
Kliniskt bruk av natriuretiska peptider

JUKKA LEHTONEN

Brain natriuretic peptide (BNP) är ett vätskebalansreglerande hormon som utsöndras av hjärtat. Halten av BNP stiger vid många hjärtsjukdomar, och den är typiskt hög vid hjärtsvikt. Vid differentialdiagnos av andnöd vid ansträngning hjälper anamnesen, halsventrycket, EKG och BNP att känna igen ett tillstånd som orsakas av hjärtat. Eftersom BNP inte är specifikt för hjärtsvikt utan stiger vid många hjärttillstånd måste det användas med eftertanke. BNP är hjärtats sänka, som säger att någonting är fel trots att det inte är möjligt att göra en specifik diagnos på basis av bestämningen.

Inledning

Trots sin missvisande benämning utsöndras brain natriuretic peptide (BNP) i huvudsak från hjärtats vänstra kammare till följd av uttänjning av hjärtmuskeln. Andra faktorer som inverkar på BNP-utsöndringen är bland annat syrebrist i hjärtmuskeln samt hormoner som inverkar på kardiovaskulära systemet, som angiotensin II, endotelin och katekolaminerna (1). BNP inverkar på hjärt-kärlsystemets fysiologi på många sätt: det utvidgar blodkärlen, dämpar renin-angiotensinsystemet och effektiviserar diuresen (2). Experimentella undersökningar gav den teoretiska bakgrunden för användningen av BNP vid diagnostik av hjärtsvikt, och i kunniga händer har bestämningen också visat sig vara ett nyttigt diagnostiskt verktyg. Eftersom hjärtsvikt är en besvärlig klinisk diagnos, är nya verktyg som kan förbättra differentialdiagnostiken välkomna. Därför har en extatisk anda brett ut sig bland klinikerna, vilket har gett bruket

av BNP snabb spridning. Aktiv forskning fördjupar mycket snabbt vår kunskap om hur användbart BNP är vid olika hjärtsjukdomar. I denna artikel behandlar jag BNP närmast som ett verktyg för allmänläkaren.

BNP vid hjärtsvikt

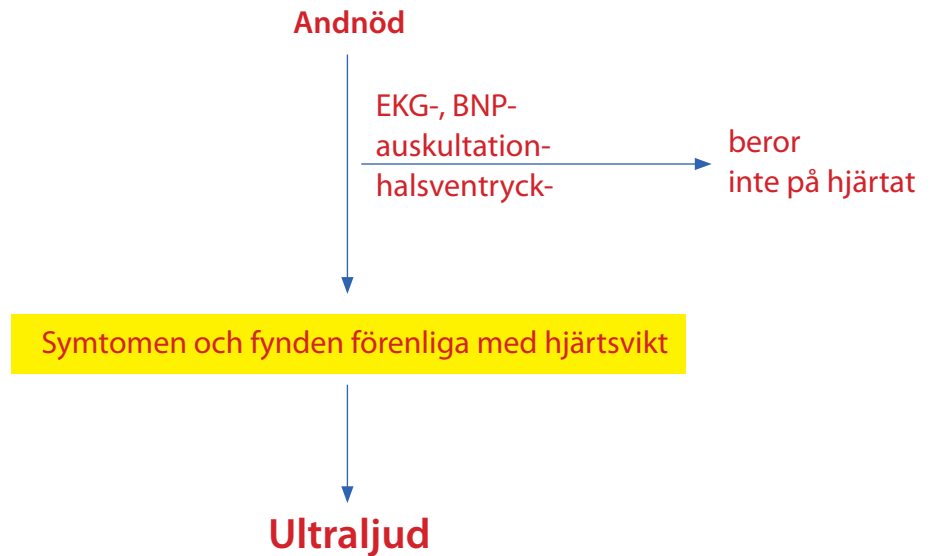
BNP som läkemedel vid hjärtsvikt

Vid hjärtsvikt stiger trycken inne i hjärtat och hjärtmuskeln tänjs ut. Vid kongestiv hjärtsvikt orsakar det förhöjda trycket i vänster kammare tryckstegring i lungans blodkärl, vilket leder till vätskeansamling i lungorna. Det förhöjda trycket tänjer också ut hjärtmuskeln och leder på så sätt till att utsöndringen av BNP ökar (1). BNP:s biologiska verkan är hemodynamiskt ändamålsenlig: då utsöndringen tilltar, ökar diuresen, och på så sätt sjunker fyllnadstrycket i vänster kammare. I praktiken förekommer dock vid kronisk hjärtsvikt en kraftig BNP-resistens, och effekten minskar. Den logiska tanken var länge att stora mängder natriuretiska peptider skulle vara ett förträffligt läkemedel vid hjärtsvikt. Detta har visat sig vara önsketänkande, och den syntetiska BNP-analogen nesiritid verkar enligt nuvarande europeisk tolkning bara få en obetydlig biroll vid behandlingen av hjärtsvikt. Däremot har det konstaterats att BNP med avseende på sina egenskaper lämpar sig ypperligt för differentialdiagnos av andnöd till följd av hjärtsvikt eller andra orsaker.

FÖRFATTAREN

Jukka Lehtonen är en internist som för närvarande verkar som sjukhusläkare i kardiologi vid Mejlans sjukhus. Hans forskningsintressen är angiotensin II-receptorns verkan, förträngning av ventransplantat samt tidig koronarsjukdom hos kvinnor.

Andnöd vid ansträngning



Figur 1.

Handläggning av en patient med nydebuterad andnöd. Om patienten har ortopné tyder det starkt på hjärtsvikt. I fråga om status är speciellt halsventrycket viktigt. Om EKG är helt normalt utesluter det med stor sannolikhet hjärtsvikt. Å andra sidan ser man ofta ospecifika fynd på EKG, vilket gör att man på basis av det inte kan utesluta insufficiens. Hos en symtomatisk patient utan tidigare hjärtsviktsdiagnos är BNP en ändamålsenlig kompletterande undersökning. Om värdet är klart förhöjt samt symtomen och fynden passar in på hjärtsvikt, är ultraljudsundersökning av hjärtat indicerad. Hjärtsvikt är ju ett syndrom som kan orsakas av många sjukdomar, och man måste således söka efter en specifik orsak.

BNP för differentialdiagnos av andnöd?

Det är allmänt känt att det är väldigt svårt att diagnostisera hjärtsvikt speciellt hos överviktiga och hos patienter med lungsjukdom. Bensvullnad och lunggrassel förekommer inte hos tillnärmelsevis alla. Thoraxröntgenbilden är ofta normal vid kronisk hjärtsvikt trots att fyllnadstrycken är förhöjda. Förhöjt tryck i halsvenerna är ett utmärkt kliniskt tecken, men det är sällan lätt att bedöma trycket, och många kan inte göra bedömningen korrekt. Ett tredje hjärtljud (S3) är till sin träffsäkerhet ett utmärkt kliniskt fynd, men allt färre kan söka och känna igen det. De kliniska fynden kan vara vilseledande obetydliga hos patienten trots ett även svårt hjärtsviktstillstånd (Figur 1). Ett EKG kan man få oberoende av kroppsformen och det kan vara till stor nytta. Ett helt normalt EKG utesluter med stor sannolikhet hjärtsvikt. På basis av flera högklassiga och omfattande undersökningar

har det blivit klarlagt, att BNP nästan aldrig är normalt vid andnöd som beror på hjärtsvikt. Normalt BNP utesluter hjärtfel med 95–99 procents sannolikhet, beroende på hur referensvärdena väljs (3–9). Det har också föreslagits att man hos patienter med andnöd skulle bedöma EKG och BNP samt göra en klinisk undersökning; utifrån resultaten kunde man sedan välja ut patienter för ultraljudsundersökning av hjärtat. BNP bedömer inte klaffel så tillförlitligt att det skulle räcka med en BNP-mätning, utan det är nog fortfarande väsentligt att hjärtpatienten tar av sig på överkroppen för en utvärdering av hjärtfunktionen. BNP är en kvantitativ mätare, det vill säga ju högre BNP, desto större är sannolikheten att patienten har hjärtsvikt. BNP-värdena är likadana vid systolisk och diastolisk hjärtsvikt (10).

Enligt undersökningar korrelerar BNP-halten bättre med prognosen för hjärtsvikten

än en bedömning som gjorts på akutmottagningen utgående från andra faktorer. Ju högre värdet är, desto fler ytterligare undersökningar av patienten krävs det alltså. Den viktigaste tekniska undersökningen vid hjärtsvikt är ultraljud, som i kunniga händer bedömer hjärtats fyllnadstryck och mekanismen bakom insufficiensen mycket pålitligt (11). I praktiken görs ultraljudsundersökning bara i mycket utvalda fall eftersom undersökningen är begränsat tillgänglig. Det har publicerats resultat enligt vilka mätning av BNP-värdet på akutmottagning förkortar behandlingen på sjukhus, eftersom man snabbare kommer till diagnos. Man har därför tänkt sig att bestämningen också gör skattebetalarna nöjda när behandlingen påskyndas.

Den centrala frågan vid kronisk hjärtsvikt: torr eller fuktig?

Det finns hopp om att upprepade BNP-mätningar skulle bidra till en avvägning av läkemedelsdoseringen. Också vid svår insufficiens strävar man efter att se till att patienterna förblir lämpligt torra för att optimera hemodynamiken. BNP-värdena har rätt stor spridning, och därför kan man inte på basis av BNP bedöma hjärtats fyllnadstryck. Å andra sidan återspeglar en enskild patients relativa förändringar i BNP-nivå hjärtats tryckförhållanden, bara man känner till grundnivån. BNP-bestämningar varierar av individuella och mättekniska orsaker, och därför är en mer än 100-procentig förändring (fördubbling av värdet) i regel signifikant. I allmänhet kan det finnas rätt stora individuella skillnader i BNP:s grundnivå, men förändringar av halten under uppföljningen korrelerar oftast rätt väl med den kliniska situationen (12).

Flera undersökningar tyder på att behandlingsresistent BNP hos insufficienspatienter är förknippat med större mortalitet, och därför verkar det följdriktigt att man kunde använda BNP vid uppföljningen. Evidensen för nyttan av BNP vid uppföljning av hjärtsvikt är dock ännu knapp (13), och BNP-styrd behandling rekommenderas inte tills vidare. Angiotensinblockerarna minskar BNP-värdena hos hjärtsviktspatienter (14). Inverkan av karvedilol på prognosen är större hos patienter som har högre BNP än medeltalet (15). Det är oftast bra att använda trycket i den inre halsvenen, emedan lungbilden är okänslig vid kronisk hjärtsvikt.

Det finns inte heller omfattande prospektiva material om ultraljudsundersökning av hjärtat, men den undersökningen torde vid sidan

av den kliniska bedömningen vara det bästa sättet att bedöma patienternas hemodynamiska situation. Bilden av BNP:s användbarhet vid kronisk hjärtsvikt kan helt förändras när resultaten av långvariga uppföljande undersökningar står klara. Det BNP som mäts när patienten skrivs ut från sjukhuset förutsäger tämligen bra kommande händelser (16), men problemet är att det inte är säkert om man kan förbättra prognosen genom att sänka BNP. Summa summarum kan man utifrån vad man nu vet säga att BNP snarare är en markör för hög mortalitet än ett egentligt föremål för behandlingen; man försöker alltså inte i första hand sänka BNP med läkemedelsbehandling (17). Det lönar sig i alla fall att följa utvecklingen, eftersom BNP-forskningen framskrider snabbt och uppfattningarna kan förändras.

BNP inte specifikt för hjärtsvikt

Fast uttänjning av hjärtmuskeln är den viktigaste faktorn som reglerar utsöndringen av BNP, inverkar också andra faktorer. Syrebrist ökar expressionen av BNP-genen och kan på så sätt direkt öka BNP-halterna utan att orsaka insufficiens (2). Således är inte förhöjda tryck i hjärtat ens teoretiskt den enda faktorn som förhöjer BNP-värdena. Det är tämligen förvånande att fetma sänker BNP-halterna oberoende av hemodynamiken (18). Orsaken till detta fenomen är för närvarande inte helt klar. Det minskar dock inte värdet av BNP i diagnostiken av hjärtsvikt hos överviktiga patienter. Ålder och kvinnökön höjer BNP märkbart, och normalvärdena är rätt olika beroende på ålder och kön (19). En viktig konfunderande faktor hos många patienter är flimmer, som i och för sig höjer BNP-halterna. Därför är BNP inte speciellt lämpligt vid insufficiensdiagnostiken när det gäller flimmerpatienter. Det är dock möjligt och sannolikt att det bara behövs särskilda referensvärden vid flimmer. Eftersom dessa ännu inte är tillgängliga, borde BNP utnyttjas efter noggrant övervägande i dessa fall. Felaktigt negativa värden har konstaterats vid konstriktiv insufficiens (20). Denna form av hjärtsvikt är mycket sällsynt och svår att diagnostisera också för en skicklig kliniker. Hos patienterna är det inre halsventrycket förhöjt, och på så sätt kan perikardiekonstriktion misstänkas på basis av den kliniska undersökningen. Läkemedel kan inverka på BNP-halten utan att påverka insufficiensen.

Betablockerare höjer BNP-halterna genom att hämma dess nedbrytning utan nämnvärd inverkan på utsöndringen (21). Vid njursvikt stiger BNP-värdena på grund av långsammare eliminering; känsligheten för njursvikt beror på bestämningsmetoden (22).

BNP vid koronarsjukdom

För akut koronarsyndrom och kronisk koronarsjukdom har forskarnas ambition varit att identifiera patienter med hög dödsrisk för att kunna sätta in risksänkande behandlingar och åtgärder. Man har sökt efter andra faktorer utöver de redan välkända kliniska markörerna. Sensitivt CRP söker sin plats som inflammationsmarkör, och det finns mycket litteratur om det. Dess betydelse i behandlingspraxis torde ännu vara öppen, och bestämningen är ännu inte helt färdig för rutinbruk som komplement till kolesterolmätningarna. Mätning av BNP har visat sig vara en nyttig markör vid både akut koronarsyndrom och kronisk koronarsjukdom (23). Antalet genomförda studier är i alla fall än så länge rätt litet, och mätningen är ännu inte rutin. Vid kronisk koronarsjukdom förutsäger förhöjt BNP dödligheten oberoende av koronarkärlsstatus, pumpförmåga och andra kända kliniska faktorer. Det innebär således en ny infallsvinkel, men det är inte säkert hur denna konstaterade höga risk går att reducera. BNP är inte för närvarande i kliniskt bruk för detta ändamål, men framtiden verkar intressant.

Vid akut hjärtinfarkt korrelerar BNP med en kliniskt svårare infarkt, oavsett om infarkten ger ST-förhöjning eller inte. Man har vid undersökningar konstaterat att blodmarkörer som troponin, CRP och BNP var för sig lämnar oberoende prognosinformation om sjukdomssituationen, liksom vid kronisk koronarsjukdom (24). Vid undersökningen GUSTO IV var dödligheten i gruppen med de högsta BNP-värdena 27 procent, medan den låg på 0,5 procent i gruppen med lågt BNP (25). Hittills har dessa fynd haft mer teoretisk betydelse än praktisk tillämpning för styrningen av den praktiska behandlingen av hjärtinfarkt. BNP uppmätt efter hjärtinfarkt förutsäger kommande infarkter och insufficiens. Därigenom kan alltså myokardskadan, som slutligen leder till hjärtsvikt, förutsägas i ett tidigt skede. BNP stiger alltså då hjärtmuskeln utsätts för uttänjning, oberoende av mekanismen bakom problemet.

Tabell I.

BNP är inte specifikt för hjärtsvikt, utan BNP-värdet stiger i många situationer

Systolisk och diastolisk hjärtsvikt
Aortastenosis
Mitralisinsufficiens
Svår trikuspidalinsufficiens
Förmaksflimmer
Njurinsufficiens
Koronarsjukdom
Hjärtinfarkt
Lungemboli
Pulmonell hypertension
Hjärtamyloidos
Hjärthypertrofi

BNP och andra hjärtsjukdomar

BNP är inte en specifik markör utan stiger vid många olika sjukdomar som inverkar på hjärtat. Vid defekter i lungans blodkärl utsätts hjärtats högra sida för påfrestning, och också då stiger BNP, fast mindre än vid skador på vänstra hjärthalvan (26). Vid pulmonell hypertension korrelerar mängden BNP med sjukdomens svårighetsgrad och med patientens prestationsförmåga. Vid akut lungemboli korrelerar BNP med en svårare sjukdomstyp och sämre prognos. BNP-värdena stiger cirka tiofalt då lungembolin är förknippad med högerkammarinsufficiens. Vid mitralisinsufficiens och aortastenosis är BNP ofta förhöjt, men det är inte klart om BNP-halten har ett självständigt prognosvärde för att styra behandlingen av klaffel. De kliniska kriterierna för behandling av aortastenosis är starkt etablerade, så det är svårt att tänka sig att BNP skulle ha någon större inverkan på dem.

Slutord

BNP är nyttigt vid differentialdiagnostiken av andnöd, och ett normalt BNP-värde utesluter med mycket stor sannolikhet hjärtsvikt. I samband med anamnes, klinisk undersökning och andra undersökningsfynd ger BNP ett uppenbart mervärde. Ju högre BNP-värdet är, desto mera sannolikt är det att patienten

har hjärtsvikt och desto sämre är prognosen. Vid svår hjärtsvikt är BNP-värdena i allmänhet fem- till tiofalt förhöjda i förhållande till normalvärdena. BNP är dock inte specifikt för hjärtsvikt, utan man ser förhöjda värden vid många olika hjärtbesvär, och det behövs ytterligare undersökningar för att klargöra orsaken till det förhöjda värdet hos en symptomatisk patient.

Docent Jukka Lehtonen
HUCS, Kardiologiska kliniken
PB 340
00029 HNS
jukka.lehtonen@hus.fi

Referenser

1. Kinnunen, P, Vuolteenaho, O, Ruskoaho, H. Mechanisms of atrial and brain natriuretic peptide release from rat ventricular myocardium: Effect of stretching. *Endocrinology* 1993; 132:1961–70.
2. Hall, C. NT-ProBNP: The Mechanism Behind the Marker. *Journal of Cardiac Failure*. 2005; 11:81.
3. Maisel, AS, Krishnaswamy, P, Nowak, RM, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347:161.
4. McCullough, PA, Nowak, RM, McCord, J, 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.
5. McDonagh, TA, Robb, SD, Murdoch, DR, et al. Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction. *Lancet* 1998; 351:9.
6. Maisel, AS, Koon, J, Krishnaswamy, P, et al. Utility of B-natriuretic peptide as a rapid, point-of-care test for screening patients undergoing echocardiography to determine left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 2001; 141:367.
7. Cowie, MR, Struthers, AD, Wood, DA, et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 1997; 350:1549.
8. Knudsen, CW, Omland, T, Clopton, P, et al. Diagnostic value of B-Type natriuretic peptide and chest radiographic findings in patients with acute dyspnea. *Am J Med* 2004; 116:363.
9. Rodeheffer, RJ. Measuring plasma B-type natriuretic peptide in heart failure: good to go in 2004?. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:740.
10. Iwanaga, Y, Nishi, I, Furuichi, S, et al. B-type natriuretic peptide strongly reflects diastolic wall stress in patients with chronic heart failure: comparison between systolic and diastolic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:742.
11. Nohria, A, Mielniczuk, LM, Stevenson, LW. Evaluation and monitoring of patients with acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol* 2005; 96:32G.
12. Tang, WH, Girod, JP, Lee, MJ, et al. Plasma B-type natriuretic peptide levels in ambulatory patients with established chronic symptomatic systolic heart failure. *Circulation* 2003; 108:2964.
13. Troughton, RW, Frampton, CM, Yandle, TG, et al. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000; 355:1126.
14. Latini, R, Masson, S, Anand, I, et al. Effects of valsartan on circulating brain natriuretic peptide and norepinephrine in symptomatic chronic heart failure: the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation* 2002; 106:2454.
15. Richards, AM, Doughty, R, Nicholls, MG, et al, for the Australian-New Zealand Heart Failure Group. Neurohumoral prediction of benefit from carvedilol in ischemic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999; 99:786.
16. Berger, R, Huelsman, M, Strecker, K, et al. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2002; 105:2392.
17. Bettencourt, P, Azevedo, A, Pimenta, J, et al. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients. *Circulation* 2004; 110:2168.
18. Wang, TJ, Larson, MG, Levy, D, et al. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation* 2004; 109:594.
19. Das, SR, Drazner, MH, Dries, DL, et al. Impact of body mass and body composition on circulating levels of natriuretic peptides: results from the Dallas Heart Study. *Circulation* 2005; 112:2163.
20. Leya, FS, Arab, D, Joyal, D, et al. The efficacy of brain natriuretic peptide levels in differentiating constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:1900.
21. Mark E. Davis, MBChB; A. Mark Richards, MD; M. Gary Nicholls, MD; Introduction of Metoprolol Increases Plasma B-Type Cardiac Natriuretic Peptides in Mild, Stable Heart Failure. *Circulation*. 2006;113:977–985.
22. Anwaruddin, S, Lloyd-Jones, DM, Baggish, A, et al. Renal function, congestive heart failure, and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:91.
23. Kragelund, C, Gronning, B, Kober, L, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in stable coronary heart disease. *N Engl J Med* 2005; 352:666.
24. James, SK, Lindahl, B, Siegbahn, A, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. *Circulation* 2005; 108:275.
25. de Lemos, JA, Morrow, DA, Bentley, JH, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001; 345:1014.
26. Söhne M, Wolde M and Büller HR. Biomarkers in pulmonary embolism. *Curr Opin Cardiol* 2004;19:558.