

Hälsorelaterade referensintervall för natriuretiska peptider av B-typ Lämpligheten som beslutsgränser i öppenvård fortfarande oklar



GÖRAN LINDSTEDT, professor
emeritus, Sahlgrenska
akademien, Göteborgs universitet
goran.lindstedt.gu@telia.com

NILS TRYDING,
professor emeritus, Åhus
nils@tryding.se

Det blir allt mer klart att mätning av natriuretiska peptider av B-typ (BNP och N-terminalt proBNP) har ett betydande värde vid diagnostiken av hjärtpåverkan, exempelvis hjärtsvikt. Där emot råder fortfarande ingen samsyn när det gäller beslutsgränser nödvändiga för den rutinmässiga användningen av mätningarna i sjukvården.

Det har från Läkemiddelverkets sida hävdats bl a att de övre referensintervallgränserna bör användas som beslutsgränser i primärvården [1]. Två aktuella undersökningar med mätning av N-terminalt proBNP ger emellertid vid handen påtagligt skilda värden för de övre referensintervallgränserna hos medelålders och äldre [2, 3]. En genomgång av dessa studier har intresse inte bara för området natriuretiska peptider utan också för andra kvantitativa laboratoriemedicinska undersökningar.

Definition av kardiell hälsa

Ett av kriterierna för att inkludera referensindivider för undersökning av hälsorelaterade (eller »normala«) referensintervall är avsaknad av sjukdom eller rubbning med påverkan på den undersökta komponenten [4]. Exempel på tillstånd som påverkar koncentrationerna av natriuretiska peptider ges i Fakta 1. Galasko och medarbetare [3] redovisar den oss veterligt första studien av hälsorelaterade referensintervall för N-terminalt proBNP, där man inkluderat ekokardiografisk undersökning av referensindividerna. De har därmed för första gången för denna komponent kategoriserat de undersökta personerna som »friska« respektive »sjuka« ur kardiologisk synpunkt så långt som det idag är praktiskt möjligt med icke-invasiva metoder [5].

Studieupplägg

Redovisningen av studien [3] innehåller två principiellt skilda avsnitt: beräkning av det hälsorelaterade referensintervallets övre gräns för N-terminalt proBNP i serum och tillämpning av detta gränsvärde som diagnostisk beslutsgräns för vanligt förekommande hjärtpåverkan i en primärvårdspopulation med känd och behandlad hjärtsjukdom. Samtidigt beräknades peptidkoncentrationer som gav optimala kombinationer av diagnostisk sensitivitet och specificitet.

Studiepopulation

Undersökningen [3] utgår från Department of Cardiovascular Medicine, Northwick Park Hospital, Middlessex, och Department of Chemical Pathology, St George's Hospital, London, England. Ett slumpartat urval av befolkningen ≥ 45 års ålder erhöles från listor vid sju representativa allmänläkarmottagningar. Av 1 392 personer som inviterades, oavsett om de fått sjuk-

domsdiagnos eller inte, och 928 så kallade högriskindivider med vissa definierade sjukdomar, deltog ca 50 procent i undersökningen. Information rörande hälsostatus erhöles genom enkäter, mätning av puls och blodtryck, spirometri, elektrokardiografi, ekokardiografi och mätning av fS-glukos och S-kreatinin.

Som »friska« betraktades de 397 individer som hade normalt blodtryck och god njurfunktion (bedömt från beräknat kreatininclearance) samt saknade påvisbar avvikelse vid elektrokardiografisk och ekokardiografisk undersökning. Vid den senare valdes beslutsgränsen 50 procent för vänsterkammarejektionsfraktionen. Diastolisk funktion bedömdes enligt europeiska riktlinjer från 1998. Vidare bedömdes klafffunktion, regional väggrörlighet och vänsterkammarmassa.

Som »sjuka högriskindivider« betraktades de som diagnostiserats ha ischemisk hjärtsjukdom, cerebrovaskulär sjukdom, perifer kärlsjukdom, diabetes mellitus eller anamnes på högt alkoholinlag, sammanlagt 761 individer.

Det bör noteras att det för högriskindividerna saknas uppgifter om typ av läkemedelsbehandling. Där emot angavs att kardiologisk sjukdom och diuretikabehandling var exklusionskriterier för de friska individerna.

Mätning av N-terminalt proBNP

N-terminalt proBNP i serum mättes med Elecsys 2100 från Roche Diagnostics. Uppgift ges rörande repeterbarhet och reproducerbarhet, dvs analytisk variation inom och mellan mätserierna.

Övre referensintervallgränser

De övre referensintervallgränserna definierades som 97,5-percentilerna, och de befanns vara skilda för kvinnor och män

SAMMANFATTAT

Litteraturen om natriuretiska peptider vid hjärtsvikt ger en förvirrande mångfald av beslutsgränser, bland annat beroende på brist på kunskaper om de hälsorelaterade referensintervallgränserna. **Två aktuella** undersökningar med N-terminalt proBNP har visat påtagligt skilda värden för de övre referensintervallgränserna. Endast en av dem använde ekokardiografi för att utesluta sjukdomstillstånd som kan påverka mätvärdena för natriuretiska peptider. **De ålders- och könsstratifierade** gränsvärdena prövades i denna undersökning som be-

slutsgränser i en primärvårdspopulation. Den diagnostiska sensitiviteten var förhållandevis låg, möjligen beroende på att ingen hänsyn tagits till förekomsten av läkemedelsbehandling som påverkar insöndringen av natriuretiska peptider. **Kritisk granskning av** undersökningarna understryker kraven på redovisning av studieupplägg, studiepopulation, mätmetoder etc enligt accepterade internationella riktlinjer för redovisning av diagnostisk riktighet, exempelvis STARD.

samt stiga med åldern. De erhållna gränsvärdena sammanställs i Tabell I, med de av Johnston och medarbetare i Uppsala angivna värdena som jämförelse. Orsaker till skillnaderna mellan värdena i den aktuella undersökningen [3] och dem i den tidigare undersökningen av Johnston och medarbetare [2] ansågs av Galasko och medarbetare vara avsaknad av ekokardiografisk undersökning samt att individer med hyperton och/eller mindre EKG-avvikelse inte exkluderats i Uppsalastudien [2]. Det framhålls emellertid också att antalet individer i vissa undergrupper var förhållandevis lågt i båda studierna.

Faktorer som påverkar peptidkoncentrationerna

Resultaten bekräftar fynden från tidigare studier med samma mätmetod, att koncentrationerna är högre hos kvinnor än hos män och att de stiger med åldern. En könsskillnad har påvisats med flertalet – men inte alla! – metoder för mätning av BNP och N-terminalt proBNP. Att ökningen med ålder – som också ses med flertalet men inte alla mätmetoder – förefaller vara densamma i de två undersökningarna [2, 3] talar för att den inte är ett uttryck för en ökad prevalens av ekokardiografiskt påvisbar hjärtsjukdom. Tidigare har också framhållits att ökningen sannolikt inte är ett uttryck för ökad prevalens av diastolisk dysfunktion [6]. Som för könsskillnaderna, som varierar mellan metoder, är det okänt varför metoder skiljer sig åt med avseende på åldersvariation. Hypotetiskt ligger förklaringen i skillnader i peptidmetabolism mellan skilda fysiologiska och patologiska tillstånd, i kombination med speciella korsreaktivitetsegenskaper i mätsystemen. Noggrann metodredovisning inklusive uppgifter om analytisk specificitet är en förutsättning för bättre förståelse av avvikande fynd.

Insöndringen av natriuretiska peptider påverkas av en lång rad tillstånd och signalsystem för cell-till-cellkommunikation med påverkan på hemodynamik, vätske- och elektrolytomställning, syretillgång och energiomsättning [7-9]. Det har också under flera år blivit allt mer uppenbart, att insöndringen av natriuretiska peptider av B-typ ökar vid en lång rad kardiella rubbningar, inte bara vid nedsättning av den systoliska vänsterkammerfunktionen [10]. McDonagh och medarbetare [11] redovisade resultat från mätning av N-terminalt proBNP i flera europeiska epidemiologiska studier, dels av representativa delar av den allmänna populationen, dels av en selekterad primärvårdspopulation. Av förhöjda mätvärden, definierade som >95-percentilen för friska med hänsyn tagen till kön och ålder, befanns 30 procent vara uttryck för hjärtsvikt med nedsatt vänsterkammerfunktion och 64 procent uttryck för annan strukturell eller funktionell kardiologisk abnormitet eller för sjukdom i annat organ. Av förhöjda värden var det 5,9 procent som inte kunde förklaras (ingen analys gjordes av eventuell diastolisk dysfunktion). Konklusionen blev: »An elevated NT-

FAKTA 1

Egenskaper, tillstånd eller hjärtpåverkan som kan leda till ändrade koncentrationer av natriuretiska peptider och motsvarande aminoterminala fragment från propeptiderna.

Höjda koncentrationer

Biologiska faktorer

- Stigande ålder
- Kvinnligt kön (metodberoende)
- Graviditet
- Fysisk ansträngning
- Hjärt-kärlsjukdom
 - Hjärtsvikt
 - Högerkammardysfunktion
 - Kranskärlssjukdom, myokardischemi
 - Hjärtinfarkt
 - Förmaksflimmer och andra supraventrikulära takyarytmier
 - Hjärtklaffel, t ex aortastenosen, mitralisinsufficiens
 - Vänsterkammerhypertrofi med fibros
 - Hypertrof kardiomyopati
 - Dilaterad kardiomyopati
 - Takotsubo-kardiomyopati
- Annan sjukdom
 - Nedsatt njurfunktion
 - Kronisk lungsjukdom, lungembolism, pulmonär hypertension
 - Diabetes mellitus (oklart om orsaken är hjärt- eller njurpåverkan, eller metabola effekter)
 - Anemi
 - Tyreotoxikos
 - Levercirros med ascites
 - Endokrin buktumör med insöndring av t ex aldosteron, katekolaminer

- Obesitas (kontroversiellt)
- Subaraknoidalblödning
- Amyloidos
- Läkemedelsbehandling
 - Betareceptorblockerare (initialt under behandlingen)
 - Digitalis
 - Kardiotoxiska läkemedel
 - Glitazoner (sannolikt men ännu ej visat: glitazoner kan utlösa hjärtsvikt)
 - Tyreoideahormoner
- Övrigt
 - Intag av glycyrrhizinsyra (lakrits)

Analytiska faktorer

- Analytisk interferens
- Andra faktorer som påverkar den immunkemiska mätningen

Sänkta koncentrationer

Biologiska faktorer

- Obesitas (kontroversiellt)
- Genetiska förändringar (hypotetiskt; djurmodeller är kända)
- Farmakologisk hjärtsviktsbehandling
 - ACE-hämmare
 - Angiotensin II-receptorblockerare
 - Adrenerga betareceptorblockerare (efter en tids behandling)
 - Aldosteronreceptorblockerare, t ex spironolakton
 - Allopurinol

Analytiska faktorer

- Analytisk interferens
- Andra faktorer som påverkar den immunkemiska mätningen

proBNP merely indicates the presence of 'cardio-renal distress' and should prompt referral for further investigation.«

TABELL I. Den övre referensintervallsgränsen för N-terminalt proBNP bestämd i två studier, där referensindividerna undersökts med ekokardiografi [3] respektive där ingen ekokardiografisk undersökning utförts [2]. KI = konfidensintervall.

Studie	Kvinnor		Män		Kvinnor		Män	
	45–59 år	40–65 år	45–59 år	40–65 år	60–79 år	66–76 år	60–79 år	66–76 år
<i>Galasko et al [3]</i>								
97,5-percentilen	164		100		225		172	
95 procents KI	150–181		78–173		180–254		144–173	
Antal	134		144		60		51	
<i>Johnston et al [2]</i>								
97,5-percentilen		268		184		391		269
95 procents KI		228–314		162–206		339–446		233–306
Antal		43		166		86		112

Den aktuella artikeln ger ytterligare stöd för denna uppfattning. Faktarutan ger en sammanställning av rubbningar och övriga faktorer som kan påverka koncentrationerna av natriuretiska peptider. Bristande förståelse av dessa förhållanden har tidigare orsakat missuppfattningar rörande de natriuretiska peptidernas diagnostiska specificitet [12]. Referensindivider för studier av de normala referensintervallen bör således sakna sådana sjukdomstillstånd och rubbningar, något som kräver ibland rätt ingående och kostsamma undersökningar. Den aktuella undersökningen talar för betydelsen av bl a ekokardiografisk undersökning, där även den diastoliska funktionen bedömts, för att definiera avsaknad av sjukdom som är relevant i detta sammanhang.

Övre referensintervallsgränsen som beslutsgräns

Galasko och medarbetare [3] undersökte därefter om dessa gränsvärden för N-terminalt proBNP skulle kunna vara tillämpliga för att undersöka förekomsten av vissa definierade sjukdomstillstånd i en primärvårdspopulation. Att notera rörande denna studie var den förhållandevis höga prevalensen av sjukdom i den undersökta populationen, med 761 högriskindivider och 397 normala individer. Därtill kom en grupp individer med mindre uttalad sjukdom. Det totala antalet var 1 205 individer.

Vid undersökning av förekomst av känd och läkemedelsbehandlad kardiovaskulär sjukdom, som förmaksflimmer, vänsterkammardysfunktion, diastolisk dysfunktion, vänsterkammarmhypertrofi och/eller cor pulmonale, var den diagnostiska sensitiviteten 51 procent och specificiteten 87 procent (318 individer av 1 205). Med referensintervallsgränserna som beslutsgränser kunde alltså endast hälften av de sjuka individerna fångas, dvs den diagnostiska sensitiviteten var anmärkningsvärt låg (se dock nedanstående avsnitt Studiens begränsningar).

Det i litteraturen kring natriuretiska peptider mest frekventa sättet att belysa det diagnostiska värdet av mätningarna är med ROC-kurvor (ROC = receiver-operating characteristic). Härmed kan man bland annat klarlägga den optimala kombinationen av diagnostisk sensitivitet och specificitet (optimal riktighet). Utgående från ytan under kurvan kan man också jämföra skilda diagnostiska metoders värde, som peptidmätning, ekokardiografisk undersökning eller läkarens diagnos på basen av gängse undersökningsmetoder [12]. I detta fall kunde författarna konstatera att den optimala riktigheten för diagnostik av kardiovaskulär sjukdom, se ovan, erhöles vid koncentrationen 78 ng/l. Sensitiviteten var här 79 procent och specificiteten 62 procent. Motsvarande gränsvärden var 79 ng/l respektive 170 ng/l för diagnostik av vänsterkammarmhypertrofi respektive vänsterkammarmfunktionsnedsättning (dvs ejektionsfraktion <50 procent). De diagnostiska sensitiviteterna var här 80 procent respektive 62 procent, dvs förhållandevis låga.

Det är uppenbart från dessa uppgifter att en ännu lägre koncentration än 78 ng/l, motsvarande cirka hälften av medelvärdet för de övre referensintervallsvärdena hos män och kvinnor ≥ 45 års ålder, skulle krävas för att med hög sannolikhet utesluta kardiovaskulär sjukdom i denna primärvårdspopulation av slumpartat selekterade individer från en population med bland annat känd och behandlad hjärtsjukdom. (Se emellertid diskussionen om studiens begränsningar nedan!)

Däremot kunde man med övre referensintervallskoncentrationen som beslutsgräns väsentligen utesluta kliniskt betydelsefull klaffsjukdom, mer uttalad vänsterkammardysfunktion (ejektionsfraktion <40 procent), symtomgivande diastolisk hjärtsvikt samt förmaksflimmer (negativa prediktiva värden i

denna population högre än 96 procent). Det motsatta förhållandet, att med hög sannolikhet (95 procent) ställa diagnosen signifikant kardiovaskulär sjukdom (med av författarna angivna kriterier), blev möjligt med gränsvärden fyra gånger högre än de övre referensintervallsgränserna.

Beslutsgränser i relation till ålder och kön

Resultaten kan anföras som stöd för uppfattningen att ålders- och könstratifierade beslutsgränser bör tillämpas för N-terminalt proBNP i primärvård och när det gäller ineliggande patienter i »lugnt« skede (»dry« heart failure) [11, 13], i likhet med vad som hävdats för BNP [14]. Man har däremot argumenterat för att inte ta hänsyn till dessa faktorer när det gäller BNP hos patienter som söker akut (»wet« heart failure) [13, 15, 16].

I en studie av primärvårdspatienter, som remitterats för ekokardiografi var det ingen diagnostisk vinst att för patienter >75 års ålder använda ett högre gränsvärde för N-terminalt proBNP (450 ng/l i stället för 125 ng/l) [17].

Litteraturen är ännu för ofullständig för att man ska kunna ta ställning till behovet av en högre beslutsgräns för natriuretiska peptider av B-typ hos kvinnor än hos män i primärvården. En central fråga är huruvida mekanismerna för uppkomst av könsskillnaden fortfarande är aktiva hos kvinnor som utvecklat hjärtsvikt. Mekanismerna är emellertid idag okända. Könsskillnaden debuterar tidigt i puberteten [18]. Den kan knappast vara enbart en effekt av östrogener eftersom den inte varierar under menstruationscykeln [19], synbarligen är oförändrad efter menopausen jämfört med tidigare under livet och inte påverkas av hormonsubstitution efter ooforektomi [20]. Dock ökar den vid postmenopausal hormonbehandling [21].

Hänsyn kan också behöva tas till analytiska faktorer. Könsskillnad i mätvärdena vid undersökning av skilda populationer har visserligen beskrivits för flertalet mätmetoder för BNP respektive N-terminalt proBNP, men den varierar i storlek mellan metoderna. För enstaka mätmetoder ses ingen könsskillnad [22].

Problemställningen är inte unik för hjärtsviktsdiagnostiken. Ålders- och könsskillnader är kända för fP-glukos [23] och B-hemoglobin. För diagnostik av diabetes mellitus har man trots dessa skillnader valt en enda beslutsgräns för fP-glukos, 7,0 mmol/l. För nedsatt glukostolerans gäller gränsen 6,1 mmol/l [24]. Vid anemidiagnostik har man för B-hemoglobin valt 120 g Hb per liter för kvinnor och 130 g Hb per liter för män (i det nordiska referensintervallsprojektet har man föreslagit gränserna 117 g/l för kvinnor och 134 g/l för män [25]). Det innebär att antalet diabetiker respektive anemiker ökar kraftigt vid högre åldrar, exempelvis mellan 70 och 80 år. En aktuell genomgång av referensintervallen för B-hemoglobin vid skilda åldrar har lett fram till uppfattningen att koncentrationen 122 g/l bör vara beslutsgräns för kvinnor oavsett ålder, medan 137 g/l bör vara beslutsgräns för män <60 år och 132 g/l vid högre ålder [26]. För rökare och för dem som lever på hög höjd föreslås något högre gränsvärden.

Oenighet om beslutsgränser

En av orsakerna till de diskrepanta uppfattningarna i litteraturen rörande behovet av ålders- och/eller könstratifierade beslutsgränser är att skilda typer av beslutsgränser tillämpats i skilda studier. Förekommande typer är uteslutning av hjärtsvikt (»rule out«, krav på hög diagnostisk sensitivitet), optimal riktighet bedömt från ROC-kurvor (diagnostisk »accuracy«), och hög sannolikhet för diagnos (»rule in«, krav på hög diagnostisk specificitet) [12, 27]. Det är särskilt betydelsefullt i primärvården att använda den förstnämnda typen av beslutsgräns, dvs att med hög grad av sannolikhet kunna utesluta den aktuella

diagnosen. För detta krävs hög diagnostisk sensitivitet/låg likelihood-kvot. Den bristfälliga enigheten om beslutsgränser kan illustreras med påståenden om skillnader i diagnostiskt värde mellan BNP och N-terminalt proBNP [12]. För BNP har ofta gränsvärdet 100 ng/l valts, 3–5 gånger högre värde än referensintervallets övre gräns hos individer <75 års ålder, varierande med kön och ålder. För N-terminalt proBNP har fabrikanter rekommenderat gränsvärdet 125 ng/l, som nämns ovan. Som framgår av Tabell I är denna koncentration lägre än referensintervallets övre gräns (utom för medelålders män). Alltså har det hävdats att mätningen av N-terminalt proBNP skulle erbjuda en högre diagnostisk sensitivitet för tidigare inte känd hjärtsvikt (»bättre för att utesluta diagnosen hjärtsvikt») medan BNP-mätningen skulle erbjuda högre diagnostisk specificitet (»bättre för att fastställa diagnosen hjärtsvikt»). I en jämförande studie med dessa slutsatser kunde man emellertid konstatera att ROC-kurvorna väsentligen var identiska för de två peptiderna [28], dvs deras diagnostiska egenskaper är väsentligen desamma.

Studiens begränsningar

Implicit i tillämpningen av referensintervallgränser för diagnostik av sjukdom är att referensindivider, vars mätvärden ligger till grund för beräkningen av referensintervallgränser, fränsett avsaknad av den aktuella sjukdomen eller rubbningen har samma ålder, kön, läkemedelsintag och andra biologiska variationsfaktorer som de aktuella patienterna [29, 30]. Läkemedel mot hjärtsvikt sänker koncentrationerna av natriuretiska peptider [31] med undantag för icke-kärlvidgande beta-blockerare de första veckorna till månaderna under behandlingen [32] (Fakta 1). För patienter under behandling med läkemedel som påverkar insöndringen av natriuretiska peptider bör således andra beslutsgränser tillämpas än för, exempelvis, patienter med nydiagnostiserad hjärtsvikt [33]. Tas inte hänsyn till läkemedelsbehandling kan den diagnostiska sensitiviteten inte bedömas, som i den aktuella studien, se avsnittet »Övre referensintervallgränser som beslutsgränser».

Utredningen i denna studie [3] av de övre referensintervallgränsernas värde som beslutsgränser i en population med känd hjärt-kärlsjukdom lider därför av en avgörande svaghet som följd av bristen på information om läkemedelsbehandling av patienterna. I detta avseende är författarna emellertid i gott sällskap: en stor andel av litteraturen på detta fält lider av samma svaghet. Här finns kanske i själva verket en av förklaringarna till den mycket stora variationen mellan de beslutsgränsvärden som man kommit fram till i skilda studier, nämligen den heterogena sammansättningen av studiepopulationerna med avseende på typ och duration av läkemedelsbehandling. Detta understryker betydelsen av att de vetenskapliga tidskrifterna inom kardiologi skärper kraven på redovisning av studieupplägg, studiepopulation, mätmetoder etc, enligt accepterade internationella riktlinjer [34].

Ytterligare en betydande svaghet är bristen på information om extern kvalitetssäkring. För en studie av detta slag är det särskilt betydelsefullt att möjlighet ges att jämföra de erhållna mätvärdena med dem som erhålls i andra studier. De poolserum (-plasma) som användes vid den interna kvalitetssäkringen i studien bör vara tillgängliga för andra forskargrupper [12]. Författarna ger inga upplysningar i denna fråga.

Information om förberedelser för och genomförande av provtagning saknas också. Det låga deltagandet – cirka hälften av de inbjudna – drar ner den externa validiteten. Det finns inga närmare beskrivningar av dem som icke deltog annat än att inga skillnader sågs mellan deltagare och icke-deltagare med undantag för att deltagarna i medeltal var 3 år yngre. Vissa

grupper av »friska» var också jämförelsevis små ($n \ll 120$).

Vi finner inte att man gjort någon undersökning rörande outlier-värden, en annat vanligt förekommande brist i denna litteratur. En sådan utredning är angelägen mot bakgrunden av mångfalden tillstånd som påverkar insöndringen av natriuretiska peptider, där kanske syrebrist är av särskilt intresse utöver ekokardiografiskt påvisbara morfologiska och funktionella avvikelser i hjärtat [35]. Ytterligare funktionsstörningar i hjärta och lungor kommer kanske också att kunna påvisas med framtida teknologi, t ex bildmetoder. Ekokardiografi kan därför möjligen behöva kompletteras med andra undersökningsmetoder när man i en framtid önskar definiera hälsorelaterade referensintervallgränser för kardiella biomarkörer.

En viss svaghet i denna studie är valet av S-kreatinin som glomerulusfunktionsmarkör. Erfarenheterna från mätning av Scystatin C har bekräftat de goda initiala erfarenheterna [36]. De talar för att mätning av denna peptidmarkör bör ersätta kreatininmätning i samband med mätning av natriuretiska peptider mot bakgrunden av njurfiltrationsnedsättning som viktig faktor för bedömningen av sådana mätvärden [37, 38].

Slutsatser

Den refererade undersökningen [3] illustrerar problemen att beräkna beslutsgränser inom klinisk kemi [12, 39, 40]. De natriuretiska peptiderna har redan fått stor användning för att utesluta (»rule out») respektive diagnostisera (»rule in») hjärtsvikt. Viktiga basala uppgifter i en sådan diskussion är de normala, eller hälsorelaterade, referensintervallgränserna. Studien har dock begränsningar. Framför allt gäller detta bedömningen av dessa gränser tillämpbarhet för diagnostik av hjärtsjukdom hos patienter under läkemedelsbehandling i primärvård och patienter under utredning på sjukhus.

Fortfarande saknar vi dock tillräckligt vetenskapligt underlag för vilka beslutsgränser som är optimala för att i olika kliniska situationer med rimlig säkerhet utesluta eller diagnostisera hjärtsvikt. Det finns en omfattande dokumentation, inklusive av peptidmätningarnas kostnadseffektivitet, rörande patienter som söker akutmottagning för dyspné. Erfarenheterna är däremot hittills begränsade när det gäller peptidmätningarna i öppenvård [12, 41].

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. Diagnostik och behandling av kronisk hjärtsvikt – behandlingsrekommendation. Information från Läkemedelsverket. 2006;17(1):7-17.
2. Johnston N, Jernberg T, Lindahl B, Lindbäck J, Stridsberg M, Larsson A, et al. Biochemical indicators of cardiac and renal function in a healthy elderly population. Clin Biochem. 2004;37:210-6.
3. Galasko GIW, Lahiri A, Barnes SC, Collinson P, Senior R. What is the normal range for N-terminal pro-brain natriuretic peptide? How well does this normal range screen for cardiovascular disease? Eur Heart J. 2005;26:2269-76.
4. Gräsbeck R, Alström T, editors. Reference values in laboratory medicine: the current state of the art. Chichester: Wiley; 1981. ISBN 0-471-28025-9.
5. Goetze JP, Gore A, Möller CH, Steinbrüchel DA, Rehfeld JF, Nielsen LB. Acute myocardial hypoxia increases BNP gene expression. FASEB J. 2004;18:1928-30.
6. Clerico A, Recchia FA, Passino C, Emdin M. Cardiac endocrine function is an essential component of the homeostatic regulation network: physiological and clinical implications. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2006;290:H17-29.
7. McKie PM, Burnett JC Jr. B-type natriuretic peptide as a biomarker beyond heart failure: speculations and opportunities. Mayo Clin Proc. 2005;80:1029-36.
8. Lindstedt G. Medicinsk kontrovers. Kontra: Natriuretiska peptider som diagnostiskt hjälpmedel. Ännu finns hinder för rutinmässig användning vid hjärtsvikt. Läkartidningen. 2006;103:930-7.
9. Simonsson P, Mårtensson A, Rustad P. Nya gemensamma nordiska referensintervall inom klinisk kemi. Bättre bas för klinisk bedömning och samarbete. Läkartidningen. 2004;101:901-5.

26. Beutler E, Waalen J. The definition of anemia: What is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? *Blood*. 2006;107:1747-50.
27. Berdagué P, Caffin PY, Barazer I, Vergnes C, Sedighian S, Letrillard S, et al. Use of N-terminal pro-hormone brain natriuretic peptide assay for etiologic diagnosis of acute dyspnea in elderly patients. *Am Heart J*. 2006;151:690-8.
28. Zaphiriou A, Robb S, Murray-Thomas T, Mendez G, Fox K, McDonagh T, et al. The diagnostic accuracy of plasma BNP and NTproBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: results of the UK natriuretic peptide study. *Eur J Heart Fail*. 2005;7:537-41.
29. Gräsbeck R. The evolution of the reference value concept. *Clin Chem Lab Med*. 2004;42:692-7.
30. McGeoch G, Lainchbury J, Town GI, Toop L, Espiner E, Richards AM. Plasma brain natriuretic peptide after long-term treatment for heart failure in general practice. *Eur J Heart Fail*. 2002;4:479-83.
31. Davis ME, Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Frampton CM, Troughton RW. Introduction of metoprolol increases plasma B-type cardiac natriuretic peptides in mild, stable heart failure. *Circulation*. 2006;113:977-85.
32. Lindstedt G, Isaksson A, Nordin G. Oklar information om natriuretiska peptider från Läkemedelsverket. *Läkartidningen*. 2006; 103(19):e38-40.
33. Lindstedt G, Eliasson M. Nya riktlinjer ger bättre dokumentation av undersökningsmetoder och resultat. *Läkartidningen*. 2005;102: 748-53.
34. Wolber T, Maeder M. Normal range of N-terminal pro-brain natriuretic peptide: A note of caution. *Eur Heart J*. 2006;27:622.
35. Simonsson P. Bas för arbete med att ta fram beslutsgränser vid leversjukdom. *Läkartidningen*. 2004;101:3099.
36. Lindstedt G, Becker C, Bjellerup P, Isaksson A, Larsson K, Stridsberg M, et al. Om referensintervallsgränser och beslutsgränser för TSH i serum. *Klinisk Biokemi i Norden*. 2005;17:16-27.
37. Murphy JJ, Fuat A. Natriuretic peptide testing in primary care. *Circulation*. 2006;113:f35-6.

SÖKER DU LÄKARE? DU HITTAR DEM HÄR!

Karriär & Arbete är Läkartidningens jobbsajt och den ledande annonsplatsen för lediga läkartjänster i Sverige.

www.lakartidningen.se,

Läkartidningens nätupplaga, har ca 160 000 besök per månad. 2006 publicerade Läkartidningen 2 630 annonser om lediga jobb, varav 998 AT-block och 383 allmänläkartjänster. Självklart publiceras alla annonser både i Läkartidningen och på Karriär & Arbete.



Kontakta vår annonsavdelning för mer information!
E-post: annonser@lakartidningen.se
eller telefon: 08-790 35 60