

Göran Lindstedt, professor emeritus, Sahlgrenska akademien vid Göteborgs universitet (*goran.lindstedt.gu@telia.com*)

Urban Alehagen, med dr, överläkare, kardiologiska kliniken, Universitetssjukhuset, Linköping (*urban.alehagen@ihs.liu.se*)

Ulf Dahlström, professor, överläkare, kardiologiska kliniken, Universitetssjukhuset, Linköping (*ulf.dahlstrom@lio.se*)

BNPs användbarhet vid hjärtsvikt

Brister i en aktuell översikt avspeglar problemets komplexitet

II Den här refererade artikeln av de Lemos och medarbetare är en översikt över natriuretiska peptider från hjärt-kärlsystemet – med tonvikt lagd på natriuretisk kammarpeptid (»brain natriuretic peptide«, BNP) – och deras relevans för patienter med kardiovaskulär sjukdom [1]. Arbetet utgår från ett kliniskt kardiovaskulärt forskningscentrum och en medicinsk universitetsklinik i Dallas, Texas. Enligt PubMed har författarna det senaste decenniet publicerat sammanlagt ca 70 arbeten inom kardiologi. Översikten anges vara baserad på en genomgång av litteraturen. De angivna sökorden motsvarar i PubMed emellertid ca 18 000 artiklar (!).

Bildning, nedbrytning och effekter

Författarna redogör kortfattat för biosyntesen av natriuretisk förmakspeptid (»atrial natriuretic peptide«, ANP) och BNP. De beskriver också de motsvarande biologiskt inaktiva peptider som samtidigt med frisättningen av de aktiva hormonerna frigörs från de aminoterminala delarna av propeptiderna proANP respektive proBNP. Dessa peptider brukar benämnas N-terminalt proANP (Nt-proANP eller N-ANP) och N-terminalt proBNP (Nt-proBNP eller N-BNP).

Man framhåller bland annat att proANP upplagras i intracellulära upplagringsgranula, medan regleringen av BNP-insöndringen sker genom påverkan på genexpressionen. Detta leder till att ANP insöndras snabbt efter ett adekvat stimulus, medan förändringarna av BNP-koncentrationen sker långsamt, något som spelar roll för de biologiska variationerna av peptidernas plasmakoncentrationer.

Medan stimulus för insöndring främst är uttjning av myocyter kan även andra faktorer ha effekt, som kortikosteroider (endast in vitro-studier redovisade), tyreoidhormoner och de vasoaktiva peptiderna endotelin-1 och angiotensin II.

När det gäller biologiska effekter framhålls de hemodynamiska effekterna, medan de antifibrotiska och antiproliferativa effekterna endast berörs med några få ord och utan de väsentligaste referenserna till litteraturen [2].

CNP (»C-type natriuretic peptide«) berörs endast i ringa grad, men effekterna förefaller främst utövas utanför hjärtat.

Diagnostisk användning

Det är naturligtvis omöjligt att ge en fullt adekvat täckning av litteraturen på det korta utrymme som stått författarna till buds. Mot bakgrund av den kliniska diagnostikens ofullkom-

Sammanfattat

Den här refererade artikeln är en översikt över de natriuretiska peptidernas, främst BNPs, insöndringsreglering och hemodynamiska effekter.

Den kliniska användbarheten av BNP, främst för diagnostik av hjärtsvikt, belyses. Mätning av BNP i en multicenterstudie var diagnostiskt överlägsen såväl skattning av kliniska variabler som läkarens bedömning vid akutintaget.

Terapeutisk användning vid hjärtsvikt av rekombinant humant BNP och av vasopektidas redovisas kortfattat. Även risker med behandlingen redovisas.

Den metodologiska informationen är knapphändig. Författarna redogör för resultat erhållna med en av de många metoder som förekommer i litteraturen.

Information saknas om lämpliga beslutsgränser för eventuella ytterligare utredningar eller för terapeutiska åtgärder.

ligheter vid hjärtsvikt, framför allt i dess tidigare skeden, beskrivs den kliniska potentialen av dessa hjärtpetidmätningar vid diagnostik, prognos- och terapibedömning. Särskilt redogörs för resultaten från den stora multinationella studie av BNP-mätning vid dyspné hos patienter som söker akut, benämnd Breathing Not Properly [3, 4]. Mätningen av BNP var här diagnostiskt överlägsen såväl skattning av kliniska variabler (NHANES- respektive Framingham-kriterier) som läkarens bedömning vid akutintaget. En tabell ges med diagnostisk sensitivitet och specificitet samt negativa och positiva prediktiva värden vid skilda BNP-koncentrationer.

Författarna går inte närmare in på specifika målgrupper där tidig BNP-mätning kan bli aktuell, exempelvis för upptäckt av vänstersvikt hos patienter med riskfaktorer för hjärtsjukdom som diabetes mellitus [5]. En välvillig tolkning är att

det är omöjligt att ge full täckning av ett så pass dynamiskt område som detta.

Mätning av BNP alternativt N-terminalt proBNP ger också värdefull prognostisk information, av betydelse såväl för aktivitet och omfattning av eventuella ytterligare utredningsinsatser som för utformningen av en adekvat behandling. Det rör sig dels om patienter med hjärtsvikt, akut hjärtinfarkt eller instabil angina (där även svenska insatser framhålls [6]), dels om individer i den allmänna populationen oavsett om kardiovaskulär sjukdom visats förekomma.

Författarna redovisar de hittills få studier som visat värdet av att styra hjärtsviktsbehandling på basen av mätning av natriuretiska peptider eller deras motsvarande N-terminala peptidfragment.

Mätningarnas begränsningar

Begränsningar av mätningarnas diagnostiska värde anges vara att höga mätvärden förenliga med hjärtsvikt inte utesluter möjligheten av samtidig annan svår sjukdom, att höga mätvärden kan ses även hos patienter med till synes adekvat behandling samt att höga BNP-värden inte är specifika för vänstersvikt utan kan förekomma även vid annan form av hjärtsjukdom. De uppgivna begränsningarna återspeglar kanske att författarna har överdrivna förväntningar på information från diagnostiska undersökningar. Vi tror också att författarna brister i förståelse för de patofysiologiska mekanismerna bakom frisättningen av de natriuretiska peptiderna.

Terapeutisk potential

Användningen av rekombinant humant BNP (neseritid) för behandling av hjärtsvikt diskuteras. Författarna manar här, liksom i en kommentar [7] till ett diskussionsinlägg [8], till försiktighet tills erfarenheter vunnits från randomiserade studier. Författarna redovisar också kort användningen av hämmare av vaso-peptidas (neutralt endopeptidas och »angiotensin-converting enzyme«, ACE) vid behandling av hjärtsvikt. Fördelar och risker med vaso-peptidshämning framhålls.

Översiktens brister

Författarna har uppenbarligen brister i sina metodologiska erfarenheter. I sammanfattningen omnämns: »The rapid incorporation into clinical practice of bioassays to measure natriuretic peptide concentrations ... to improve patient care«, ett påstående vars validitet starkt kan ifrågasättas. Dels används oss veterligt inga biologiska mätmetoder (»bioassays«) för natriuretiska peptider i klinisk praxis, dels används peptidmätningarna endast i ringa utsträckning i patientvården. Detta gäller åtminstone för Sverige – än så länge! Författarna ger sig heller inte in på området mätning av natriuretiska peptider annat än för att framhålla dels att mätvärdena avhänger, inte bara av ålder och kön, utan också av metod, dels att det inte förefaller finnas någon påtaglig skillnad i värdet av mätning av BNP jämfört med N-terminalt proBNP.

En betydande brist i denna översikt, liksom i den aktuella litteraturen över huvud taget, är att författarna inte gör några försök att på basen av redovisade mätvärden och deras kliniska korrelerat formulera beslutsgränser (»cut off«-värden), som kan vägleda läkaren vid tolkning av mätvärden och beslut rörande eventuella ytterligare diagnostiska åtgärder eller insättning av behandling. De enda gränsvärden som citeras är de som tagits fram för den patientnära analysmetod som för närvarande står till buds (se ovan). Försteförfattaren förefaller emellertid vara konsult vid det aktuella diagnostikaföretaget att döma av jävsdeklarationen. Författarna tar inte ställning till jämförbarheten av dessa mätvärden med andra mätmetoders mätvärden, ej heller ger de citerade artiklarna någon vägledning härvidlag. Författarna förefaller således vara omed-

vetna om betydelsen av en väl fungerande extern kvalitets-säkring för en rationell användning av kvantitativa mätvärden i sjukvården – men de är här i gott (eller snarare dåligt) sällskap med flertalet författare inom detta fält. Visserligen konkluderar författarna att mätning av BNP sannolikt kommer att bli en »routine component of care« av patienter med misstänkt eller känd hjärtsvikt, men samtidigt framhålls att den främsta begränsningen av BNP-mätningen är att specifika terapeutiska strategier inte definierats för patienter med förhöjd BNP-koncentration.

Fortfarande står alltså icke-specialisterna (kanske också specialisterna) frågande inför tolkningen av mätvärdena och deras implikationer för patientvården [9].

Slutsatser

Denna aktuella översikt skriven av kardiologer med en väldokumenterad vetenskaplig erfarenhet, men till synes ringa erfarenhet av immunkemiska mätmetoder, ger en up-to-date men kortfattad beskrivning av de natriuretiska peptidernas diagnostiska användbarhet. Framför allt redovisas erfarenheter från en stor multinationell studie, där BNP-mätningen var överlägsen den kliniska diagnostiken. Enligt vår uppfattning har författarna emellertid inte tillräckligt väl penetrerat vare sig den biologiska signifikansen av förhöjda BNP-koncentrationer eller hur de bör användas för en förbättrad och mer kostnadseffektiv utredning och behandling av patienter med hjärtsvikt.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Göran Lindstedt har föreläst om natriuretiska peptider vid läkares vidare- och efterutbildning arrangerad av Svensk förening för klinisk kemi, Svenska hjärtföreningen, MSD och/eller Roche. Han har inga formella relationer till några diagnostika- eller läkemedelsföretag.

Ulf Dahlström engageras av den kardiovaskulära läkemedelsindustrin och diagnostikaföretag som föreläsare och som expert. Han är också »investigator« och/eller koordinator i olika läkemedelsstudier.

Urban Alehagen har inga uppgivna potentiella bindningar eller jävsförhållanden.

Referenser

1. de Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 2003;362:316-22.
2. Lindstedt G, Alehagen U, Dahlström U. BNP hämmar fibrosutveckling i hjärtat. *Läkartidningen* 2003;100:925.
3. 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;347:161-7.
4. 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;106:416-22.
5. Epshteyn V, Morrison K, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Mudaliar S, et al. Utility of B-type natriuretic peptide (BNP) as a screen for left ventricular dysfunction in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:2081-7.
6. Jernberg T, Stridsberg M, Venge P, Lindahl B. N-terminal pro brain natriuretic peptide on admission for early risk stratification of patients with chest pain and no ST-segment elevation. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:437-45.
7. Drazner MH, McGuire DK, de Lemos JA. Neseritide in acute heart failure. Authors' reply. *Lancet* 2003;362:998-9.
8. Burger AJ, Silver MA. Neseritide in acute heart failure. *Lancet* 2003;362:998.
9. Lindstedt G, Dahlström U, Fernlund P, Schaufelberger M, Stridsberg M. Bättre behandling av hjärtsvikt med mätning av natriuretiska peptider. Tolkeningen av mätvärdena bereder dock fortfarande problem. *Läkartidningen* 2001;98:4444-52.