Viktig markör

Mätning av BNP i plasma vid hjärtsvikt

Av Karl Berggren,
Överläkare Klinisk kemi, Capio Diagnostik AB
karl.berggren@capio.se

Hjärtsvikt kan vara svår att diagnostisera. Anamnes och klinisk undersökning har otillräcklig såväl sensitivitet som specificitet. Det föreligger därför ett behov av komplementerande laboratorieundersökningar för säker diagnostik.

Hjärtsvikt är ett vanligt tillstånd, med en prevalens kring 10 % hos äldre individer, och utgör kanske den vanligaste anledningen till inläggning på sjukhus i den äldre populationen.

Hjärtsvikt är en resurskrävande sjukdom och sannolikt ett växande kliniskt problem, då andelen äldre ökar, överlevnaden vid akut hjärtinfarkt förbättras samt att vi i framtiden får ett ökande antal individer i riskzonen, exempelvis som följd av diabetes mellitus typ II eller p g a moderna livstilsfaktorer med ökad neruroendokrin påverkan på hjärtat.

Svår diagnos

Dyspné, vanligt symtom vid hjärtsvikt, kan förekomma vid en rad andra tillstånd/sjukdomar, som kronisk obstruktiv lungsjukdom, dålig fysisk kondition och övervikt, anemi och psykisk ångest.

Lätt/måttlig hjärtsvikt kan vara svår att diagnostisera. Anamnes och klinisk undersökning har otillräcklig såväl sensitivitet som specificitet, vilket leder till såväl att många patienter missas, och därmed ej får adekvat behandling, som till att många patienter med annan grundsjukdom felaktigt får behandling för hjärtsvikt.

Det föreligger därför ett behov av komplementerande laboratorieundersökningar för säker diagnostik. Ekokardiografisk undersökning (ultraljud), som idag anses krävas, har dock begränsad tillgänglighet. Dessutom har dess tillförlitlighet som referensmetod i vissa fall ifrågasatts.

Krav har rests på bättre standardisering av ekokardiografiska undersökningar och den analytiska variationen vid bedömning av hjärtats systoliska funktion utifrån ekokardiografisk bestämning av ejektionsfraktion (EF) är hög.

En bra biokemisk markör vid hjärtsvikt är därför önskvärd. Mätning av natriuretiska peptider som BNP röner därför ett tilltagande intresse inom hjärtsviktsdiagnostiken.

Prognos vid hjärtsvikt

Graden av hjärtsvikt brukar anges utifrån en klassificering enligt New York Heart Association (NYHA) med indelning i fyra klasser, I-IV, som spänner över nedsatt hjärtfunktion utan symtom (klass I) till svår hjärtsvikt med andfåddhet och trötthet redan i vila (klass IV).

Prognosen vid hjärtsvikt är allvarlig. Det uppges föreligga en 50 %-ig mortalitet inom fem år vid måttlig hjärtsvikt (NYHA-klass II-III), se figur 1.

Patofysiologi vid hjärtsvikt

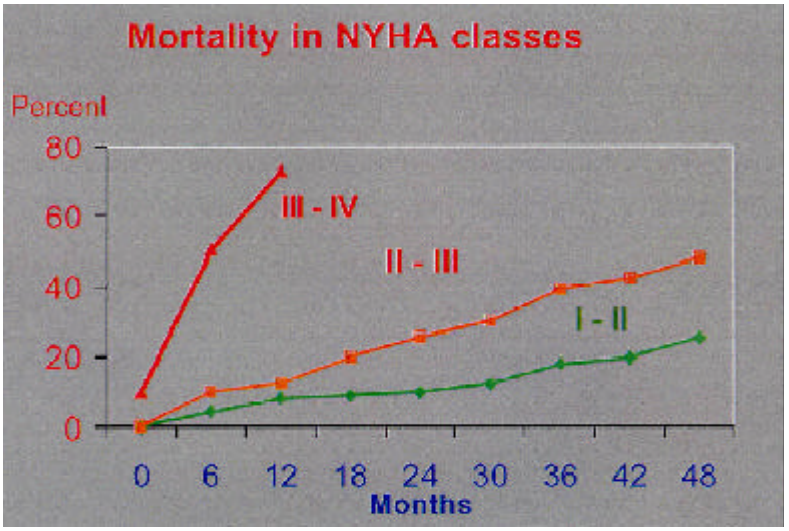
Utveckling av hjärtsvikt innebär definitionsmässigt att hjärtat börjar

Karl Berggren är överläkare inom klinisk kemi och arbetar vid Capio Diagnostiks laboratorium vid Kärnsjukhuset i Skövde.

svikta i sin systoliska pumpfunktion. De vanligaste orsakerna till hjärtsvikt är ischemisk hjärtsjukdom och hypertoni, andra orsaker är klaffel, hjärtmuskelsjukdom samt sekundärt till andra sjukdomar som diabetes, anemi, infektioner och rytmrubbningar.

När den systoliska funktionen sviktar försöker kroppen kompensera detta genom olika mekanismer, bland annat aktivering av olika hormonella system som sympatikus- och renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS), vilket ger en ökad kontraktilitet i hjärtmuskeln, förhöjt kärltonus och ökad retention av salt och vatten.

> ***Hjärtsvikt kan vara svår att diagnostisera. Anamnes och klinisk undersökning har otillräcklig såväl sensitivitet som specificitet. Det föreligger därför ett behov av komplementerande laboratorieundersökningar för säker diagnostik.***



Figur 1.
Prognos/Mortalitet vid olika grader av hjärtsvikt.
Källa: Newsletter february 2002, Roche Diagnostics.

Dessa kompensationsmekanismer är ofta helt tillräckliga för att bibehålla tillräcklig slagvolym vid akut hjärtsvikt. Vid progredierande och kronisk hjärtsvikt kan dessa mekanismer och effekter emellertid vara direkt skadliga och ge oönskade effekter. Som motreglering frisätts därför natriuretiska peptider från hjärtats muskelceller.

Natriuretiska peptider

Vid ökad belastning på och distension av hjärtat insöndras natriuretiska peptider i ökad omfattning till blodet. ANP (*A*trial *N*atriuretic *P*eptide) och BNP (*B*rain *N*atriuretic *P*eptide, först isolerad i hjärna) insöndras huvudsakligen från förmaken respektive kamrarna.

Förstadier till peptiderna, pro-ANP respektive pro-BNP, lagras i hjärtmuskelcellerna. I samband med sekretion till blodet klyvs dessa förstadier till biologiskt aktiva peptider, ANP respektive BNP, och inaktiva aminoterminala fragment, Nt-pro-ANP respektive Nt-pro-BNP.

Natriuretiska peptider har biologiska effekter på njurar (minskning av återresorptionen av natrium och vatten), binjurar (hämning av RAAS med minskad bildning av angiotensin och aldosteron) och kärlväggar (dilatation på både arteriell och venös sida, ökad permeabilitet för vätska).

Resultatet blir en minskad belastning på det sviktande hjärtat, i form av såväl minskad ”preload” (venösa återflödet) som minskad ”afterload” (motståndet i artärbanan).

Någon har uttryckt det som att ”när hjärtat sviktar och lider, då gråter hjärtat, och i hjärtats tårar finns natriuretiska peptider, som försöker minska hjärtats belastning”.

Mätmetoder

Vid en genomgång av litteraturen finner man ej sällan motsägelsefulla uppgifter/data och tolkningssvårigheter mellan publicerade studier av det diagnostiska värdet av natriuertiska peptider.

Det finns en rad möjliga orsaker till dessa skillnader i olika publikationer, såsom skillnader i studiepopulation, skillnader i ekokardiografisk teknik och skillnader i provtagning och provomhändertagande samt skillnader mellan mätmetoder för natriuretiska peptider.

Beträffande sistnämnda är det värt att känna till att de aminoterminala fragmentet synes vara mindre känsliga än de aktiva peptiderna för variationer i provtagningssituationen.

Vidare elimineras de aminoterminala fragmenten genom glomerulär filtration och har längre halveringstid (timmar) än de aktiva peptiderna vars halveringstid är kort (minuter).

Stabilteten in-vitro skiljer också, således uppvisar Nt-pro-BNP bättre stabilitet än BNP både vid förvaring som helblod i EDTA-rör vid rumstemperatur (dagar) och vid förvaring i plasma i kylskåp (veckor).

Beträffande mätmetoder så går man alltmer över från kompetitiva immunkemiska metoder till icke-kompetitiva immunometriska metoder, som är mindre arbetsamma och har bättre precision.

Vår metod inom Capio Diagnostik för analys av natriuretiska peptider är en icke-kompetitiv immunometrisk metod som mäter Nt-pro-BNP (Roche Diagnostics Elecsys).

Indikationer för mätning

Mätning av BNP i plasma, P-BNP, har i en rad studier och vetenskapliga artiklar visat sig användbart inom hjärtsviktdiagnostiken. P-BNP uppvisar en hög sensitivitet och ett högt negativt prediktivt värde, d v s ett normalt värde utesluter med stor sannolikhet hjärtsvikt.

Värden över beslutsgränsen talar för hjärtsvikt och bör föranleda vidare utredning som ekokardiografisk undersökning.

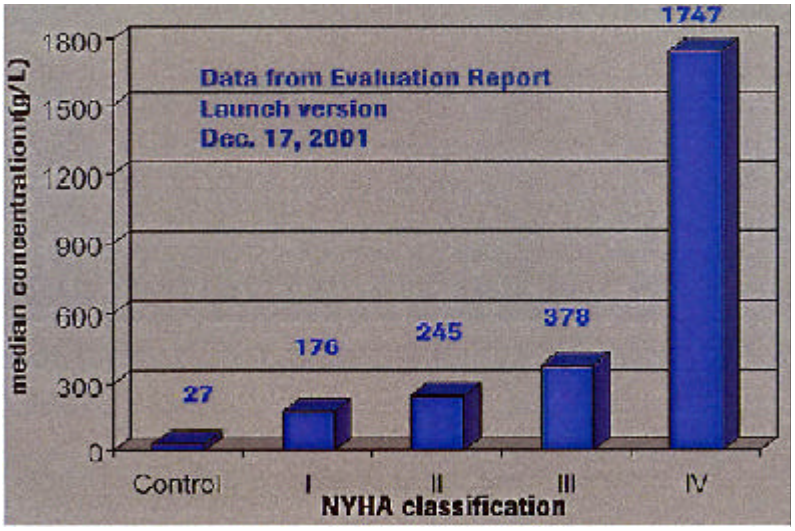
P-BNP-nivån relaterar till graden av hjärtsvikt, se figur 2 nästa sida, och prognosen. Mätning av BNP anses därför vara värdefullt för prognosbedömning vid hjärtsvikt och behov av terapeutiska insatser.

Många rapporter visar att BNP är en oberoende riskfaktor för morbiditet och mortalitet i hjärtsvikt, vilket talar för en aktiv attityd till utredning och eventuell behandling av patienter med förhöjda värden.

Adekvat behandling av hjärtsvikt leder till sänkta koncentrationer av BNP. Behandlingseffekten vid hjärt-

>> fortsättning nästa sida

>> fortsättning från föregående sida



Figur 2.
P-BNP-nivåer hos friska och patienter med hjärtsvikt.
Källa: Newsletter february 2002, Roche Diagnostics.

Mätning av natriuretiska peptider, främst BNP, kan möjliggöra ett bättre utnyttjande av såväl diagnostiska som terapeutiska resurser.

svikt kan således följas med BNP-mätningar.

Referensintervall och beslutsgränser

Mätning av BNP röner således stort intresse och har skapat förväntningar som biokemisk markör inom hjärtsviktsdiagnostiken. Dock kvarstår vissa problem att lösa. Hit hör det faktum att säkra beslutsgränser (diskriminationsgränser, ”cut-offs”) ännu ej etablerats.

Studier pågår för att ta fram adekvata beslutsgränser med hög diagnostisk sensitivitet, innebärande högt negativt prediktivt värde.

Tills vidare får vi nöja oss med att referera till ”expected values” eller traditionella referensintervall, även dessa måste utvecklas för att etablera dokumenterade gränser för olika åldersgrupper, inte minst äldre (> 65 år).

Det har visat sig att referensintervallen för friska är högre hos kvinnor jämfört med män, och att BNP-koncentrationen stiger med åldern. Orsaken till könsskillnaden är ej känd, stigande värden med åldern tillskrivs nedsatt njurfunktion, systolisk och diastolisk dysfunktion och/eller hjärthypertrofi.

Sammanfattning

Hjärtsvikt är en vanlig sjukdom, ej sällan svår att diagnostisera samt har en allvarlig prognos.

Mätning av natriuretiska peptider, främst BNP, kan möjliggöra ett bättre utnyttjande av såväl diagnostiska som terapeutiska resurser. ■■

Innehållet i artikeln baseras på följande referenser:

- Lindstedt G, Dahlström U, Fernlund P, Schaufelberger M, Stridsberg M. Bättre behandling av hjärtsvikt med mätning av natriuretiska peptider. Läkartidningen 2001;98:4444-52
- Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. European Heart Journal 2001;22:1527-60
- Internmedicin, 3:e upplagan, under redaktion av K Asplund, G Berglund, S Lindgren, N Lindholm. Hjärtinsufficiens, s 204-18

PCI-tek

På PCI-lab utförs coronarangiografier, vilket innebär kartläggning av hjärtats kranskärl med hjälp av kontrastinjektioner intraartäriellt. Eventuella föträngningar, stenoser, framträder som avbrott eller försnävningar i kärlet.

Tidigare har patienter med olika förändringar i sina kärl skickats vidare till Karolinska Sjukhuset för åtgärd, men sedan den första oktober 2002, kan vi på S:t Göran Röntgen själva åtgärda vissa problem.

Bemanning

Personalstyrkan består av tre röntgensjuksköterskor, tre HIA-sköterskor och två radiologer, alltså en väldigt liten sektion i röntgenavdelningen, men naggande god.

Nära samarbete

Vi utför PTCA, Percutan Transluminal Coronar Angioplastik, vilket innebär ballongvidgning och stentning av kranskärlen. Förkortningen PTCA verkar nu ha blivit föråldrad och ersätts med PCI, Percutan Coronar Intervention. Detta är ett vidare begreppsom

Christina Svensson är röntgensjuksköterska vid Capio Diagnostiks PCI-lab vid S:t Görans sjukhus.