak till sina aktuella symtom	<u>Besluts- värde</u> BNP 100 ng/L, 50 ng/L  <u>Negativt prediktivt värde</u> 89% (besluts- värde 100 ng/L), 96% (besluts- värde 50 ng/L)	Analys av BNP kunde med hög säkerhet skilja ut patienter som inte hade hjärtsvikt som förklaring till sina akuta symtom  I en logistisk regressionsanalys adderade analys av BNP signifikant och oberoende information av diagnostiskt värde vid sidan av den kliniskt tillgängliga informationen	Högt  Läkarna som fastställde diagnosen var blindade för information om BNP-analysen  Utfallet av att ha BNP-data tillgängliga studerades efter att den slutliga diagnosen fastställdes med etablerade metoder

nivån av natriuretiska peptider är hög men blir mindre tydlig vid måttlig nedsättning (EF <40 procent). Vid diastolisk funktionsnedsättning (nedsatt fyllnadsfunktion) är korrelationen i hög grad beroende på typen av funktionsnedsättning, relaxationsrubbing<sup>4</sup> eller pseudonormaliserat<sup>5</sup> eller restriktivt fyllnadsmönster<sup>6</sup>. Förklaringen är att peptidnivån är ett uttryck för hjärtats fyllnadstryck<sup>7</sup> 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 [57]. För att hjärtfunktionen ska minska fordras en strukturell funktionsnedsättning<sup>8</sup> medan de natriuretiska peptiderna utsöndras som svar på en ökad spänning i förmaks- eller kammarmväggen, 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.

### Kronisk hjärtsvikt

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. Såväl BNP som N-terminalt proBNP har visat en hög känslighet för nedsatt vänsterkammarmfunktion. En förhöjd peptidnivå kan således bero på en rubbad hjärtfunktion. Som tidigare nämnts kan förhöjda värden dock ha en rad andra orsaker (se även Faktaruta 1). En viktig fråga är därför hur värdet på de natriuretiska peptiderna ska tolkas. En patient som söker för andfåddhet och inte har behandlats med hjärt-kärlläkemedel har med stor sannolikhet hjärtsvikt om inga andra tillstånd föreligger som kan höja koncentrationen av de natriuretiska peptiderna. För att bevisa att patienten verkligen har hjärtsvikt krävs dock en undersökning av hjärtfunktionen. 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.

<sup>4</sup> Rubbing av hjärtmuskeln förmåga till avslappning.

<sup>5</sup> Den ekokardiografiska bilden liknar det normala blodflödet över mitralisklaffarna men är uttryck för ett sjukdomstillstånd med kraftigt förhöjda fyllnadstryck.

<sup>6</sup> Ett flödesmönster över mitralisklaffarna som indikerar ett tillstånd med kraftigt förhöjda fyllnadstryck.

<sup>7</sup> Trycket inne i hjärtat.

<sup>8</sup> Nedsatt hjärtfunktion som kan illustreras med ekokardiografi.

### 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 N-terminalt 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. Eftersom analys av natriuretiska peptider medför att patienter med låg sannolikhet att ha hjärtsvikt kan sorteras bort kan vidare utredning med ekokardiografi av denna grupp undvikas. Den totala kostnaden för diagnostik av hjärtsvikt skulle därmed kunna minskas om en oförändrad mängd patienter undersöktes. Befintliga köer till ekokardiografi skulle därmed troligen bli kortare genom att färre patienter behövde 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) [58]. Baserat på ett BNP-beslutsvärde om 19 ng/L behövde 55 patienter sändas till ekokardiografi varvid 26 visade sig ha nedsatt systolisk hjärtmuskelfunktion. Om beslutsvärdet höjdes till 20 ng/L behövde 49 patienter genomgå ekokardiografi och man hittade 25 med nedsatt hjärtfunktion. Således missade man en patient när beslutsvärdet ökades. Kostnaden för att utreda en patient var vid beslutsvärdet 19 ng/L 12 000 kronor lägre och vid beslutsvärdet 20 ng/L 15 500 kronor lägre än om alla patienter undersöktes 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 prospectiva, 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 centrallaboratorium 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 B-typ natriuretiska peptider har visats öka träffsäkerheten vid diagnostik av hjärtsvikt på akutmottagningar och i primärvården samt reducera behovet av ekokardiografi. Detta innebär möjligheter för patienten att få en effektivare och bättre sjukvård med reducerade väntetider, också för ekokardiografiska undersökningar. Risken att patienter med hjärtsvikt skulle undandras för dem nödvändig fortsatt utredning är ytterst liten med liberalt satta beslutsvärden. Mätning av natriuretiska peptider medför dessutom att patienter med andra orsaker än hjärtsvikt till sina symtom snabbare utreds med sådan inriktning.

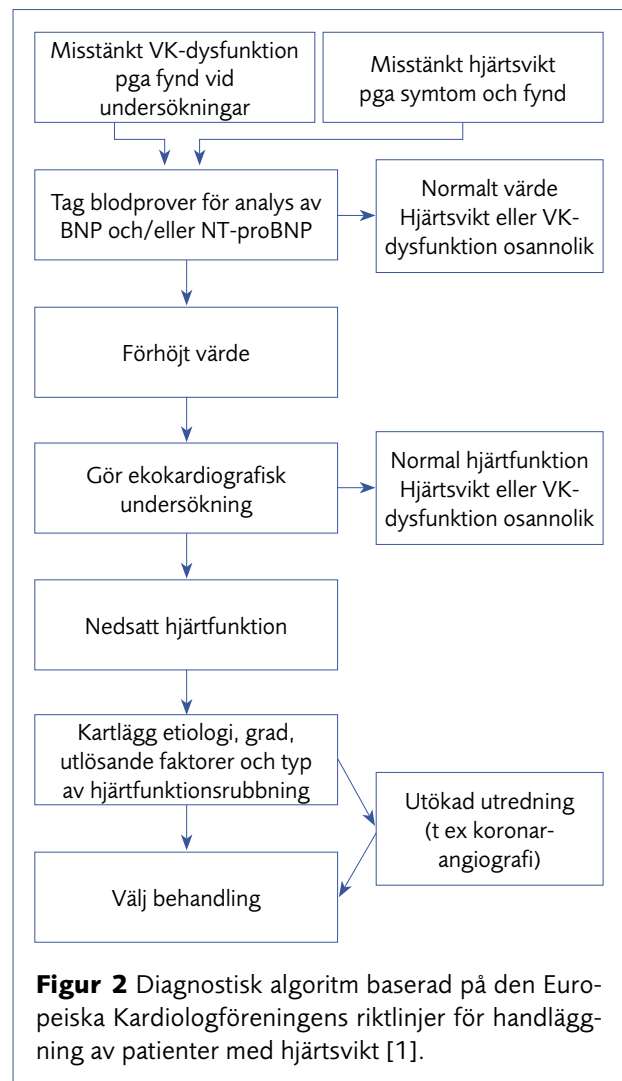
### Användning av metoden i Sverige

Denna rapport berör B-typ natriuretiska peptider som hjälp vid diagnostik av hjärtsvikt, vilket i dagsläget är det aktuella användningsområdet för allmänt kliniskt bruk [59]. Beträffande detaljer om de olika metoder, laboriebaserade och patientnära, som finns för bestämning av de aktuella peptiderna hänvisas till respektive kliniskt kemiska laboratorier och tillverkare. Rekommenderade beslutsvärden framgår av deras anvisningar. Provresultat under beslutsvärdenas nivå innebär att sannolikheten för hjärtsvikt är låg. Däremot råder inte full enighet om beslutsvärden där sannolikheten för hjärtsvikt är hög [60]. Ett förslag till en diagnostisk algoritm visas i Figur 2.

### Pågående studier

Metodens betydelse för prognostisk kartläggning av riskpatienter har börjat undersökas [61,62]. Såväl BNP som N-terminalt 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 framtiden är det möjligt att behandlingen av hjärtsvikt kan komma att styras efter blodnivåer av BNP respektive N-terminalt proBNP, ungefär som man använder HbA1c för att följa patienter med diabetes. Kvarstående höga peptidnivåer tyder på fortsatt högre risk [63]. Hittills lovande resultat behöver dock konfirmeras i större prospektiva studier. Dessa syftar till att verifiera de preliminärt gynnsamma resultat som Throughton och medarbetare [64] har bidragit med. En sådan studie är BATTLE-SCARRED (Bnp Assisted Treatment To LEssen Serial CARdiovasculaR REadmissions and Death). I denna jämförs



**Figur 2** Diagnostisk algoritm baserad på den Europeiska Kardiologföreningens riktlinjer för handläggning av patienter med hjärtsvikt [1].

behandling vägled av N-terminalt proBNP med behandling given efter klinisk bedömning. I en annan studie, RABBIT (RAPid assessment of Bedside Bnp In Treatment of heart failure), och i studien STARS (Suivi du Traitement dans l'insuffisance cARDiaque Systolique) är målsättningen att fastställa vilket beslutsvärde på BNP man bör sträva efter [65].

Ännu finns ingen dokumentation som styrker att BNP eller N-terminalt proBNP kan användas för befolkningsscreening 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.

### Litteratursökning

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

Inför uppdateringen av denna rapport inhämtades information om översikter, kommentarer och originalartiklar från databaserna Medline/PubMed och Science Citation Index, främst från tiden januari 2000 till mars 2006, liksom från en rad översikter och kommentarer till vetenskapliga artiklar i ämnet.

## Bindningar och jäv

Sakkunniga och granskare har inte uppgivit några potentiella bindningar och jäv som påverkar ställningstaganden i den aktuella frågan.

## Referenser

- Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M et al. 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.
- 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.
- 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.
- Ruskoaho H. Cardiac hormones as diagnostic tools in heart failure. *Endocr Rev* 2003;24(3):341-56.
- Kuhn M. Molecular physiology of natriuretic peptide signalling. *Basic Res Cardiol* 2004;99(2):76-82.
- Pandey KN. Biology of natriuretic peptides and their receptors. *Peptides* 2005;26(6):901-32.
- Clerico A, Del Ry S, Giannessi D. Measurement of cardiac natriuretic hormones (atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and related peptides) in clinical practice: the need for a new generation of immunoassay methods. *Clin Chem* 2000;46(10):1529-34.
- Rawlins ML, Owen WE, Roberts WL. Performance characteristics of four automated natriuretic peptide assays. *Am J Clin Pathol* 2005;123(3):439-45.
- Apple FS, Panteghini M, Ravkilde J, Mair J, Wu AH, Tate J et al; Committee on Standardization of Markers of Cardiac Damage of the IFCC. Quality specifications for B-type natriuretic peptide assays. *Clin Chem* 2005;51(3):486-93.
- 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, Lewandowski 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.
- Murdoch DR, Byrne J, Farmer R, Morton JJ. Disparity between studies of the stability of BNP in blood: comparison of endogenous and exogenous peptide. *Heart* 1999;81(2):212-3.
- Belenky A, Smith A, Zhang B, Lin S, Despres N, Wu AH et al. The effect of class-specific protease inhibitors on the stabilization of B-type natriuretic peptide in human plasma. *Clin Chim Acta* 2004;340(1-2):163-72.
- 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* 1999;97(3):255-8.
- Barnes SC, Collinson PO, Galasko G, Lahiri A, Senior R. Evaluation of N-terminal pro-B type natriuretic peptide analysis on the Elecsys 1010 and 2010 analysers. *Ann Clin Biochem* 2004;41(Pt 6):459-63.
- Alehagen U, Lindstedt G, Eriksson H, Dahlström U. Utility of the amino-terminal fragment of pro-brain natriuretic peptide in plasma for the evaluation of cardiac dysfunction in elderly patients in primary health care. *Clin Chem* 2003;49(8):1337-46.
- Mueller T, Gegenhuber A, Poelz W, Haltmayer M. Comparison of the Biomedica NT-proBNP enzyme immunoassay and the Roche NT-proBNP chemiluminescence immunoassay: implications for the prediction of symptomatic and asymptomatic structural heart disease. *Clin Chem* 2003;49(6 Pt 1):976-9.
- Hammerer-Lercher A, Ludwig W, Falkensammer G, Müller S, Neubauer E, Puschendorf B et al. Natriuretic peptides as markers of mild forms of left ventricular dysfunction: effects of assays on diagnostic performance of markers. *Clin Chem* 2004;50(7):1174-83.
- 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.
- 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.
- Kazanegra R, Cheng V, Garcia A, Krishnaswamy P, Gardetto N, Clopton P et al. A rapid test for B-type natriuretic peptide correlates with falling wedge pressures in patients treated for decompensated heart failure: a pilot study. *J Card Fail* 2001;7(1):21-9.
- Gegenhuber A, Mueller T, Firlinger F, Lenz K, Poelz W, Haltmayer M. Time course of B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal proBNP changes in patients with decompensated heart failure. *Clin Chem* 2004;50(2):454-6.
- Johnson W, Omland T, Hall C, Lucas C, Myking OL, Collins C et al. Neurohormonal activation rapidly decreases after intravenous therapy with diuretics and vasodilators for class IV heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(10):1623-9.
- McNairy M, Gardetto N, Clopton P, Garcia A, Krishnaswamy P, Kazanegra R et al. Stability of B-type natriuretic peptide levels during exercise in patients with congestive heart failure: implications for outpatient monitoring with B-type natriuretic peptide. *Am Heart J* 2002;143(3):406-11.
- Wijbenga JA, Balk AH, Boomsma F, Man in 't Veld AJ, Hall C. Cardiac peptides differ in their response to exercise. Implications for patients with heart failure in clinical practice. *Eur Heart J* 1999;20(19):1424-8.
- Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, Omland T, Desai MY, Tanasijevic M et al. Acute changes in circulating natriuretic peptide levels in relation to myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(10):1988-95.
- Weber M, Dill T, Arnold R, Rau M, Ekinic O, Müller KD et al. N-terminal B-type natriuretic peptide predicts extent of coronary artery disease and ischemia in patients with stable angina pectoris. *Am Heart J* 2004;148(4):612-20.
- Prontera C, Storti S, Emdin M, Passino C, Zyw L, Zucchelli GC et al. Comparison of a fully automated immunoassay with a point-of-care testing method for B-type natriuretic peptide. *Clin Chem* 2005;51(7):1274-6.
- Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC Jr. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol* 2002;40(5):976-82.

41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. Ray P, Arthaud M, Birolleau S, Isnard R, Lefort Y, Boddaert J et al. Comparison of brain natriuretic peptide and pro-brain natriuretic peptide in the diagnosis of cardiogenic pulmonary edema in patients aged 65 and older. *J Am Geriatr Soc* 2005;53(4):643-8.
46. Logeart D, Saudubray C, Beyne P, Thabut G, Ennezat PV, Chavelas C. Comparative value of Doppler echocardiography and B-type natriuretic peptide assay in the etiologic diagnosis of acute dyspnea. *J Am Coll Cardiol* 2002;40(10):1794-800.
47. 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.
48. 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.
49. Silver MA, Maisel A, Yancy CW, McCullough PA, Burnett JC Jr, Francis GS et al; BNP Consensus Panel. 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. Review.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. Mueller C, Laule-Kilian K, Frana B, Rodriguez D, Rudez J, Scholer A et al. The use of B-type natriuretic peptide in the management of elderly patients with acute dyspnoea. *J Intern Med* 2005;258(1):77-85.
55. Januzzi JL Jr, Camargo CA, Anwaruddin S, Baggish 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.
56. Mueller T, Gegenhuber A, Poelz W, Haltmayer M. Diagnostic accuracy of B type natriuretic peptide and amino terminal proBNP in the emergency diagnosis of heart failure. *Heart* 2005;91(5):606-12.
57. Dahlström U. Can natriuretic peptides be used for the diagnosis of diastolic heart failure? *Eur J Heart Fail* 2004;6(3):281-7. Review.
58. 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.
59. Jernberg T, Boman K, James S, Lindahl B, Stridsberg M, Swedberg K et al. BNP eller NT-proBNP bör analyseras vid misstänkt hjärtsvikt. Riktlinjer för analys och tolkning. *Läkartidningen* 2006;103(17):1289-92, 1295.
60. 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.
61. Tsutomoto 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.
62. 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.
63. 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).
64. 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.
65. Cowie MR, Jourdain P, Maisel A, Dahlström 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, Läkemiddelverket 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 2006-05. ISSN 1652-7151.  
Ansvarig utgivare: Måns Rosén, Direktör SBU

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

### SBU Alert-kansliet

Helene Törnqvist, Programchef och Projektledare  
Elin Kullerstrand, Projektassistent  
Karin Rydin, Utredare och Projektledare  
Lena Wallgren, Projektassistent  
Johan Wallin, Utredare och Projektledare

### Alerträdet

Lars Rydén, Ordförande, Professor emeritus, Kardiologi  
Jane Carlsson, Professor, Sjukgymnastik  
Per Carlsson, Professor, Hälsoekonomi  
Björn-Erik Erlandson, Professor, Medicinsk teknik  
Lena Gunningberg, Med dr, Omvårdnad  
Jan-Erik Johansson, Professor, Urologi  
Stefan Jutterdal, Utvecklingsdirektör  
Felix Mitelman, Professor, Klinisk genetik  
Viveca Odling, Professor, Gynekologi  
Thomas Tegenfeldt, Dr, Anestesi och Intensivvård  
Åsa Westrin, Dr Med Vet, Psykiatri  
Katrine Åhlström Riklund, Professor, Medicinsk radiologi och Nuklearmedicin