

Kontra: Natriuretiska peptider som diagnostiskt hjälpmedel

# Ännu finns hinder för rutinmässig användning vid hjärtsvikt



GÖRAN LINDSTEDT, professor emeritus, Sahlgrenska

akademien, Göteborgs universitet  
 goran.lindstedt.gu@telia.com

*»When you can measure what you are speaking about, and express it in numbers, you know something about it; but when you cannot measure it, when you cannot express it in numbers, your knowledge is of a meager and unsatisfactory kind; it may be the beginning of knowledge, but you have scarcely, in your thoughts, advanced to the stage of science« [1].*

I mitten av 1990-talet framfördes uppfattningen att mätning av natriuretiska peptider skulle kunna vara ett hjälpmedel vid diagnostik av hjärtsvikt.

Litteraturen har nu hunnit bli mycket omfattande. Bland annat visades att BNP (brain natriuretic peptide, B-type natriuretic peptide, BNP-32, »natriuretisk kammарpeptid«) är diagnostiskt överlägset ANP (atrial natriuretic peptide, »natriuretisk förmakspeptid«). En översikt publicerad 2003 [2] angav 1 370 avslutade studier av hjärtsvikt innefattande mätning av BNP och 39 med N-terminalt proBNP (pro-brain natriuretic peptide 1-76, N-terminalt proBNP, Nt-proBNP, N-BNP). Enligt PubMed hade september 2005 inte mindre än 450 artiklar publicerats om »BNP AND human« från och med 2004, bl a bortåt 40-talet översikter och kommentarer!

Vilka slutsatser kan man då dra från litteraturen rörande tillämpningen av dessa mätningar för diagnostik av hjärtsvikt?

## Diagnostiskt värde

Med natriuretiska peptider av B-typ avses i dagligt tal det biologiskt aktiva peptidhormonet BNP (32 aminosyror) och N-terminalt proBNP (76 aminosyror), det biologiskt inaktiva aminoterminala fragmentet av proBNP. Peptiderna insöndras i ekvivalenta mängder genom klyvning av proBNP (108 aminosyror) men förefaller snabbt genomgå strukturella ändringar i blodbanan.

Det diagnostiska och prognostiska värdet för hjärtsvikt av de två peptiderna förefaller vara detsamma, även om omsättningshastighet och plasmakoncentrationer skiljer dem åt.

Jämförande studier av den diagnostiska riktigheten av sådan peptidmätning och gängse klinisk diagnostik vid akutmottagning har visat att peptidmätningen är diagnostiskt och prognostiskt överlägsen läkarens bedömning (Tabell I).

Det finns också en omfattande litteratur såväl kring patienter med hjärtsjukdom som i oselektade populationer som visar att hög peptidkoncentration är prognostisk ogynnsam vad avser såväl mortalitet som uppkomst av hjärtsvikt, till och med koncentrationer i övre delen av det normala referensintervallet [3].

Flera professionella organisationer inom kardiologi rekommenderar nu mätning av BNP initialt vid utredningen av misstänkt akut och kronisk hjärtsvikt, senast de alldeles nyligen re-

viderade riktlinjerna från American College of Cardiology och American Heart Association [4-7].

## BNP-ökning – uttryck för hjärtpåverkan

Natriuretiska peptider insöndras från hjärtat som led i skyddet mot skadlig belastning med såväl hämning av vasopressor-systemen i centrala nervsystemet, av renin-angiotensin-aldosteronsystemet och av det sympatiko-adrenomedullära systemet som antifibrotiska och antihypertrofiska effekter i hjärtat självt [8].

En lång rad tillstånd med hjärtsjukdom eller hjärtpåverkan sekundär till annan sjukdom har visats kunna leda till förhöjd koncentration av BNP och N-terminalt proBNP. Detta förhållande ligger bakom den initialt utbredda misstron mot dessa mätningar vid diagnostik av hjärtsvikt, eftersom BNP-mätning ofta sågs som en alternativ metod för att påvisa systolisk vänsterkammарfunksionsrubbing [9].

Med en sådan uppfattning betraktades förhöjda mätvärden

## SAMMANFATTAT

**Flera sjukdomar** med påverkan på hjärtat kan ge upphov till ökad insöndring av BNP och den samtidigt insöndrade aminoterminala peptiden från proBNP (N-terminalt proBNP). **Det finns inga** säkra hållpunkter för att dessa peptider skiljer sig åt när det gäller medicinsk nytta för diagnostiskt eller prognostiskt bruk.

**Mätningen har** hög diagnostisk riktighet vid hjärtsvikt; att döma av hittills publicerade jämförelser högre än akut- eller primärvårdsläkarens bedömningar. Mätvärdena korrelerar bättre med en samlad klinisk bedömning vid hjärtsvikt än med mätvärden från ekokardiografisk mätning av systolisk vänsterkammарfunktion.

**Det finns ingen** enighet rörande lämplig typ av beslutsgräns, önskvärda diagnostiska prestanda vid skilda beslutsgränsvärden eller faktorer som bör beaktas, som ålder, kön, läkemedelsbehandling, förekomst av njurfunktionsrubbing, förmaksflimmer och anemi.

**Rekommendationer** avseende beslutsgränsvärden i skilda kliniska situationer bör grundas på de samlade erfarenheterna i litteraturen, med tanke på de stora skillnader som kan föreligga mellan skilda studier.

**Det råder brist** på samordning vad gäller mätningarnas analytiska riktighet. Detta pekar mot att den fulla kliniska nyttan kan erhållas först när en nationell kvalitetssäkring är tillgänglig. Förbättrad redovisning av metoder för och utförande vid mätning av natriuretiska peptider av B-typ i sjukvård och klinisk forskning är angelägen.

**Diagnostikaindustrin** har viktiga uppgifter genom att tillhandahålla inte bara mätmetoder och reagenser utan också information om referensintervall och kvalitetsspecifikationer i enlighet med publicerade riktlinjer.

**Det är av klinisk relevans** att svar ges på de många frågor som fortfarande ställs rörande de natriuretiska peptidernas bildning och omsättning.

**TABELL I. Resultat från jämförelser av diagnostisk effektivitet för hjärtsvikt mellan klinisk diagnostik och mätning av natriuretisk peptid av B-typ.**

Referens	Klinisk frågeställning	Analyt	Beslutsgräns(er)	Resultat
<i>Akutmottagning</i> Maisel, et al 2002 [51] McCullough, et al 2002 [52]	Dyspné, konsekutiva fall	BNP	100 ng/l (optimal riktighet, ca 90 procents sensitivitet, retrospektiv)	Peptidmätning diagnostiskt överlägsen akutläkarens bedömning
Maisel, et al 2004 [53]	Dyspné, konsekutiva fall med BNP >100 ng/l	BNP	100 ng/l (diagnos, prospektiv) 200 ng/l (prognos, retrospektiv)	Peptidmätning överlägsen akutläkarens bedömning av svårighetsgrad och prognos
Mueller C, et al 2004 [54]	Dyspné, randomisering till gängse diagnostik resp peptidmätning + gängse diagnostik	BNP	100 ng/l (»rule out«, prospektiv)	Peptidmätning möjliggjorde snabbare diagnos, minskat behov av sjukhusvård, inkl intensivvård, samt kortare vårdtid och lägre total sjukvårdskostnad (-26 procent) utan påverkan på korttidsmortalitet eller senare hospitalisering (30 d)
Mueller C, et al 2005 [55]	Dyspné, >70 års ålder, randomisering till gängse diagnostik resp peptidmätning + gängse diagnostik	BNP	100 ng/l (»rule out«, prospektiv) 500 ng/l (»rule in«, prospektiv)	Peptidmätning möjliggjorde kortare vårdtid, lägre totala kostnader, lägre mortalitet (30 d)
Januzzi, et al 2005 [56]	Dyspné, konsekutiva fall	N-terminalt proBNP	300 ng/l (»rule out«, retrospektiv) 450 ng/l <50 års ålder, 900 ng/l >50 års ålder (optimal riktighet, ca 90 procents sensitivitet, retrospektiv)	Peptidmätning diagnostiskt överlägsen akutläkarens bedömning
Mueller T, et al 2005 [57]	Dyspné, konsekutiva fall	BNP N-terminalt proBNP	BNP 160 eller 295 ng/l (optimal riktighet, sensitivitet 90 procent resp 80 procent, retrospektiv) N-terminalt proBNP 825 ng/l (optimal riktighet, sensitivitet 87 procent, retrospektiv)	Peptidmätning diagnostiskt överlägsen klinisk bedömning (anamnes, status, njurfunktion). Ingen skillnad mellan de två peptiderna avseende diagnostisk riktighet
Ray, et al 2005 [58]	Dyspné <2 veckor och lungödem, konsekutiva fall	BNP N-terminalt proBNP	BNP 250 ng/l (optimal diagnostisk riktighet, sensitivitet 73 procent, retrospektiv) N-terminalt proBNP 1 500 ng/l (optimal diagnostisk riktighet, sensitivitet 75 procent, retrospektiv)	BNP-mätning diagnostiskt överlägsen akutläkarens bedömning. Ingen skillnad i diagnostisk effektivitet mellan akutläkarens bedömning och mätning av N-terminalt proBNP
<i>Öppenvårdsmottagning</i> Wright, et al 2003 [59]	Dyspné och/eller nyligen uppträdande ödem	N-terminalt proBNP	420 ng/l (50 pmol/l, »rule out«, prospektiv) 1 270 ng/l (150 pmol/l, lokal metod, »rule in«, prospektiv) 850 ng/l (100 pmol/l (optimal riktighet, retrospektiv)	Kännedom om koncentrationen av N-terminalt proBNP ökade den diagnostiska riktigheten mer än ökningen i kontrollgruppen

för peptiderna nämligen som »falskt« förhöjda om patienten inte hade sänkt systolisk vänsterkammarmfunktion. I den hittills mest informativa översikten av den diagnostiska riktigheten av natriuretiska peptider vid hjärtsvikt [10] framgår att peptidkoncentrationerna korrelerar bättre med klinisk diagnos än med nedsättning av systolisk vänsterkammarmfunktion.

Det framgår emellertid också att »falskt positiva« mätvärden

för natriuretisk peptid vid hjärtsvikt är vanliga. Detta gällde även när klinisk diagnos eller ekokardiografisk mätning av såväl systolisk som diastolisk funktion var referensmetod vid bedömningen av peptidkoncentrationernas diagnostiska värde, exempelvis 30–60 procent [11] respektive ca 20 procent av dem som bedömts inte ha hjärtsvikt [12, 13].

Det är angeläget att fortsatt uppmärksamhet riktas mot att

## FAKTA 1. Betydelsen av korrekt provtagning för natriuretiska peptider av B-typ

**Immunreaktivt** BNP och N-terminalt BNP i blodprov är båda heterogena, dvs de innehåller flera peptider inklusive intakt proBNP och nedbrytningsprodukter [60-62]. Skilda grader av korsreaktivitet med reagensantikropparna kan föreligga, vilket kan resultera i skilda mätvärden med skilda mätbetingelser (inkubationstid, temperatur etc). Den partiella nedbrytningen av proBNP och dess primära spjälkningsprodukter, ev med förlust av aminosyrasekvenser som igenkänns av några men kanske inte alla mätmetoder, kan ske såväl i blodbanan som i samband med provtagning och provförvaring [27, 46, 63-67]. Intakt monomert BNP har inte kunnat påvisas i blod från patienter med hjärtsvikt med högkänslig och specifik teknik [68].

**En översikt** över stabilitetsförhållandena och rekommendationer för provtagning och provhantering utkom 2005 [46].

**BNP** – nedbrytning av BNP i samband med provtagning och provförvaring kan ske från både karboxiterminala och aminoterminala änden. Om antiserumet för mätning av BNP reagerar med sådana utsatta

strukturer kommer nedbrytningen att leda till lägre mätvärden. I mitten–slutet av 1990-talet visades att acceptabel stabilitet av immunreaktivt BNP i blodprov kunde erhållas om provtagningsröret var av plast och innehöll EDTA, ev även proteashämmare [67, 69-76]. Intakt BNP tillsatt till blodprov har visats undergå påtaglig och snabb partiell proteolytisk nedbrytning [77, 78]. Effekten varierar med reagensantikropparnas specificitet för antigena epitoper, dvs aminosyrasekvenser som reagerar med antikropparna. Hämmning av denna nedbrytning kan ske med specifika proteashämmare [67].

**N-terminalt proBNP** – upp till 100-faldiga skillnader i referensintervallen för friska har redovisats med publicerade mätmetoder för N-terminalt proBNP. Den dominerande komponenten av immunreaktivt N-terminalt proBNP i blodprov befanns ha lägre molekylstorlek än N-terminalt proBNP (1–76), sannolikt som följd av nedbrytning från båda ändar av molekylerna. Kompetitiva mätmetoder baserade på antiserum riktade mot amino- eller

karboxiterminala peptider har visats ge lägre mätvärden än antiserum riktade mot centrala delar av molekylerna. Immunreaktiva komponenter med lägre molekylstorlek påvisades också [62]. I en ännu inte publicerad studie av stabiliteten av N-terminalt proBNP, uppmätt med icke-kompetitiva mätmetoder baserade på ett flertal kombinationer av antiserum riktade mot skilda delar av molekylerna, befanns en kombination av antiserum mot peptider med aminosyror 5–12 och 13–27 resultera i en metod där stabiliteten var maximal. Lägst stabilitet erhöles med kombinationer med antiserum riktat mot aminosyror 1–12 [79]. Som framhålls av Goetze och medarbetare har N-terminalt proBNP också ett flertal grupper av aminosyror som innebär känslighet för endoproteolytisk spjälkning [80]. Peptiden bryts därför delvis ner i serumprov, om än långsammare än de biologiskt aktiva hormonerna. Nedbrytningen förefaller hämmas av EDTA. »Stabiliteten« i EDTA-plasma, dvs andelen peptid som kan uppmätas, skiljer sig emellertid också mellan metoder. För en

metod sågs t ex ca 50 och ca 80 procent sänkning av immunreaktiviteten i EDTA-plasma efter förvaring vid rumstemperatur i 24 och 72 timmar [81]. För mätning av N-terminalt proBNP med Roche-Elecsys-metoden däremot rekommenderas serum eller heparinplasma. Skillnader, om än små, kan med denna metod ses mellan serum och plasma och mellan EDTA- och heparinplasma [82-84].

**Stabiliteten** hos natriuretiska peptider av B-typ vid kliniska studier kan alltså variera med provtagnings- och provförvaringsbetingelserna och med mätmetodens immunkemiska specificitet. Föreskrifterna för provtagning och provförvaring kan därför skilja sig mellan mätmetoderna. Vid redovisning av kliniska studier krävs alltså noggrann redogörelse för de preanalytiska förhållandena. Den metodologiska utvecklingen siktar bl a till att få fram antiserumkombinationer för icke-kompetitiv mätning av provtagna utan speciella tillsatser till provtagningsröret och som tål längre transporter utan att mängden mätbar peptid påverkas.

klarlägga de patofysiologiska mekanismerna för förhöjda mätvärden hos dessa patienter.

### Multifaktoriell insöndringsreglering

Orsaken till dessa fynd torde vara att bildning och insöndring av BNP från hjärtat stimuleras av en rad faktorer, inte bara av uttjning av hjärtats hålrum som följd av tryckökning – som vid hjärtsvikt – utan av en rad hormoner och cytokiner [14, 15] – av vilka flera anses ha patogenetisk betydelse vid hjärtsvikt – och av myokardiell hypoxi [16].

Mot bakgrund av det höga prognostiska värdet av mätningarna finns det anledning att utreda även de patienter med förhöjda mätvärden som sannolikt inte har hjärtsvikt med idag gängse kriterier [17-25]. Dessa mätvärden bör således inte bara avfärdas som falskt positiva, som t ex i det europeiska kardiologsällskapets förslag till diagnostisk algoritm [6], utan bör rimligen föranleda särskild utredning. I en japansk studie av personer som deltog i hälsokontroll [26] sågs t ex bland individer med hög BNP-koncentration, som bedömdes inte ha låg ejektionsfraktion, förmaksflimmer eller -fladder, tidigare hjärtinfarkt, klaffelssjukdom, hypertensiv hjärtsjukdom, kardiomyopati, septumdefekt och cor pulmonale.

### BNP-värdens bristfälliga jämförbarhet

Trots peptidmätningarnas dokumenterat höga diagnostiska och prognostiska värde [10, 27-32] finns betydande osäkerhet rörande den kliniska tillämpningen i sjukvården. Inte någon-

stans i den moderna litteraturen kring natriuretiska peptider vid hjärtsvikt nämns, mig veterligt, t ex problemet med den bristfälliga jämförbarheten mellan mätvärdena eller betydelsen av intern och extern kvalitetssäkring. För en utomstående ter det sig anmärkningsvärt inte bara att så påtagligt skilda mätvärden förefaller erhållas i skilda studier utan också att de vetenskapliga tidskrifterna publicerat dessa resultat utan krav på författarna att redovisa sina metoder. Kraven på metodologisk stringens vid studieplanering och genomförande har alltså varit för låga.

Att skillnader ses mellan mätvärden erhållna med metoder utvecklade i forskningslaboratorier är inte förvånande även om inte heller detta framhålls särskilt ofta [33, 34]. Att skilda mätvärden också kan erhållas med kommersiellt tillgängliga metoder för BNP-mätning är däremot kanske överraskande. Som exempel kan nämnas jämförelser mellan den först introducerade patientnära metoden för BNP-mätning (från Biosite) och den sedan länge inofficiella referensmetoden med immunradiometrisk metod (från Shionogi).

Man har i flera publikationer visat upp till 50–70 procent högre mätvärden med Biosite-metoden [35-39]. Men andra har funnit klart lägre värden med Biosite-metoden inom och något ovanför det normala referensintervallet [40, 41]. Återigen andra studier redovisar värden av samma storleksordning för de två metoderna [42].

Det förefaller således föreligga betydande mellan-laboratorierspridning även när en och samma metod används. Orsaker- ➔

## FAKTA 2. Metoder och utförande vid mätning av BNP och N-terminalt proBNP: redovisning av mätvärden i kliniska studier

**En rad faktorer** påverkar koncentrationerna av natriuretiska peptider av B-typ i blod: kön, ålder, njurfunktion och möjligen obesitas. Läkemedel kan sänka, mer sällan höja, mätvärdena för peptiderna. Läkemedelseffekten kan bli påvisbar efter kort tid (timmar) vid BNP-mätning, först efter längre tid (timmar–dgn) vid mätning av N-terminalt proBNP, eftersom den omsätts långsammare än BNP. Dessutom påverkas uppmätta värden av preanalytiska och analytiska faktorer [85]. Analytisk interferens kan ge upphov till falskt höga mätvärden, mer sällan falskt låga värden.

**Till en del** kan skillnaderna i mätvärden möjligen vara uttryck för att analyterna är heterogena (Fakta 1) och att de skilda antiserumpreparationer som används varierar i reaktivitet med dessa många komponenter, bl a med betingelserna under mätningen. För bättre förståelse för dessa faktorer krävs bättre kunskaper om vad de i studien använda metoderna mäter.

**Noggrann redovisning** av använd metodik är därför nöd-

vändig såväl för mätningar i sjukvården som vid vetenskaplig redovisning av kliniska studier [31, 45, 46, 49].

**Förutom att följa** de allmänna riktlinjerna för vetenskaplig redovisning bör man vid redovisning av mätvärden för natriuretiska peptider av B-typ kortfattat beskriva följande:

- Typ av metod, som kompetitiv, t ex klassisk radioimmunanalys, resp icke-kompetitiv, även kallad 2-site assay, immunometric assay eller sandwich-immunoassay. Typ av märkning, som radioaktivitet, enzym eller annan märkning.
- Epitoper som antiserumet (antiserumen) är riktade mot samt källa (-or) för antiserum. Kända korsreagerande substanser (eventuellt inklusive proBNP).
- Beskrivning av provtagningen: typ av rör och tillsatser (t ex EDTA, cellseparationsgel, proteashämmare).
- Beskrivning av hur förvaring av proven skett (frysrum? frysskåp med automatisk avfrostning? etc) med ungefärliga tider för förvaringen vid skilda temperaturer

och av vid undersökningen aktuella föreskrifter för använd mätmetod. I förekommande fall redovisas antal infrysnings–upptinningscykler för provet före mätningen av varje enskild komponent.

- Kortfattad beskrivning av mätmetodens utförande, inklusive ev preanalytiska reningssteg, antal mätningar per prov (enkelprov? duplikat? etc) samt hur kontrollprov analyserats i relation till patientprov.
- Uppgift om vad metoden mäter i patientprov baserat på undersökningar med kromatografisk och/eller annan typ av fraktionering.
- Typ av kalibrator och dess spårbarhet (med omvandlingsfaktor masskoncentration–substanskoncentration). Uppgift om huruvida kalibratorer, kontroller och övriga reagenser använts före utgångsdatum enligt kvalitetsspecifikationer (kan vara viktig uppgift från forskningslaboratorier).
- Resultat från intern kvalitetssäkring utförd samtidigt med de redovisade mät-

sultaten, främst total mellanserievariation och drift inom analysserierna (within-assay bias eller end-of-run effect), antal mätningar, tid och typ av kontrollmaterial. Ev jämförelser med referensmetoder.

- Resultat från extern kvalitetssäkring.
- Referensintervall och typ(er) av population som uppgiften är baserad på samt detektionsgräns med definition.
- Beslutsgräns(er) för diagnostik av hjärtsvikt i aktuella patientpopulationer.
- Åtgärder som vidtagits för att klargöra analytiska och/eller biologiska orsaker till avvikande mätvärden (som ny analys, nytt prov, prövning av analytisk interferens, läkemedelstillförelse, akut sjukdom).

**Det blir möjligt** att fullt ut jämföra mätvärdena erhållna i skilda kliniska studier först när vetenskapliga rapporter lämnar tillfredsställande information i dessa avseenden.

na till de stora skillnaderna i rapporterade beslutsgränsvärden (se nedan) kan således inte bara ligga i mätmetodernas kalibrering. Detta visas även av erfarenheter från laboratorier som utvecklat metoder för skilda applikationer baserade på identiska reagenser men med skilda inkubationstider. I ett laboratorium fann man t ex 30 procent högre koncentrationsvärde för optimal diagnostisk riktighet med en metod avsedd för kliniskt bruk än med originalmetoden för forskningsbruk, detta trots att reagenser och kalibrator var desamma [43].

Detta talar för att bredaste möjliga underlag av kliniska studier bör ligga som bas för de rekommendationer om diagnostiska beslutsgränser som kan lämnas idag. Likaså bör den samlade litteraturen rörande referensvärden vara bas för att definiera de övre referensintervallgränserna för de skilda mätmetoderna. Det är också synnerligen angeläget att få till stånd extern kvalitetssäkring för dessa mätningar för att i framtiden möjliggöra likformiga beslutsgränser i skilda sjukvårdsområden.

### Provstabilitet

Centralt i värderingen av de natriuretiska peptidernas medicinska värde är frågan om deras stabilitet i proven. Uppgifter om BNP och N-terminalt proBNP i detta hänseende är delvis motsägande.

Stabilitet i provet innebär inte nödvändigtvis att molekylerna är oförändrade utan att oförändrad mängd immunreaktivitet erhålls med den använda mätmetoden. Detta avgörs av den analytiska specificiteten av den eller de använda antikropparna under aktuella mätningsbetingelser. Eftersom en begränsad

nedbrytning av peptiderna sker under provtagning och provförvaring kan »stabiliteten« växla från en mätmetod till en annan (Fakta 1).

### Brist på extern kvalitetssäkring

Det torde knappast finnas något annat exempel i medicinen på att en sådan mångfald studier gjorts på basen av biokemiska laboratoriemätningar utan att möjlighet lämnats att jämföra mätvärdena med dem som erhållits i andra studier. Trots omfattande insatser i tid och pengar för att bedriva den kliniska forskningen i alla dessa studier har således inga resurser ägnats åt att utforma en extern kvalitetssäkring, inte ens i multicenterstudier.

Erfarenheterna vad avser diagnostiska beslutsgränser har således inte kunnat överföras från en studie till en annan, dvs de absoluta mätvärdena har förhållandevis ringa intresse utanför den enskilda författargruppen.

Särskilt anmärkningsvärt är detta när författarna baserar sina slutsatser på mätmetoder som inte finns tillgängliga utanför det egna laboratoriet. Inte heller kan studier gjorda vid skilda tidsperioder jämföras, eftersom redovisning av resultat från intern kvalitetssäkring genomgående saknas. Att på basen av litteraturen formulera en rekommendation rörande beslutsgränser blir alltså inte mer än »en lärd gissning« om än utifrån bredaste möjliga underlag.

En mångfald preanalytiska och analytiska faktorer kan ligga bakom den bristande överensstämmelsen mellan mätvärden för BNP och N-terminalt proBNP. För att ge redovisningar av

## FAKTA 3.

### Typer av beslutsgräns använda i studier av natriuretiska peptider som hjälpmedel vid diagnostiken av hjärtsvikt

**Beslutsgränser** som medger hög diagnostisk sensitivitet och högt negativt prediktivt värde används för uteslutning (»rule out») av hjärtsvikt som sannolik orsak till patientens symtom. I primärvården kan det t ex vara aktuellt att för obehandlade patienter jämföra med den övre referensintervallsgränsen för BNP resp N-terminalt proBNP, men erfarenheterna från kliniska studier av såväl behandlade som obehandlade patienter måste också vägas mot denna gräns. Kliniska studier ligger till grund när det gäller akut sjuka patienter.

**Beslutsgränser** som medger hög diagnostisk specificitet och högt positivt prediktivt värde gör diagnosen hjärtsvikt sannolik (»rule in»). Koncentrationen för »rule in» är följaktligen högre än den för »rule out», i några publikationer 3–5 gånger högre. För ändamålen »rule out» och »rule in» fungerar mätningarna som vägvisare för det vidare diagnostiska handlandet.

**Beslutsgränser** som motsvarar optimal diagnostisk riktighet och som ligger mellan ovannämnda beslutsgränser åskådliggörs grafiskt i valet av denna beslutsgräns med ROC-kurvor, som visar sambandet mellan diagnostisk sensitivitet och specificitet (ROC = receiver operating characteristics). På basen av Breathing Not Properly-studien [51] valdes t ex 100 ng/l som beslutsgräns vid akut dyspné med användning av den patientnära metoden. Detta värde gav den nästintill högsta diagnostiska riktigheten, och sensitiviteten var där 90 procent. Av särskilt intresse – eftersom 90 procent diagnos-

tiskt sensitivitet kan förefalla suboptimal – är att användning av denna beslutsgräns ändå resulterade i en metod som var diagnostiskt överlägsen läkarnas bedömningar vid akutmottagningen [52]. Kombinationen av BNP-mätning och klinisk bedömning gav högre diagnostisk säkerhet än den som erhöles med endera av diagnosmetoderna.

**Skilda studier** har rapporterat stora skillnader mellan erhållna beslutsgränsvärden. Med den nämnda patientnära metoden erhöles t ex för patienter som även dessa sökte akut för dyspné en nära optimal kombination av sensitivitet (= 94 procent) och specificitet vid 208 ng/l (60 pmol/l) [43], dvs dubbelt så högt värde som i den ovannämnda studien. I ytterligare två studier erhöles med samma metod och för en beslutsgräns definierad på samma sätt BNP-koncentrationer på 250 ng/l (sensitivitet 73 procent) [58] resp 300 ng/l (sensitivitet 88 procent) [86]. Med en och samma metod har beslutsgränserna motsvarande optimal diagnostisk riktighet i fyra studier således befunnits vara 100, 208, 250 och 300 ng/l. Skillnad i patientålder kan ha spelat viss roll men torde inte vara hela förklaringen till skillnaderna i beslutsgränserna.

**I en kritisk analys** av referenserna 51 och 52 konkluderades att 150 ng/l snarare än 100 ng/l vore acceptabel som beslutsgräns [87].

**Förslag till riktlinjer** för svenska förhållanden bör således grunda sig på sammanställningar, metod för metod, av litteraturens information rörande de skilda typerna av beslutsgränser.

slutsgränser för natriuretiska peptider har i litteraturen skett antingen på basen av populationer av till synes friska individer, där beslutsgränsen satts vid 95- eller 97,5-percentilen, eller på basen av kliniska populationer, främst patienter som sökt akut eller i primärvård för symtom som vid hjärtsvikt, eller individer som deltagit i hälsokontroll.

De i litteraturen aktuella typerna av beslutsgräns vid diagnostiken av hjärtsvikt återges i Fakta 3. Den diagnostiska säkerheten avgörs av mätmetodens reproducerbarhet vid de aktuella beslutsgränskoncentrationerna. Denna är erfarenhetsmässigt hög för vissa manuella metoder och flera automatiserade mätningar men förhållandevis låg för den idag dominerande patientnära metoden.

Som nämns i Fakta 3 har användning av en och samma metod i skilda studier givit skilda koncentrationvärden för en och samma typ av beslutsgräns. Orsakerna kan vara flera, från skillnader i studiepopulation till skillnader i provtagning och provförvaring och skillnader i analysteknik. Detta visar återigen att rekommendationer rörande beslutsgränser måste baseras på bredaste möjliga underlag av publicerade studier.

För var och en av de skilda typerna av beslutsgräns kan det finnas anledning att diskutera skilda värden beroende på den kliniska situationen, t ex akut dyspné på akutmottagning eller en mindre alarmerande symtomatologi på öppenvårdsmottagningen eller på vårdavdelningen dagarna efter en hjärtinfarkt. Andra faktorer som föreslagits influera beslutsgränsvärdena är ålder, kön, typ och grad av läkemedelsbehandling, förekomst av njurfunktionsnedsättning, obesitas och förmaksflimmer. Möjligen kan hänsyn även behöva tas till anemi.

Av särskilt intresse är möjligheten att använda beslutsgränser baserade på prognosstudier. Med prognosbaserade beslutsgränser vilar basen för beslut rörande medicinska och diagnostiska åtgärder, respektive farmakologiska och andra handlingar, på mätningarnas prognostiska informationsvärde. En grupp från EQUALIS har nyligen diskuterat sådana beslutsgränser för TSH-mätningen [44].

Ett konkret förslag till användning av ett flertal beslutsgränser för BNP-koncentrationen vid hjärtsjukdom gavs av McCullough [22], t ex 20 ng/l för screening av asymtomatiska individer, 75 ng/l för död i lungembolism, 80 ng/l för död i akut koronaryndrom, 100 ng/l vid differentialdiagnostik av akut dyspné, 100–150 ng/l för behov av klaffoperation vid aortastenos och 350 ng/l respektive 700 ng/l för prognosbedömning vid utskrivning från sjukhus (god/dålig prognos avseende död/rehospitalisering).

Återigen bör betonas vikten av en samlad bedömning för varje gränsvärde på basen av publicerade studier och att det klaras för vilket ändamål värdena ska användas.

### Varierande beslutsgränsvärden för diagnostik av hjärtsvikt

En av svårigheterna när man ska tolka, dra slutsatser från och basera sina medicinska åtgärder på litteraturen inom detta område ligger i den stora variationen i redovisade beslutsgränsvärden. Detta illustreras bäst av sammanställningen [10] av en grupp experter inom evidensbaserad medicin och kvalitetssäkring av vetenskaplig rapportering om mätmetoders riktighet, bl a vid utformningen av STARD-dokumentet (Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy) [45].

Författarna selekterade 20 publikationer från 1994–2002 med avsikten att dra slutsatser rörande riktigheten av att mäta natriuretiska peptider för diagnostik av hjärtsvikt. Som referensmetoder till peptidmätningarna användes i dessa publikationer mätning av den systoliska ejektionsfraktionen (beslutsgräns varierande från 30 till 55 procent) eller likartat mått på den systoliska funktionen i vänster kammare, klinisk bedöm-

kliniska studier på detta fält en större vetenskaplig tyngd och möjliggöra jämförbarhet mellan skilda rapporter krävs bättre redovisning av metodik och utförande (Fakta 2).

### Skilda typer av beslutsgräns

Det finns heller ingen enighet i litteraturen kring natriuretiska peptider rörande vilken eller vilka typer av medicinsk beslutsgräns (diskriminatorisk gräns, cut off-värde) som bör användas vid diagnostiken av hjärtsvikt. Val av medicinska be-

ning av experter på området enligt givna riktlinjer eller mätning av såväl systolisk som diastolisk funktion. Det framgår av de för detta ämnesområde exceptionellt klara, koncisa och informativa tabellerna att variationen mellan beslutsgränsvärdena var cirka åttafaldig från lägsta till högsta (sjufaldig i det fall samma mätmetod användes).

Orsakerna till dessa betydande skillnader analyserades inte. De kan vara relaterade till såväl studiedesign och studiepopulation, inklusive typ och grad av läkemedelsbehandling, som faktorer relaterade till variationer i referensmetod och dess tillämpning och till faktorer som påverkar mätvärdena för natriuretiska peptider, såväl preanalytiska som analytiska. De stora skillnaderna är heller inte enbart uttryck för de skilda typer av beslutsgränser som använts.

### Skilda enheter för koncentrationsangivelse

Det underlättar inte tolkningen av litteraturen att skilda enheter använts (ng/l respektive pmol/l), ibland båda enheterna i en och samma artikel eller mätvärden som de facto motsvarar en annan enhet. Rekommendationen [46] är för närvarande att använda ng/l, vilket för kliniska kemister kan förefalla olämpligt.

Det molära förhållandet mellan koncentrationerna av N-terminalt proBNP och BNP har exempelvis i en studie varierat från i medeltal 1,8 hos friska till 5,0 vid hjärtsvikt NYHA-klass IV (NYHA = New York Heart Association). Motsvarande kvoter, med masskoncentrationsenheten ng/l, var 4,5–12,3. För hela gruppen hjärtsviktpatienter var den molära kvoten ca 4 och masskoncentrationskvoten ca 11 [47]. Den betydligt högre kvoten med enheten ng/l återspeglas sällan i föreslagna beslutsgränser. För mätningen av N-terminalt proBNP har exempelvis föreslagits gränser som motsvarar en högre diagnostisk sensitivitet än för BNP-mätningen, trots att en jämförelse mellan ROC-kurvorna i ett primärvårdsmaterial inte visat någon statistisk skillnad [48].

### Bred enighet önskvärd

Det är alltså angeläget att enighet nås, i första hand inom kardiologi, primärvård och laboratoriemedicin, om den eller de typer av diagnostisk beslutsgränser som bör tillämpas för dessa mätningar och att föreslagna beslutsgränsvärden baseras på en syntes av de många skilda uppgifterna i litteraturen. Här kan diagnostikaindustrin lämna värdefulla bidrag genom att tillhandahålla inte bara mätmetoder och reagenser utan också sammanställningar av mätresultat rörande t ex övre referensintervallgränser. Likaså bör diagnostikaföretagen tillhandahålla information rörande kvalitetspecifikationer, t ex enligt Apple och medarbetare [46].

Rekommendationer rörande beslutsgränsvärdena bör också ges med klara anvisningar om vilken diagnostisk frågeställning och klinisk situation de är avsedda för (akutintag, öppenvård, utskrivning efter behandling vid vårdavdelning, indikationer för operation etc).

### Skärpta krav på vetenskaplig redovisning

Vad man framför allt saknar vid sina försök att tolka den kliniska litteraturen om natriuretiska peptider är beskrivningar av metodologi och referensintervall för friska individer med den eller de använda mätmetoderna inklusive referensmetoderna (ekokardiografi etc). Det krävs också adekvata beskrivningar av provtagnings- och provförvaringsbetingelser för skilda mätmetoder samt resultat från intern och extern kvalitetssäkring [31, 45, 46, 49] (Fakta 2).

Ett rimligt önskemål från vetenskapssamhället är därför att de vetenskapliga tidskrifterna inom kardiologi skärper sina

krav på sådan basinformation, exempelvis i enlighet med STARD [45]. Sedan de publicerades i början av 2003 av ledande tidskrifter inom laboratoriemedicin och andra medicinska discipliner har ytterligare vetenskapliga medicinska tidskrifter anslutit sig till dessa rekommendationer. Dock har än så länge inga kardiologiska tidskrifter infört krav på sina författare att följa dessa riktlinjer. Jag är övertygad om att denna uraktlåtenhet har varit till men för möjligheterna att införa mätning av natriuretiska peptider i klinisk verksamhet.

### Slutsatser

Tidigare skepsis mot mätningar av natriuretiska peptider av B-typ vid diagnostik av hjärtsvikt förefaller nu vara borta, bedömt från aktuell litteratur [32, 50].

Fortfarande återstår emellertid en rad problem som bör vara lösta innan mätningarna kan få den sjukvårdsmässiga potential de på goda grunder antas ha.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

### REFERENSER

- Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Omland T, et al. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2004;350:655-63.
- Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *American College of Cardiology*. <http://www.acc.org/clinical/guidelines/failure/index.pdf>
- 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;164:1978-84.
- Ruskoaho H. Cardiac hormones as diagnostic tools in heart failure. *Endocr Rev* 2003;24:341-56.
- Goetze JP, Gore A, Moller CH, Steinbruchel DA, Rehfeld JF, Nielsen LB. Acute myocardial hypoxia increases BNP gene expression. *FASEB J* 2004;18:1928-30.
- 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.
- Emdin M, Clerico A, Clemenza F, Galvani M, Latini R, Masson S, et al. Consensus document. Recommendations for the clinical use of cardiac natriuretic peptides. *Ital Heart J* 2005;6(5):430-46. <http://www.italheartj.org/>
- Richards M, Troughton R, Lainchbury J, Doughty R, Wright S. Health gains by using natriuretic peptides in diagnosis, prognosis and treatment. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 2005;240:129-37.
- Alehagen U, Lindstedt G, Levin LA, Dahlström U. Risk of cardiovascular death in elderly patients with possible heart failure. B-type natriuretic peptide (BNP) and the aminoterminal fragment of ProBNP (N-terminal proBNP) as prognostic indicators in a 6-year follow-up of a primary care population. *Int J Cardiol* 2005;100:125-33.
- Craig J, Bradbury J, Cummins E, Downie S, Foster L, Stout A. The use of B-type natriuretic peptides (BNP and NT-proBNP) in the investigation of patients with suspected heart failure. *Health Technology Assessment Report 6*. Scotland: NHS Quality Improvement, May 2005 [citerad 2005-09-21]. [http://www.nhshealthquality.org/nhsqis/files/bnp\\_final\\_report.pdf](http://www.nhshealthquality.org/nhsqis/files/bnp_final_report.pdf)
- 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;42:728-35.
- Lindstedt G, Eliasson M. Nya riktlinjer ger bättre dokumentation av undersökningsmetoder och resultat. *Läkartidningen* 2005;102:748-53.
- 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;51:486-93.
- 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.
- 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.
53. Maisel A, Hollander JE, Guss D, McCullough P, Nowak R, Green G, et al. Primary results of the Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial (RED-HOT). A multicenter study of B-type natriuretic peptide levels, emergency department decision making, and outcomes in patients presenting with shortness of breath. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1328-33.
54. 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;350:647-54.
55. Mueller C, Laule-Kilian K, Frana B, Rodríguez 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;258:77-85.
56. 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;95:948-54.
57. Mueller T, Gegenhuber AW, Poelz W, Haltmayer M. Diagnostic accuracy of B type natriuretic peptide and amino terminal proBNP in the emergency diagnosis of heart failure. *Heart* 2005;91:606-12.
58. Ray P, Arthaud M, Birolleau S, Isnard R, Lefort Y, Boddaert J, Riou B. Comparison of brain natriuretic peptide and probrain natriuretic peptide in the diagnosis of cardiogenic pulmonary edema in patients aged 65 and older. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:643-8.
59. 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;42:1793-800.

annons

annons