Utredning och behandling av hjärtsvikt söker nya vägar

Natriuretiska peptider kan bli säkert och enkelt mått i diagnostik och behandling

Författare

GÖRAN LINDSTEDT
professor, överläkare, institutionen för laboratoriemedicin, avdelningen för klinisk kemi och transfusionsmedicin, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Sahlgrenska

CLAES-HÅKAN BERGH
med dr, överläkare, hjärt–lunginstitutionen, avdelningen för kardiologi och thoraxkirurgi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Sahlgrenska

KENNETH CAIDAHL
docent, överläkare, hjärt–lunginstitutionen, avdelningen för klinisk fysiologi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Sahlgrenska

ROLF EKMAN
professor, överläkare, institutionen för klinisk neurovetenskap, avdelningen för psykiatri och neurokemi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Mölndal

BJÖRN FAGERBERG
docent, överläkare, institutionen för invärtesmedicin, avdelningen för internmedicin, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Sahlgrenska

JÖRGEN ISGAARD
docent, specialistläkare, institutionen för invärtesmedicin, avdelningen för allmän internmedicin, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Sahlgrenska

PER-ARNE LUNDBERG
kemist, institutionen för laboratoriemedicin, avdelningen för klinisk kemi och transfusionsmedicin, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Sahlgrenska

KARL SWEDBERG
docent, verksamhetschef, medicinkliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra

THOMAS WALLÉN
med dr, specialistläkare, verksamhetschef, institutionen för samhällsmedicin, avdelningen för geriatrik, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Vasa sjukhus, Göteborg.

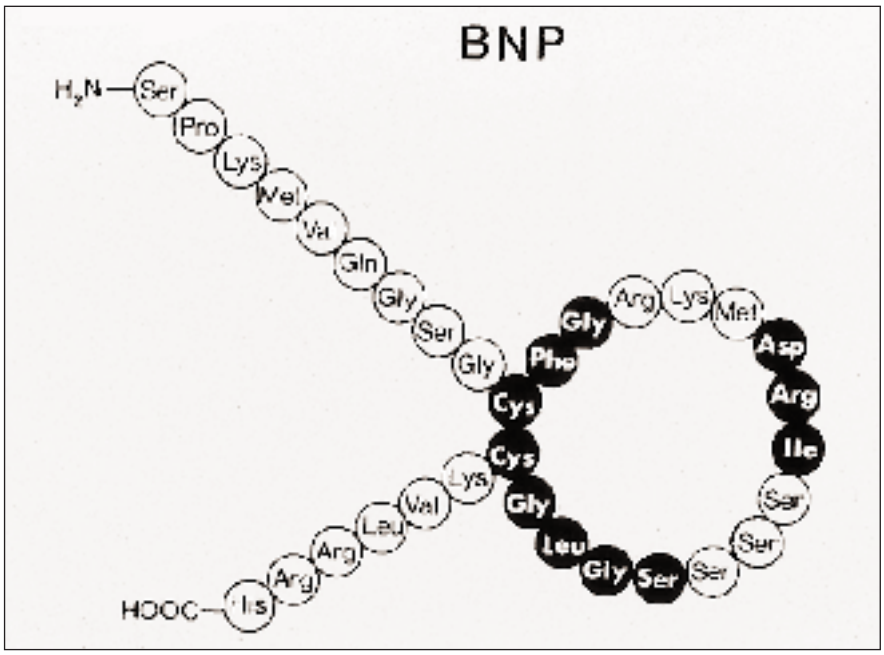
Diagnostik och behandling av hjärtsvikt har varit föremål för artiklar i Läkartidningen på senare år. I denna artikel diskuteras särskilt vilken nytta man kan ha av att mäta s k natriuretiska peptider, både när det gäller diagnostik och i fråga om att följa behandlingseffekt.

I en serie artiklar i Läkartidningen [1-4] framhålls vikten av ökad satsning på diagnostik och behandling av hjärtsvikt. Skälen är såväl humanitära som samhällsekonomiska. Man betonar de ökade möjligheterna att minska kostnaderna för sjukhusvård för denna stora grupp av ofta äldre patienter. En rad undersökningar citeras som påvisar de diagnostiska svårigheterna, särskilt hos kvinnor. Diastolisk dysfunktion presenterar speciella diagnostiska problem [5, 6]. Vi saknar emellertid en diskussion om de ökade möjligheter till diagnostik och behandlingsuppföljning av hjärtsvikt som kan erhållas genom mätning av de s k natriuretiska peptiderna, viktigt inte minst för primärvården.

I Lancet framhöll nyligen McDonagh och medarbetare att kronisk hjärtsvikt är en vanlig och allvarlig sjukdom med en definierbar latensfas och att den kan behandlas framgångsrikt med påtagligt sänkt morbiditet och mortalitet som följd [7]. De framhåller också att tidig diagnostik av hjärtsvikt är en förutsättning för att kunna påverka sjukdomsförloppet i denna gynnsamma riktning och att den kliniska diagnostiken är osäker. Särskilt gäller detta det asymtomatiska förstadiet, som inte kan upptäckas vid klinisk undersökning.

I en ledarkommentar menar Dickstein att diagnostik och behandling av patienter med ansträngningsdyspné eller perifera ödem inom primärvården får betraktas som en klinisk utmaning mot bakgrund av att den initiala diagnosen av hjärtsvikt ofta är felaktig, särskilt hos överviktiga patienter, hos patienter med lungsjukdom och hos kvinnor. Felaktig diagnos leder då till att fel behandling sätts in [8]. Problemet förstärks av att en del av dessa pa-

Figur 1. Aminosyrasekvensen i BNP. Fyllda cirklar betecknar de för ANP, BNP och CNP gemensamma aminosyrorna. Notera att en cyklisk struktur erhålls genom en disulfidbildning mellan två cysteinrester [27].



FAKTARUTA 1

Familjen natriuretiska peptider

- ANP, »atrial natriuretic peptide» (natriuretisk förmakspeptid): insöndras framför allt från förmaken men vid hjärtsvikt secerneras även betydande mängder från kamrarna. Innehåller 28 aminosyror.
- BNP, »brain natriuretic peptide», »B-type natriuretic peptide»: insöndras från framför allt kamrarna. Innehåller 32 aminosyror.
- CNP: bildas framför allt i hjärnan men även i kärlendotel. Innehåller 22 aminosyror.
- DNP: nyupptäckt peptid som föreligger i förhöjd plasmakoncentration vid hjärtsvikt.

Kemisk struktur

- En enda peptidkedja, som bildar

  – en central ringstruktur med 17 aminosyror och en disulfidbindning

  – sidokedjor (1–2) med längder och strukturer som skiljer sig mellan peptiderna.

Intermediärer vid biosyntesen, illustrerat av förhållandet för ANP

- PreproANP: 151 aminosyror
- ProANP: 126 aminosyror (»ANP 1–126»)
- Nedbrytning av proANP och insöndring av

– biologiskt aktivt karboxiterminalt fragment = ANP (»ANP 99–126», »cANP»)

– inaktivt aminoterminalt fragment (»Nt-proANP», »ANP 1–98», »nANP»)

tienter är ekokardiografiskt svårundersökta eller inte blir föremål för dylik undersökning.

Ytterligare en omständighet talar för att användning av lättillgängliga metoder för upptäckt av hjärtsvikt kan komma att bli ett värdefullt instrument i fråga om speciella riskgrupper, nämligen att kanske upp emot hälften av patienterna med vänsterkammardysfunktion, även med avancerad sådan, inte har symtom som leder till adekvat utredning.

Gårdagens forskning – dagens sjukvård

Sedan upptäckten av den s k natriuretiska förmakspeptiden (atrial natriuretic peptide, ANP) under 1980-talets första år (sammanfattat i Wallén [9]) har förståelsen för hjärtat som ett endokrint organ ökat. En ny familj av »natriuretiska» peptider har definierats (Faktaruta 1).

Framför allt har intresset under senare år fokuserats på BNP, »brain natriuretic peptide,» som namnet till trots insöndras från framför allt hjärtmuskulaturen, främst kamrarna (Figur 1). Den tredje medlemmen i familjen, CNP, som visar betydande strukturella likheter med de nämnda två peptiderna, bildas bl a i endotelcellerna och skiljer sig funktionellt från de övriga (Faktaruta 2). En fjärde peptid, DNP, namngiven efter den ormart hos vilken den först upptäcktes, har nu visat sig förekomma även hos människa och föreligga i förhöjd koncentration vid hjärtsvikt.

Begreppet »natriuretisk peptid» är inte entydigt. I själva verket finns flera andra peptider med natriuretisk effekt, såsom från hypofys och andra vävnader – t ex fragmenten 1–24 och 4–10 från kortikotropin (ACTH), och melanocytstimulerande peptider (MSH, fragmenten α, β och γ) [10] – och från neuroendokrina celler i binjurar och andra organ (adrenomedullin). Dessa peptider, vilka i Medline indexeras under ämnesordet »natriuretic hormone», skall inte förväxlas med de här diskuterade hormonerna.

Insöndring och elimination

ANP insöndras som följd av ökning av det transmurala trycket i förmaken. Från den initialt bildade translationsprodukten vid biosyntesen, preproANP, bildas förstadiet proANP. Detta spjälkas till den biologiskt aktiva peptiden ANP samt till ett aminoterminalt inaktivt fragment, Nt-proANP (ofta avkortat till »proANP» vilket vållar tolkningssvårigheter för den icke initierade).

BNP insöndras som följd av tänjning av kammarväggen. Biosyntesen sker sannolikt på liknande sätt som för ANP men detaljerna är mindre väl kända [11].

Medan halveringstiden i blodbanan är kort för de aktiva hormonerna (för ANP 3 min och för BNP 22 min) som följd av deras receptormedierade endocytos och enzymatiska nedbrytning, är den flera timmar lång för det inaktiva aminoterminala fragmentet Nt-proANP [12]. Det elimineras från blodbanan delvis genom glomerulär filtration i likhet med andra »lågmolekylära» proteiner och peptider. Därför ökar plasmakoncentrationerna vid njurfunktionsnedsättning, oavsett om insöndringen är ökad eller ej. Svårigheter att tolka rapporter från mätning av natriuretiska peptider och relaterade inaktiva peptider betingas bl a av förhållandet att man inte tagit hänsyn till njurfunktionen. Plasmakoncentrationen av natriuretiska hormoner ökar med åldern, vilket delvis kan förklaras av reduktion av njurfunktion och diastolisk hjärtfunktion.

FAKTARUTA 2

Effekter av tillförsel av de natriuretiska peptiderna

ANP, BNP

- Natriures
- Diures
- Sänkning av den intravaskulära volymen
- Vasodilatation
- Sänkning av blodtrycket
- Hämmad renin- och aldosteroninsöndring
- Hämmad vasopressininsöndring
- Hämmad endotelininsöndring

CNP

- Vasodilatation

Skyddar hjärtat från för hög belastning

Tillförsel av de natriuretiska peptiderna leder till sänkning av den intravaskulära volymen och av blodtrycket (Faktaruta 2). Medan renin–angiotensinsystemet tillförsäkrar organismen nödvändig volym av intravaskulär vätska för att upprätthålla blodtryck och organperfusion balanseras alltså dessa effekter av de natriuretiska peptiderna (Faktaruta 3).

Förbättrade mätmetoder

För bedömning av hjärtats insöndring av natriuretiska peptider används

FAKTARUTA 3

Biologiska funktioner för de natriuretiska peptiderna

ANP, BNP

- Hormoner som motverkar renin–angiotensinsystemet och insöndras vid

  – ökning av blodvolymen

  – tryckökning i hjärtat

- Antagonister till angiotensin II vad avser

  – kärltonus

  – aldosteroninsöndring

  – renal återresorption av natriumjoner

CNP

- Reglering av kärltonus

▶

ANNONS

mätningar såväl av de biologiskt aktiva peptiderna som av biologiskt inaktiva fragment från prohormonerna, som Nt-proANP (ANP 1–98). Som nämnts kan nomenklaturen vara vilseledande för mätningarna av detta fragment, inte bara därför att Nt-proANP ofta felaktigt benämns proANP, utan också därför att benämningarna av Nt-proANP kan variera med den peptid som använts för att generera antisera för den immunkemiska mätningen. Av detta skäl förekommer exempelvis benämningarna Nt-proANP (1–25), Nt-proANP (1–30), NtANP (26–55) och NtANP (80–96).

Mätningarna kunde tidigare ske endast vid speciallaboratorier. Metoderna har nu blivit allmänt tillgängliga som följd av det stora kliniska intresset för dem, vilket lett till en snabb metodologisk utveckling. Tidigare metoder baserades på klassisk radioimmunkemisk metodik (RIA), och för mätning av de aktiva peptiderna krävdes initial rening av extrakt från plasma. Detta påverkade negativt såväl riktighet (»accuracy») som reproducerbarhet (»precision») av mätningarna, vilket kan förklara diskrepanser i resultat från mätning på friska individer [13-15]. Genom utveckling av s k immunometrisk teknik, som IRMA (immunoradiometric assay), har det blivit möjligt att mäta BNP och ANP utan föregående extraktion och rening. Detta ökar möjligheterna för att erhålla hög riktighet och precision vid mätningarna [16]. Överraskande nog har det därvidlag visat sig att BNPs stabilitet i blodprov är god, och blodproven behöver eventuellt inte ens centrifugeras före transport till laboratoriet enligt gängse rutiner [16, 17]. Liknande resultat för Nt-proANP har tidigare redovisats från Rikshospitalet i Oslo [18].

Mätning av Nt-proBNP har beskrivits [11] men är inte allmänt tillgänglig för närvarande.

Svårigheterna i att bedöma värdet av de många skilda mätmetoderna i klinisk praxis är bland annat en följd av att:

• skilda metoder med skillnader i analytisk specificitet har använts för varje komponent

• kriterierna för inklusion i studierna har varit vitt skilda, vilket har lett till skillnader i sammansättningen av studie- och referenspopulationerna

• man hittills inte har brukat använda åldersrelaterade referensintervallsgränser även om publicerade studier vanligen haft åldersmatchade kontroller

• mätning av ejektionsfraktionen används som referensmetod för påvisande av vänsterkammarsvikt. Skilda metoder för mätning av ejektionsfraktion ger emellertid inte enhetliga värden, och spridningen i mätvärden är relativt stor. Dessutom kan ökade koncentrationer av natriuretiska peptider ses inte bara vid systolisk, utan även vid diastolisk dysfunktion [19-21] och vid myokardhypertrofi.

FAKTARUTA 4

Möjlig klinisk användning av natriuretiska peptider som mått

- Differentialdiagnostik vid (akut) dyspné
- Diagnos av hjärtsvikt
- Uppföljning efter hjärtinfarkt
- Prognosbedömning vid hjärtsvikt och efter hjärtinfarkt
- Inför och under uppföljning av hjärtsviktsbehandling

Potentiell klinisk användning av mätningar

Det finns en massiv dokumentation i ledande medicinska tidskrifter av BNP-mätningarnas kliniska värde – men även av de diagnostiska begränsningarna [7, 8, 14, 22-57] –, och man betonar i många fall möjligheten att använda dem för diagnostik och behandlingsuppföljning även i primärvården (sammanfattat i Faktaruta 4). I sin ledare i Lancet framhöll Dickstein att det nu finns tillräcklig evidens för att primärvårdsläkare bör skaffa sig erfarenhet av dessa peptidmätningar vid utredningen av patienter med misstänkt hjärtsvikt [6].

Diagnostik

Koncentrationerna av natriuretiska peptider är direkt korrelerade till det slutdiastoliska trycket i vänster kammare och inverst relaterade till ejektionsfraktionen. Dessa fynd, tillsammans med studier som visar det prognostiska värdet, bildar grundval för den kliniska applikationen av mätningarna av dessa peptider. Medan intresset tidigare framför allt knutits till mätning av ANP och Nt-proANP har det på senare tid ökat för BNP. Speciellt vid asymtomatisk vänsterkammardysfunktion, då ökade koncentrationer av natriuretiska peptider föreligger, har man föreslagit att tidig behandling skulle kunna ändra naturalförloppet vid utveckling av hjärtsvikt.

I de fall mätning av natriuretiska peptider anses indicerad bör provtagning alltså ske tidigt i det kliniska förloppet, eftersom behandling med ACE-hämmare kan leda till normalisering av ursprungligen höga koncentrationer – ett förhållande som även kan användas för att optimera behandlingen hos patienter med säkerställd hjärtsvikt (se nedan).

Behandlingsuppföljning, prognosbedömning

Trots resultaten från flera stora hjärtsviktsstudier med ACE-hämmare [58] och trots klara behandlingsrekommendationer [59, 60] erhåller för närvarande mindre än hälften av alla hjärtsviktspatienter i västvärlden ACE-hämmare, och då ofta i lägre doser än rekommenderat [61]. Särskilt gäller detta inom öppenvården. Att med analys av ett enkelt blodprov, som mätning av BNP, kunna följa behandlingseffekten skulle kunna förbättra situationen för patienter med hjärtsvikt på kort och på lång sikt [28, 62]. Även i fråga om prognosbedömning har flera studier visat att natriuretiska peptider är användbara [63].

Val av diagnostisk strategi

Med tanke på BNP-mätningens enligt litteraturen höga negativa prediktionsvärde – som följd av hög diagnostisk sensitivitet – kan det för närvarande vara rimligt att föreslå att BNP-mätning ingår tidigt i utredningen av hjärtsvikt. Mätvärden under beslutsgränsen minskar sannolikheten för diagnosen hjärtsvikt. Däremot bör patienter med förhöjda värden undersökas vidare med bl a ekokardiografi. Denna mer kostsamma undersökning skulle därmed kunna användas mer effektivt och begränsas till patienter med förhöjd BNP-koncentration, om inte anamnes och resultat från andra undersökningar talar i annan riktning.

Det finns dock en rad frågor som bör besvaras innan mätning av natriuretiska peptider kan rekommenderas för allmänt bruk i primärvården:

• För vilka patientgrupper kan mätning av natriuretiska peptider sägas ha en väldefinierad klinisk nytta?

• Vilken/vilka natriuretiska peptid/er bör analyseras? (Tillgänglig information anger att mätning av BNP med immunradiometrisk metodik har fördelar framför mätning av de övriga peptiderna.)

• Hur bör provtagning ske, hur lång tids vila före provtagning och i vilket kroppsläge? (Koncentrationen av BNP anges vara mindre känslig för kroppslägesförändringar än koncentrationen av ANP.)

• När bör provtagning ske (dygnsrytm beskriven för ANP, framför allt hos sjuka individer)?

• Hur bör prov tas, behandlas och transporteras?

• Fastställande av hälsorelaterade referensintervall med hänsyn till ålder, kön, njurfunktion etc.

• Vilka andra sjukdomstillstånd än hjärtsjukdom leder till förhöjda koncentrationer (exempelvis njur- och tyreoideafunktionsrubbning)?

• Fastställande av lämpliga beslutsgränser.

Väl genomförda studier av oselekte-

rade patientpopulationer bör således göras för att finna de patientgrupper för vilka mätningarna är av störst diagnostisk nytta och för att finna lämpliga beslutsgränser.

Sammanfattning

Under de senaste åren har vi fått tillgång till mätning av natriuretiska peptider med enkla och säkra metoder. Detta gör det möjligt att enklare och säkrare än tidigare selektera de patienter med misstänkt hjärtsvikt som bör bli föremål för vidare undersökning och behandling. Vi har därigenom också fått bättre möjligheter än tidigare att värdera effekten av behandling mot hjärtsvikt, något som är viktigt mot bakgrund av att adekvat sådan behandling på ett väsentligt sätt kan minska sjuklighet och förtidig död.

Referenser

1. Rydén L. Vård vid hjärtsvikt kan bli bättre. Läkartidningen 1997; 94: 2369-72.
2. Johansson Gunilla. Visst kan vård vid hjärtsvikt bli bättre! Läkartidningen 1997; 94: 4445.
3. Rydén L. Bättre hjärtsviktsvård till lägre kostnad. Effektiva vårdprogram frigör resurser. Läkartidningen 1998; 95: 2780-1.
4. Andersson F, Rydén-Bergsten T. Hjärtsvikt kostar! Klok läkemedelsanvändning kan kapa antalet dyra sjukhusdagar. Läkartidningen 1998; 95: 2828-30.
5. The Task Force on Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis of heart failure. Eur Heart J 1995; 16: 741-51.
6. Davie AP, Francis CM, Caruana L, Sutherland GR, McMurray JJV. The prevalence of left ventricular diastolic filling abnormalities in patients with suspected heart failure. Eur Heart J 1997; 18: 981-4.
7. McDonagh TA, Robb SD, Murdoch DR, Morton JJ, Ford I, Morrison CE et al. Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction. Lancet 1998; 351: 9-13.
8. Dickstein K. Natriuretic peptides in detection of heart failure [editorial]. Lancet 1998; 351: 4.
9. Wallén T. Natriuretic peptides in the elderly. Implications for morbidity and mortality [dissertation]. Göteborg: Göteborgs universitet, 1997.
11. Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Frampton C, Espiner EA et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin. New neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction. Circulation 1998; 97: 1921-9.
17. Murdoch DR, Byrne J, Morton JJ, McDonagh TA, Robb SD, Clements S et al. Brain natriuretic peptide is stable in whole blood and can be measured using a simple rapid assay: implications for clinical practice. Heart 1997; 78: 594-7.
33. Omland T, Aakvaag A, Bonarjee VVS, Caidahl K, Lie RT, Nilsen DWT et al. Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and long-term survival after acute myocardial infarction. Comparison with plasma atrial natriuretic peptide and N-terminal proatrial natriuretic peptide. Circulation 1996; 93: 1963-9.
35. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, Coats AJS, 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: 1349-53.
41. McDonagh TA, Morrison CE, Lawrence A, Ford I, Tunstall-Pedoe H, McMurray JJV et al. Symptomatic and asymptomatic left-ventricular systolic dysfunction in an urban population. Lancet 1997; 350: 829-33.
42. 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: 509-16.
59. The Task Force of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. The treatment of heart failure [guidelines]. Eur Heart J 1997; 18: 736-53.
60. Struthers AD. Rationalizing the heart failure trials: from theory to practice. Eur Heart J 1997; 18 suppl E: E5-E8.
62. Murdoch DR, McDonagh TA, Blue L, Morton JJ, McMurray JJV, Dargie HJ. Optimising the treatment of chronic heart failure: titration of vasodilator therapy according to plasma brain natriuretic peptide concentration [abstract P 1681]. Eur Heart J 1997; 18 suppl: 292.
63. Cowburn PJ, Cleland JGF, Coats AJS, Komajda M. Risk stratification in chronic heart failure. Eur Heart J 1998; 19: 696-710.

En fullständig referenslista kan erhållas från Professor Göran Lindstedt, Avdelningen för klinisk kemi och transfusionsmedicin, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Sahlgrenska, 413 45 Göteborg.

Summary

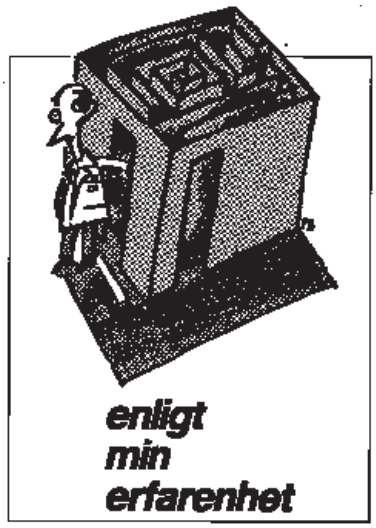
Diagnosis and treatment of heart failure need new approaches; natriuretic peptides may be simple, reliable diagnostic and outcome variables

Göran Lindstedt, Claes-Håkan Bergh, Kenneth Caidahl, Rolf Ekman, Björn Fagerberg, Jörgen Isgaard, Per-Arne Lundberg, Karl Swedberg, Thomas Wallén

Läkartidningen 1998; 95: 5311-15

Analysis of plasma natriuretic peptides and related propeptide fragments may be a cost-effective aid to diagnostic evaluation and treatment follow-up in cases of heart failure. In diagnostic potential such variables may constitute first-line measures of high negative predictive value, allowing further examination, e g by echocardiography, in cases where values are above the respective cut-off levels. However, in many cases evaluation of published reports is rendered difficult by their omission of information on such pre-analytical variables as blood sampling and storage, and drug therapy. Moreover, different analytical methods may yield widely divergent results. Thus, before such assays are introduced in general use, their long-term validity needs to be ensured, for instance by consistency in calibration, and measurements need to be made in representative series of unselected patients for the determination of appropriate cut-off levels.

Correspondence: Professor Göran Lindstedt, Dept of Clinical Chemistry and Transfusion Medicine, Institute of Laboratory Medicine, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Sahlgrenska, SE-413 45 Göteborg, Sweden. Fax +46 31 41 89 94.



Läkartidningens serie 1990–1992 i särtryck

När konsensus saknas om hur läkaren bör behandla, spelar den beprövade erfarenheten stor roll. Det 48-sidiga häftet innehåller 32 korta, praktiskt inriktade artiklar med anknytning till vårdens vardag och vänder sig till alla kliniskt verksamma läkare. Förutom diagnostik med terapi speglas goda exempel på prevention, ledningsfrågor och administration.

Pris 55 kr. Vid 11–50 ex 50 kr, vid högre upplagor 47 kr/ex.

Beställ här:

..... exemplar av
Enligt min erfarenhet

Namn .....

Adress.....

.....

Sändes till Läkartidningen, Box 5603, 114 86 Stockholm

Märk gärna kuvertet med »Enligt min erfarenhet»

Beställning per fax:
08-20 76 19