

Natriuretiske peptider som hjertemarkører i klinisk praksis

1. reservelæge Karsten Tange Veien, 1. reservelæge Jesper Khédri Jensen, overlæge Per Hildebrandt, overlæge Jens Peter Gøtze, overlæge Olav Wendelboe Nielsen & professor Lars Køber

RESUME

Natriuretiske peptider (B-type natriuretisk peptid (BNP) og N-terminalt fragment (NT-proBNP)) kan anbefales til screening for at udelukke diagnosen hjertesvigt hos patienter med symptomer, der er forenelige med hjertesvigt. I artiklen anbefales grænseværdier for BNP og NT-proBNP med høj sensitivitet og negativ prædiktiv værdi hos personer under 75 år, men med lavere sensitivitet hos ældre. Samtidig indeholder de natriuretiske peptider væsentlig prognostisk information. Ligeledes har måling af BNP/NT-proBNP muligvis en plads ved opfølgning af patienter med hjertesvigt.

Hjertemusklaturen producerer og frisætter natriuretiske peptider til blodbanen. Peptidhormonerne stimulerer den renale salt- og vandudskillelse, øger blodkarrenes permeabilitet og virker samtidigt antagonistiske til en række vasokonstriktorer [1]. Hos raske individer syntetiseres atrialt natriuretisk peptid (ANP) og det strukturelt beslægtede B-type natriuretisk peptid (BNP) helt overvejende i atrierne. Ved hjertesygdom i ventriklerne opreguleres den ventrikulære ekspresion af BNP-genet dog kraftigt, hvilket har medvirket til, at måling af især BNP i plasma har vundet størst indpas i klinisk praksis. Ved hjerteinsufficiens frigives der således store mængder BNP fra ventriklerne [2] (Figur 1). Det udløsende stimulus er stræk i kardiomyocytterne som følge af øget transmural tryk, kammerdilatation og væghypertrofi [3]. Under den normale biosyntese fraspaltes der desuden et N-terminalt fragment (NT-proBNP) fra propeptidet, som secernerer parallelt med BNP til blodbanen [4]. Halveringstiden for NT-proBNP i blodbanen ansås til at være længere end for BNP (henholdsvis ca. 120 og 20 minutter), hvorfor koncentrationen af NT-proBNP i plasma typisk er højere end BNP. Nye resultater har desuden vist, at BNP og NT-proBNP ikke er de eneste molekulære former i plasma, og at et ikke-spaltet prohormon i stigende grad frigives ved svært hjertesvigt [5].

Nomenklaturen for de natriuretiske peptider er i dag præget af betydelig forvirring, hvilket kan give anledning til forvekslinger med fejlagtige kliniske beslutninger til følge. Koncentrationerne for de forskel-

lige peptider har nemlig vidt forskellige beslutningsgrænser. Således er udtryk som N-pep, N-BNP, NTpBNP og NT-proBNP alle udtryk for bestemmelse af det N-terminale proBNP-fragment 1-76. BNP har også fået en række mere eller mindre forståelige navne, blandt andet C-BNP, BNP-32, B-type natriuretisk peptid og brain-natriuretisk peptid (det oprindelige). For overskuelighedens skyld har vi valgt at anvende udtrykkene BNP og NT-proBNP i denne oversigt.

BNP/NT-proBNP-måling i plasma har generelt en meget stærk prognostisk værdi, hvilket dels underbygger anvendelsen ved hjertesvigt, dels har ført til en forventning om BNP/NT-proBNP-måling som et nyt biokemisk værktøj ved risikovurdering og stratificering ved en række forskellige sygdomme. Aktuelt pågår der desuden et stort klinisk arbejde med den potentielle anvendelse af BNP/NT-proBNP-måling til optimering og titrering af den medicinske behandling af hjertesvigt.

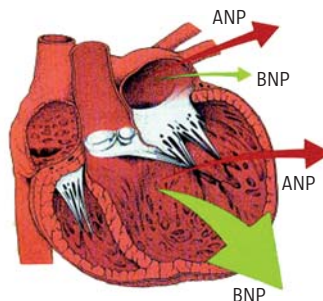
Denne artikel opsummerer vores nuværende viden om BNP/NT-proBNP som hjertemarkør i klinisk praksis med fokus på det aktuelle grundlag for at implementere BNP/NT-proBNP-måling til screening for kronisk hjertesvigt i stabil fase og til screening for hjertesvigt ved akut åndenød.

OVERSIGTSARTIKEL

Vejle Sygehus,
Kardiologisk Afdeling,
Glostrup Hospital,
Medicinsk Afdeling,
Rigshospitalet, Klinisk
Biokemisk Afdeling og
Kardiologisk Klinik, og
Bispebjerg Hospital,
Kardiologisk Klinik

FIGUR 1

Det endokrine hjerte ved systolisk hjertesvigt. Bemærk den øgede frigivelse af atrialt natriuretisk peptid (ANP) og især B-type natriuretisk peptid (BNP) (og parallelt hermed deres forstadier) fra den udtynede og dilaterede venstre ventrikel.



MATERIALE OG METODER

Artikler er primært udvalgt på baggrund af forfatterens viden om den aktuelle forskning suppleret med søgning i Medline (MeSH-terms: *brain natriuretic peptide and diagnosis*). Ud fra dette har forfatterne udvalgt relevante artikler. De refererede artikler dækker et bredt spektrum af de vigtigste artikler på de pågældende områder.

DIAGNOSTISK ANVENDELSE

»Normale« værdier af B-type natriuretisk peptid/N-terminalt fragment

»Normalværdier« afhænger af den tilstand, der undersøges samt prævalensen heraf, idet forskellige tærskelværdier er nødvendige ved forskellige kliniske tilstande. Natriuretiske peptider er alders- og kønsafhængige med stigende koncentrationer hos ældre og hos kvinder [6]. Følgende normalværdier er øvre referenceværdier af NT-proBNP eller BNP, der med 95-97,5% sandsynlighed udelukker hjertesygdom. Hos yngre raske voksne vil 95% have BNP < 33 ng/l og NT-proBNP ≤ 84 ng/l [7]. Hos ældre raske mænd (≥ 60 år) vil 97,5%-percentilen af NT-proBNP være 172 ng/l og 225 ng/l hos kvinderne [8]. »Normalværdien« af BNP vil hos raske mænd og kvinder (≥ 60 år) være henholdsvis 50 ng/l og 54 ng/l (95%-percentil) [9].

Screening af patienter med mistænkt hjertesvigt

Hjertesvigt kan defineres som samtidig forekomst af symptomer, der er forenelige med hjertesvigt og nedsat hjertefunktion vurderet ved ekkokardiografi eller anden billeddannende teknik [10]. Man kan groft opdele hjertesvigt som forårsaget af systolisk og/eller diastolisk (nonsystolisk) svigt, hjerteklapsygdomme og arytmier. Den første gruppe er den største, og den vi klart ved mest om med hensyn til behandling. Det

er også den sygdom, vi ved mest om med hensyn til BNP/NT-proBNP som plasmamarkører for diagnose og prognose.

For at kunne differentiere mellem årsagerne til åndenød er det essentielt for begge markører, at koncentrationerne ikke stiger selv ved svær lungesygdom undtaget betydende pulmonal hypertension og lungeemboli [11]. Flere undersøgelser viser samstemmende, at systolisk hjertesvigt i praksis er udelukket, hvis BNP/NT-proBNP-koncentrationerne er normale [11-13], dog med forbehold for at koncentrationerne kan være normaliserede hos patienter, som er i optimal medikamentel behandling for kronisk hjerteinsufficiens og nedsat systolisk venstre ventrikel-funktion.

Hos patienter, der er henvist til ekkokardiografi fra primærsektoren på grund af symptomer, som er forenelige med hjerteinsufficiens, har en NT-proBNP-koncentration over ca. 125 ng/l (15 pmol/l) en specificitet på 50% og en sensitivitet på 94-100% for objektivt bestemt kardial dysfunktion [11] og systolisk dysfunktion [13]. Den høje sensitivitet medfører, at der blot er en lille risiko for at overse en patient med hjertesvigt, hvilket er centralt for en god screeningsmetode. I disse undersøgelser kunne man udelukke hjertesvigt hos 38% af de henviste med mistænkt hjertesvigt alene ved hjælp af en normal BNP/NT-proBNP-koncentration. Antallet af billeddiagnostiske undersøgelser (ekkokardiografi) kan derved reduceres med ca. 40%. Dette er en betragtelig besparelse ved den nuværende pris på ca. 150 kroner pr. plasmaanalyse. Et problem er de stigende værdier af BNP/NT-proBNP med alderen, specielt efter ca. 75 år. Anvendelsen af ovenstående grænse vil føre til en for lav specificitet (og dermed føre til for mange undersøgelser) hos ældre. I ventetiden på fremkomsten af aldersspecifikke grænseværdier kan det derfor anbefales at anvende en højere grænseværdi hos ældre, selv om dette vil føre til en lavere sensitivitet end nævnt ovenfor. Der er ikke konsensus om grænseværdien for BNP ved screening for systolisk svigt hos patienter med symptomer, der er forenelige med hjertesvigt. I litteraturen anbefales værdier mellem 20 og 100 ng/l, og producenterne anbefaler generelt (for) høje værdier. I et enkelt arbejde [12] med undersøgelse af såvel BNP og NT-proBNP findes, at en BNP-værdi på 30 ng/l svarer til en NT-proBNP-værdi på 125 ng/l. Ved analyse af ca. 5.000 personer med tilgængelig NT-proBNP og ekkokardiografi, hvoraf 18% har systolisk dysfunktion, er der i et endnu upubliceret materiale (Hildebrandt et al) foreslået følgende diskriminationsværdier for systolisk dysfunktion: < 50 år: 50 ng/l, 50-75 år: 75 ng/l og > 75 år: 250 ng/l. Ved at anvende disse opnås sensitivitet på



FAKTABOKS

Der er evidens for, at B-type natriuretisk peptid/N-terminalt fragment (BNP/NT-proBNP) kan anvendes til primær screening hos patienter med mistænkt hjertesvigt på baggrund af symptomer, og kun patienter med værdier over *rule out*-grænsen behøver undersøgelse med ekkokardiografi eller lignende.

BNP/NT-proBNP kan anvendes ved akut indlæggelseskrævende dyspnø for at udelukke kardiell årsag.

BNP/NT-proBNP har en stærk prognostisk værdi i befolkningen og i risikopopulationer (f.eks. patienter med diabetes, hypertension og iskæmisk hjertesygdom) og kan muligvis anvendes som risikomarkør i disse.

Måling af BNP/NT-proBNP har muligvis en plads ved opfølgning af patienter med hjertesvigt, men yderligere studier afventes.

ca. 95% (højest hos de yngste) med en rimelig specificitet på over 50%. Desværre findes der ikke nogen fælles standard blandt de forskellige kommercielle assays til måling af BNP. De forskellige assays er ikke helt sammenlignelige, og derfor kan de anbefalede grænseværdier kun være vejledende. For NT-proBNP kan de forskellige assays medføre en variation på 20% og for BNP på op til 40% [14]. De anbefalede værdier i denne artikel er baseret på et assay fra Roche Diagnostics.

Ovenstående gælder systolisk hjertesvigt, mens vores viden om nonsystolisk/diastolisk hjertesvigt er mere sparsom, især på grund af manglende guldstandarder for diagnosen diastolisk hjertesvigt. Fra den publicerede litteratur synes plasmakoncentrationerne af BNP/NT-proBNP at være lidt lavere ved diastolisk hjertesvigt end ved systolisk svigt, men moderat til svære diastoliske abnormiteter overses ikke ved screening [15, 16].

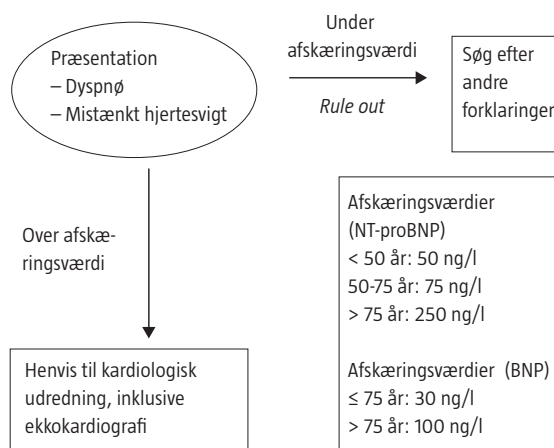
Adskillige undersøgelser har vist en stærk prognostisk værdi af BNP/NT-proBNP-måling ved både let og svær hjertesvigt [17]. I de fleste undersøgelser er den prognostiske værdi væsentlig stærkere end traditionelle risikomarkører ved denne sygdom, herunder også *New York Heart Association* (NYHA)-klassifikationen og venstre ventrikels udrykningsfraktion. Denne stærke prognostiske værdi støtter den ovennævnte anvendelse til screening, idet en forhøjet værdi taler for at undersøge patienten nærmere for at finde en potentielt reversibel, kardial årsag, eller for at intensivere behandlingen. Der foreligger dog ingen randomiseret undersøgelse til understøttelse for denne strategi.

For ikkeindlagte patienter anbefaler vi:

- At BNP/NT-proBNP-plasmamåling bruges til primær screening hos patienter med mistænkt hjertesvigt på baggrund af symptomer, og at patienter med værdier over beslutningsgrænsen generelt udredes med billeddiagnostiske metoder (Figur 2).
- At BNP/NT-proBNP-plasmamåling bør overvejes hos asymptomatiske patienter med høj risiko for hjertesvigt på grund af iskæmisk hjertesygdom, elektrokardiogram (EKG) med Q-takker, eller venstresidig grenblok – hvis ekkokardiografi ikke er let tilgængelig. Normale værdier vil stort set udelukke nedsat venstre ventrikel-systolisk funktion.
- At anvende følgende grænseværdier for NT-proBNP ved screening for systolisk hjertesvigt hos personer: < 50 år: 50 ng/l, 50-75 år: 75 ng/l og > 75 år: 250 ng/l.
- For BNP-koncentrationen i plasma har der været tvivl om grænseværdien, men formentlig skal

FIGUR 2

Eksempel på bestemmelse af B-type natriuretisk peptid/N-terminalt fragment (BNP/NT-proBNP) ved mistænkt hjertesvigt hos symptomatiske patienter.



beslutningsgrænsen hos personer ≤ 75 år være 30 ng/l / 9 pmol/l, og > 75 år 100 ng/l / 30 pmol/l for at udelukke systolisk hjertesvigt.

- At BNP/NT-proBNP-plasmamåling indtil videre er unødigt hos patienter med andre oplagte grunde til ekkokardiografi: f.eks. svær mislyd, utvivlsomme tegn på lungestase, og akut myokardieinfarkt.
- At det bør fremhæves, at BNP/NT-proBNP-plasmamåling aldrig kan stå alene, men skal indgå i vurderingen sammen med anamnese, objektiv undersøgelse, hjertestetoskopi og EKG.

Disse anbefalinger stemmer generelt overens med anbefalinger fra Det Europæiske Kardiologiske Selskab (ESC) [10] og *National Academy of Clinical Biochemistry* [18].

Vi fraråder:

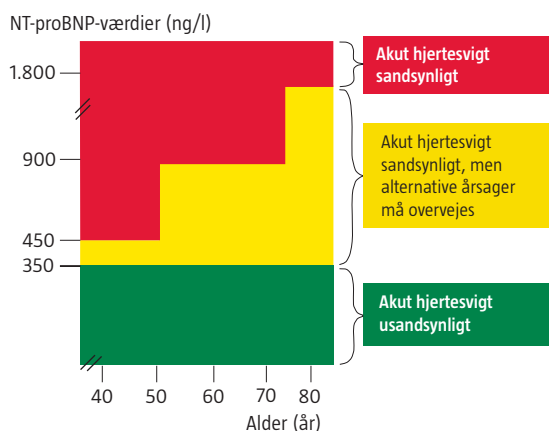
- Anvendelse af grænseværdier på 400 ng/l for NT-proBNP og 100 ng/l for BNP, som anbefalet i nylige kliniske retningslinjer fra en arbejdsgruppe under ESC [19], vil give uacceptabelt lave negative prædiktive værdier for yngre personer og føre til, at mange patienter med hjertesvigt overses. Disse grænseværdier kan derfor kun anbefales hos personer over 75 år.

Screening af asymptomatiske risikopatienter

En screening af befolkningen med BNP/NT-proBNP efterfulgt af ekkokardiografi ved forhøjede værdier for at finde personer med asymptomatisk venstre ventrikel-dysfunktion er ikke omkostningseffektivt

FIGUR 3

Anvendelse af B-type natriuretisk peptid ved mistanke om akut hjertesvigt (ved omregning af N-terminalt fragment (NT-proBNP)-værdier fra ng/l til pmol/l divideres ovenstående værdier med 8,5).



pga. den lave forekomst af sygdommen [20]. Hvis man derimod ser på patienter med diabetes eller kendt iskæmisk hjertesygdom (og muligvis patienter med hypertension), hvor forekomsten af hjertesvigt er væsentligt højere, stiger omkostningseffektiviteten betragteligt [20]. Der er dog på nuværende tidspunkt ikke tilstrækkelig evidens for anvendelsen af denne type screening.

Faldgruber

BNP/NT-proBNP-koncentrationerne i plasma stiger med alderen, også hos tilsyneladende hjertesvigt [21]. Baggrunden kan være reelle aldersbetingede forandringer eller en mere generel degeneration af hjertet, der kan give anledning til »falsk positive« værdier i diagnostiske sammenhænge. Det diskuteres aktuelt, om grænseværdierne for screening af symptomatiske patienter bør være aldersrelaterede. BNP/NT-proBNP-koncentrationerne stiger desuden med faldende nyrefunktion, men først i betydende grad ved serumkreatininværdier over 200 mikromol/l. Koncentrationerne er også væsentligt højere hos kvinder end mænd (2-3 fold) [22] og lavere ved overvægt. Disse forhold spiller dog næppe en større rolle for den kliniske anvendelse til screening med de aktuelle beslutningsgrænser. I det tidligere nævnte upublicerede materiale af *Hildebrandt et al* var der ingen diagnostisk fordel ved forskellige diskriminationsværdier for mænd og kvinder. Endelig er koncentrationerne forhøjede ved venstre ventrikel-hypertrofi [23] og atrieflimmer [24]. Til patienter med aortastenose kan stigende værdier af BNP/NT-proBNP måske være med til at forudse, hvornår aortastenosen bliver betydende [25], mens vi

endnu ikke har tilstrækkelig viden ved de øvrige klap-sygdomme og lettere grader af aortastenose.

BNP/NT-proBNP-koncentrationerne ændres ved medicinsk behandling. BNP/NT-proBNP falder ved behandling med angiotensinkonverterende enzymhæmmere, angiotensin II-antagonister [26], diuretika [27] og spironolaktone [28]. Koncentrationerne stiger formentlig i opstartsfasen af betablokkerbehandling, om end både stigninger og fald er beskrevet [29, 30]. BNP/NT-proBNP-måling har derfor størst diagnostisk præcision hos den ubehandlede patient med symptomer på hjerteinsufficiens. Det bør her nævnes, at vi endnu ikke kender til de sandsynlige effekter af andre typer medicin, herunder behandling for diabetes, thyroideasygdomme og kroniske inflammatoriske tilstande.

DIAGNOSTIK VED AKUT, INDLÆGGELSESKRÆVENDE DYSPNØ

Ved primær vurdering af patienter med akut opstået åndenød har BNP/NT-proBNP-måling vist sig særdeles nyttig til udelukkelse af en eventuel kardial årsag. Grænseværdierne diskuteres fortsat, men aktuelt anbefales 100 ng/l (33 pmol/l) for BNP [31] og 300 ng/l (38 pmol/l) for NT-proBNP [32]. Anvendelse af disse værdier medfører en diagnostisk sensitivitet på ca. 90% og en specificitet på ca. 75%, og risikoen for at overse en kardial årsag til akut åndenød er således moderat. Ved anvendelse af en højere grænse for »oplagt« kardial årsag kan populationen inddeles i tre grupper: En med meget stor sandsynlighed for kardial årsag, en gruppe med lille sandsynlighed for kardial årsag, og en intermediær gruppe, som bør undersøges nærmere. Generelt anbefales (sub)akut ekkokardiografi i grupperne med stor og intermediær risiko for kardial årsag, og kun i tvivlstilfælde i gruppen med lav risiko. Dette vil spare ca. 40% af ekkokardiografierne og samtidig sikre en hurtigere visitation. Et forslag til anvendelse (udarbejdet efter [26]) ses i **Figur 3**.

Testen kan vise sig værdifuld til diagnostik af patienter, der indlægges med akut opstået åndenød. Specielt hvor lægen ønsker at udelukke en primært kardial udløsende årsag til åndenøden og på afdelinger, der ikke har umiddelbar adgang til ekkokardiografi. Det skal her bemærkes, at beslutningsgrænserne for BNP/NT-proBNP-koncentrationerne i den akutte situation formentlig ligger ca. tre gange højere end grænseværdierne hos patienter med mistænkt kronisk hjertesvigt i primærsektoren.

DIAGNOSTIK VED ANDRE TILSTANDE

BNP/NT-proBNP-koncentrationerne er relateret til massen af venstre ventrikel [23], men de kan ikke an-

vendes som paraklinisk mål for denne på grund af stor usikkerhed ved begge metoder. Styrken ligger generelt i den prognostiske værdi som risikomarkør ved hypertension [33]. På nuværende tidspunkt er der dog ingen sikker indikation for anvendelse af BNP/NT-proBNP-måling ved essentiel hypertension.

ANVENDELSE SOM RISIKOMARKØR

Ved en lang række andre tilstande end hjertesvigt er der efterhånden evidens for BNP/NT-proBNP-måling som et stærkt prognostisk værktøj og dermed risikomarkør. Dette ses ved så forskellige tilstande som den uselektede befolkning [34], arteriel hypertension [33], diabetes mellitus [35], kronisk iskæmisk hjertesygdom [36], akut koronar syndrom [37], lungeemboli [38] og akut iskæmisk apopleksi [39]. På nuværende tidspunkt er vores viden om de kliniske konsekvenser af fundene med denne risikomarkør endnu usikker, og aktuelt kan anvendelsen som risikomarkør ved andre tilstande end hjertesvigt ikke anbefales.

MONITORERING/STYRING AF BEHANDLINGEN

En række medikamenter har, som tidligere omtalt, indflydelse på BNP/NT-proBNP-koncentrationerne. Et spændende aspekt, der aktuelt kun er belyst i få studier [40], men med en del studier på vej, er anvendelse af BNP/NT-proBNP til behandlingsmonitorering og styring af behandlingen ved kronisk hjertesvigt. Aktuelt kan dette ikke anbefales i klinisk praksis. I et stort dansk studie (NORTHSTAR) i det danske netværk for hjertesvigtssklinikker undersøges værdien af NT-proBNP-måling ved ambulant opfølgning af hjertesvigtspatienter som markør for forværing, før denne indtræder klinisk.

KONKLUSION

BNP/NT-proBNP-måling må betragtes som tilstrækkeligt evalueret til indførelse (blandt andet i almen praksis) som screeningstest ved begrundet mistanke om kronisk hjertesvigt og som supplement til omhyggelig stetoskopi og ekg. Ved akut åndenød er der ligeledes evidens for at anvende BNP/NT-proBNP-måling mhp. at udelukke akut hjertesvigt. Derudover har BNP/NT-proBNP-måling en meget stærk prognostisk værdi som risikomarkør hos udvalgte populationer, samt muligvis som screeningsredskab af asymptomatiske højrisikopatienter.

KORRESPONDANCE: Karsten Tange Veien, Kardiologisk Afdeling, Vejle Sygehus, 7100 Vejle. E-mail: amtangev@ofir.dk

ANTAGET: 10. juni 2009

FØRST PÅ NETTET: 8. februar 2010

INTERESSEKONFLIKTER: Per Hildebrandt har modtaget honorar for rådgivning fra Firmaet Roche Diagnostics. Per Hildebrandt og Jens Peter Gøtze har modtaget honorar fra Bayer Healthcare for afholdte foredrag, og Per Hildebrandt, Olav Wendelboe Nielsen og Lars Køber har modtaget honorar fra Roche for afholdte foredrag.

LITTERATUR

1. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998; 339:321-8.
2. Maeda K, Tsutomoto T, Wada A et al. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 1998;135:825-32.
3. Magga J, Vuolteenaho O, Tokola H et al. B-type natriuretic peptide: a myocyte-specific marker for characterizing load-induced alterations in cardiac gene expression. *Ann Med* 1998;30 Suppl 1:39-45.
4. Goetze JP. Biochemistry of pro-B-type natriuretic peptide-derived peptides: the endocrine heart revisited. *Clin Chem* 2004;50:1503-10.
5. Liang F, O'Rear J, Schellenberger U et al. Evidence for functional heterogeneity of circulating B-type natriuretic peptide. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1071-8.
6. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ et al. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:976-82.
7. Daniels LB, Allison MA, Clopton P et al. Use of natriuretic peptides in pre-participation screening of college athletes. *Int J Cardiol* 2008;124:411-4.
8. Galasko GI, Lahiri A, Barnes SC et al. 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.
9. Wang TJ, Larson MG, Levy D et al. Impact of age and sex on plasma natriuretic peptide levels in healthy adults. *Am J Cardiol* 2002;90:254-8.
10. Swedberg K, Cleland J, Dargie H et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:1115-40.
11. Nielsen LS, Svanegaard J, Klitgaard NA et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide for discriminating between cardiac and non-cardiac dyspnoea. *Eur J Heart Fail* 2004;6:63-70.
12. Zaphiriou A, Robb S, Murray-Thomas 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.
13. Gustafsson F, Steensgaard-Hansen F, Badskjaer J et al. Diagnostic and prognostic performance of N-terminal ProBNP in primary care patients with suspected heart failure. *J Card Fail* 2005;11(5 Suppl):S15-20.
14. Ordonez-Llanos J, Collinson PO, Christenson RH. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide: analytic considerations. *Am J Cardiol* 2008;101:9-15.
15. Atisha D, Bhalla MA, Morrison LK et al. A prospective study in search of an optimal B-natriuretic peptide level to screen patients for cardiac dysfunction. *Am Heart J* 2004;148:518-23.
16. Cheng V, Kazanagra R, Garcia A et al. A rapid bedside test for B-type peptide predicts treatment outcomes in patients admitted for decompensated heart failure: a pilot study. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:386-91.
17. Hartmann F, Packer M, Coats AJ et al. Prognostic impact of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in severe chronic congestive heart failure: a substudy of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) trial. *Circulation* 2004;110:1780-6.
18. Apple FS, Wu AH, Jaffe AS et al. National Academy of Clinical Biochemistry and IFCC Committee for Standardization of Markers of Cardiac Damage Laboratory Medicine Practice Guidelines: analytical issues for biomarkers of heart failure. *Clin Biochem* 2008;41:222-6.
19. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008;29:2388-442.
20. Nielsen OW, McDonagh TA, Robb SD et al. Retrospective analysis of the cost-effectiveness of using plasma brain natriuretic peptide in screening for left ventricular systolic dysfunction in the general population. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:113-20.
21. Costello-Boerrigter LC, Boerrigter G, Redfield MM et al. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide in the general community: determinants and detection of left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:345-53.
22. Raymond I, Groenning BA, Hildebrandt PR et al. The influence of age, sex and other variables on the plasma level of N-terminal pro brain natriuretic peptide in a large sample of the general population. *Heart* 2003;89:745-51.
23. Hildebrandt P, Boesen M, Olsen M et al. N-terminal pro brain natriuretic peptide in arterial hypertension – a marker for left ventricular dimensions and prognosis. *Eur J Heart Fail* 2004;6:313-7.
24. Silvet H, Young-Xu Y, Walleigh D et al. Brain natriuretic peptide is elevated in outpatients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2003;92:1124-7.
25. Gerber IL, Stewart RA, Legget ME et al. Increased plasma natriuretic peptide levels reflect symptom onset in aortic stenosis. *Circulation* 2003;107:1884-90.
26. 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;106:2454-8.
27. van Kraaij DJ, Jansen RW, Sweep FC et al. Neurohormonal effects of furosemide withdrawal in elderly heart failure patients with normal systolic function. *Eur J Heart Fail* 2003;5:47-53.
28. Tsutomoto T, Wada A, Maeda K et al. Effect of spironolactone on plasma brain natriuretic peptide and left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1228-33.
29. Davis ME, Richards AM, Nicholls MG et al. Introduction of metoprolol increases

- plasma B-type cardiac natriuretic peptides in mild, stable heart failure. *Circulation* 2006;113:977-85.
30. Yoshizawa A, Yoshikawa T, Nakamura I et al. Brain natriuretic peptide response is heterogeneous during beta-blocker therapy for congestive heart failure. *J Card Fail* 2004;10:310-5.
 31. 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;347:161-7.
 32. Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J* 2006;27:330-7.
 33. Olsen MH, Wachtell K, Tuxen C et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide predicts cardiovascular events in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: a LIFE study. *J Hypertens* 2004;22:1597-604.
 34. Wang TJ, Larson MG, Levy D et al. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2004;350:655-63.
 35. Gaede P, Hildebrandt P, Hess G et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a major risk marker for cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Diabetologia* 2005;48:156-63.
 36. 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;352:666-75.
 37. 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* 2003;108:275-81.
 38. Kruger S, Graf J, Merx MW et al. Brain natriuretic peptide predicts right heart failure in patients with acute pulmonary embolism. *Am Heart J* 2004;147:60-5.
 39. Jensen JK, Mickley H, Bak S et al. Serial measurements of N-terminal pro-brain natriuretic peptide after acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2006;22:439-44.
 40. Jourdain P, Jondeau G, Funck F et al. Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: the STARS-BNP Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1733-9.

Påvisning af rotavirusinfektioner blandt danske småbørn

Ph.d. Nete Munk Nielsen, overlæge Anders Pærregaard & dr.med. Thea Kølsen Fischer

ORIGINALARTIKEL

Statens Serum Institut, Afdeling for Epidemiologisk Forskning, og Hvidovre Hospital, Børneafdelingen

RESUME

INTRODUKTION: På verdensplan er rotavirus (RV) en af de hyppigste årsager til svær gastroenteritis blandt småbørn. Dette er også tilfældet i Danmark, men hvor mange tilfælde af RV-diarre, der årligt diagnosticeres, er uvist. Data af denne art samt en validering af mulige monitoreringssystemer er essentielt, hvis en vaccine skulle blive indført.

MATERIALE OG METODER: Ud fra oplysninger fra samtlige danske kliniske laboratorier, der udfører RV-diagnostik ($n = 13$), har vi oprettet en landsdækkende database over børn < 5 år, der i perioden 2001-2004 fik påvist en RV-infektion. Hospitalsdiagnoser blandt de RV-positive børn blev undersøgt ved at sammenkøre databasen med Landspatientregisteret (LPR).

RESULTATER: I alt 1.789 børn var registreret med 1.800 episoder af RV-associeret diarre, hvilket svarer til en årlig incidensrate (IR) på 1,3 pr. 1.000 børn < 5 år. Der var en stor geografisk variation i hyppigheden af RV-episoder. Hovedstadsområdet havde den højeste IR (IR = 2,6 pr. 1.000 børn < 5 år pr. år), mens den laveste fandtes i Vejleområdet. Ifølge Landspatientregisteret var 1.072 af RV-episoderne associeret med en indlæggelse, hvoraf 32% fik udskrivningsdiagnosen RV-gastroenteritis.

KONKLUSION: Den på landsplan meget lave IR af RV-episoder blandt danske småbørn, den store geografiske variation samt en utilstrækkelig diagnosticering af hospitaliserede RV-episoder tyder på en meget ujævn og ufuldstændig diagnostik af RV-infektioner i Danmark.

På verdensplan er rotavirus (RV) en af de hyppigste årsager til alvorlig diarre blandt småbørn [1], og stort set alle børn vil have oplevet en RV-infektion inden

femårsalderen [2]. Hos spædbørn ses ofte et meget mildt sygdomsforløb, mens et sværere forløb, der er præget af opkastninger, feber og diarree, er typisk hos småbørn efter 4-6-måneders-alderen [3, 4].

Forekomsten af RV-infektioner i Danmark er indtil nu kun blevet belyst i relativt små studier i et begrænset geografisk område af landet. I et mindre prospektivt studie blandt 207 vuggestuebørn under to år fra Hvidovre kommune fandt man således, at 40% af de i alt 98 diarreepisoder, der blev observeret i en seksmåneders overvågningsperiode, skyldes RV [5]. I andre studier har man fundet, at 40-60% af alle diarretilfælde for såvel hospitaliserede som ikkehospitaliserede børn i aldersgruppen 0-4 år skyldes en RV-infektion [5-7]. Disse fund stemmer ikke særligt godt overens med data fra det danske Landspatientregister (LPR), ifølge hvilket der årligt indlægges 8,9 børn pr. 1.000 < 5 år med diarre, men blot 0,4 pr. 1.000 børn < 5 år med RV-associeret diarre [8]. Ikke overraskende har resultaterne fra flere udenlandske studier vist, at en incidensrate, der er baseret på årlige udskrivningsdiagnoser af RV-gastroenteritis klart undervurderer den sande hospitaliseringsrate af RV-associeret diarre [9, 10]. Efter den nylige markedsføring af to RV-vacciner i bl.a. Danmark er der behov for nationale data, der kan belyse byrden af RV-infektioner og dermed danne grundlag for en beslutningsstrategi for evt. implementering af vaccinen her i landet.