

# De natriuretiske hjertehormoner

## Klinisk anvendelse ved hjertesvigt

Reservelæge Søren Junge Nielsen, reservelæge Jens Peter Gøtze, reservelæge Ilan E. Raymond, læge Bjørn Aa. Grønning, reservelæge Vibeke Kirk, 1. reservelæge Morten Bay-Nielsen, klinikchef Per Rossen Hildebrandt & professor Jan Aldershvilet

H:S Frederiksberg Hospital, Kardiologisk-Endokrinologisk Klinik E, H:S Rigshospitalet, Kardiologisk Afdeling B, og Amager Hospital, Kardiologisk Klinik.

### Resumé

Hjertet syntetiserer og frigiver peptidhormoner, de natriuretiske peptider, som primært øger natriurese og sekundært hertil diurese og desuden har vasodilaterende effekt. Plasmakoncentrationen af de natriuretiske peptider og peptidforstadier øges markant med tiltagende pumpevigt, hvilket har affødt mange studier af peptidernes diagnostiske, prognostiske og terapeutiske værdi ved hjertesvigt/systolisk venstre ventrikel-dysfunktion. En øget plasmakoncentration af *brain* natriuretisk peptid (BNP) er dokumenteret som velegnet til at udelukke venstre ventrikel-dysfunktion, men er uegnet til at stille diagnosen ud fra. Plasma-BNP og BNP-forstadier (pro-BNP) er desuden lovende markører for mortalitet og morbiditet, og synes at være uafhængige af og stærkere end andre kendte kliniske, neurohumorale og hæmodynamiske variable, der er forbundet med dårlig prognose. Konventionel behandling titreret efter plasma-N-pro-BNP og behandling med såkaldte vasoepeti-

daseinhibitorer kan vise sig at rumme potentiale ved den fremtidige behandling af hjertesvigt.

Historisk set har hjertesvigt været en klinisk diagnose, der var baseret på ukarakteristiske symptomer som åndenød, hævede ben og træthed. Symptomerne kan suppleres med objektive fund (ødemer, halsvenestase, kreptation og fund af tredje hjertelyd) og paraklinik (røntgenfund af kardiomegali og lungestase), men den kliniske diagnose er særlig i de tidlige stadier vanskelig at stille [1]. I de seneste 25 år er nye parakliniske undersøgelsesmetoder kommet til, og især ekkokardiografi har øget den diagnostiske sikkerhed. Hjertesvigt diagnosticeres og behandles oftest i primærsektoren med begrænset adgang til ekkokardiografi, hvorfor diagnosen fortsat i vidt omfang stilles på baggrund af de traditionelle kriterier. Dette medfører formentlig både over- og underdiagnosticering [2].

I starten af 1980'erne blev det endeligt vist, at hjertet er et endokrint organ, der producerer hormoner: de natriuretiske peptider [3]. Plasmakoncentrationen af de hjertederiverede natriuretiske peptider øges markant med tiltagende hjertepumpevigt, og den diagnostiske værdi af peptiderne og deres forstadier er vurderet i adskillige undersøgelser. *Brain* natriuretisk peptid (BNP) og dets forstadier (pro-BNP) synes i denne henseende at overgå atrial natriuretisk peptid (ANP) [4-6], og denne artikel fokuserer derfor på nyere undersøgelser af disse peptider som diagnostiske markører for hjertesvigt. Prognostiske og terapeutiske perspektiver vil desuden kort blive gennemgået.

### Baggrund

ANP og BNP virker primært ved at øge natriurese og sekundært hertil diurese. Desuden besidder peptiderne en vasodilaterende effekt [7]. Den fysiologiske effekt af natriuretiske peptider er således antagonistisk i forhold til renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) [7]. Alle biologisk aktive natriuretiske peptider indeholder en ringstruktur af 17 aminosyrer med en disulfidbro mellem to cysteinaminsyrer [8] (Figur 1). ANP syntetiseres hos raske næsten udelukkende i atrieerne [9]. I de atriale myocytter lagres ANP i sekretoriske granulae, hvor prohormonet undergår en posttranslationel modning før endelig frigivelse. Sekretion af ANP stimuleres af distension af atriernes vægge [10, 11] og sker både venøst til sinus coronarius og direkte ud i atriekaviteterne [12].

BNP blev først isoleret fra hjernevæv (deraf navnet) og syn-

### Anvendte forkortelser

BNP	<i>brain</i> natriuretisk peptid
ANP	atrial natriuretisk peptid
CNP	C-type natriuretisk peptid
NPR	natriuretisk peptid-receptor
NEP	neutral endopeptidase 24.11
LVSD	systolisk venstre ventrikel-dysfunktion
ROC-kurve	<i>receiver operating characteristics</i> -kurve
LVEF	venstre ventrikel-udrivningsfraktion
ACE	angiotensin-konverterende enzym
RAAS	renin-angiotensin-aldosteron-systemet
PV <sub>neg</sub>	negativ prædiktiv værdi
PV <sub>pos</sub>	positiv prædiktiv værdi
HI	hjerteinsufficiens
ESC	European Society of Cardiology

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

tetiseres – ligesom ANP – helt overvejende i atrier hos raske personer. Ved tilstande med øget vægtension i ventriklerne inddrages disse også som produktionssted for især BNP [11]. I modsætning til de atriale myocytter har ventrikulære myocytter ikke sekretoriske granulae [9], og ventrikulær BNP-sekretion afspejler overvejende opreguleret syntese pga. øget vægbelastning over længere tid. Intracellulær spaltning af forstadiet pro-BNP resulterer i frigivelsen af det biologisk aktive BNP (BNP32) og N-terminale pro-BNP-fragmenter, hvis molekylære former, biologiske rolle og metabolisme endnu er ukendt.

Der er identificeret tre receptorer for de natriuretiske peptider: natriuretisk peptid-receptor (NPR)-A, NPR-B og NPR-C (Figur 1). Der eksisterer muligvis flere endnu ikke identificerede receptorer [13]. NPR-A findes i nyrene, binyrerne, hjertet, vaskulært endotel og i mindre grad i hjernen og binder ANP og BNP. NPR-B findes i neuralt væv og i karvæggen, og et endotelialt natriuretisk peptid, C-type natriuretisk peptid (CNP), er den primære ligand. Den tredje receptor, NPR-C, binder alle tre peptider med samme affinitet og udgør mere end 95% af receptorerne for natriuretiske peptider i nyrer og vaskulært væv. NPR-C's fysiologiske betydning er ikke endeligt klarlagt, men det er dog tydeligt, at receptoren ikke kun spiller en rolle som *clearance*-receptor [14]. Bindningen af peptiderne til NPR-C resulterer i endocytose og efterfølgende lysosomal nedbrydning. Herudover elimineres de natriuretiske peptider fra cirkulationen af neutral endopeptidase 24.11 (NEP), et membranbundet enzym, der især findes i lunger og nyrer.

nen af neutral endopeptidase 24.11 (NEP), et membranbundet enzym, der især findes i lunger og nyrer.

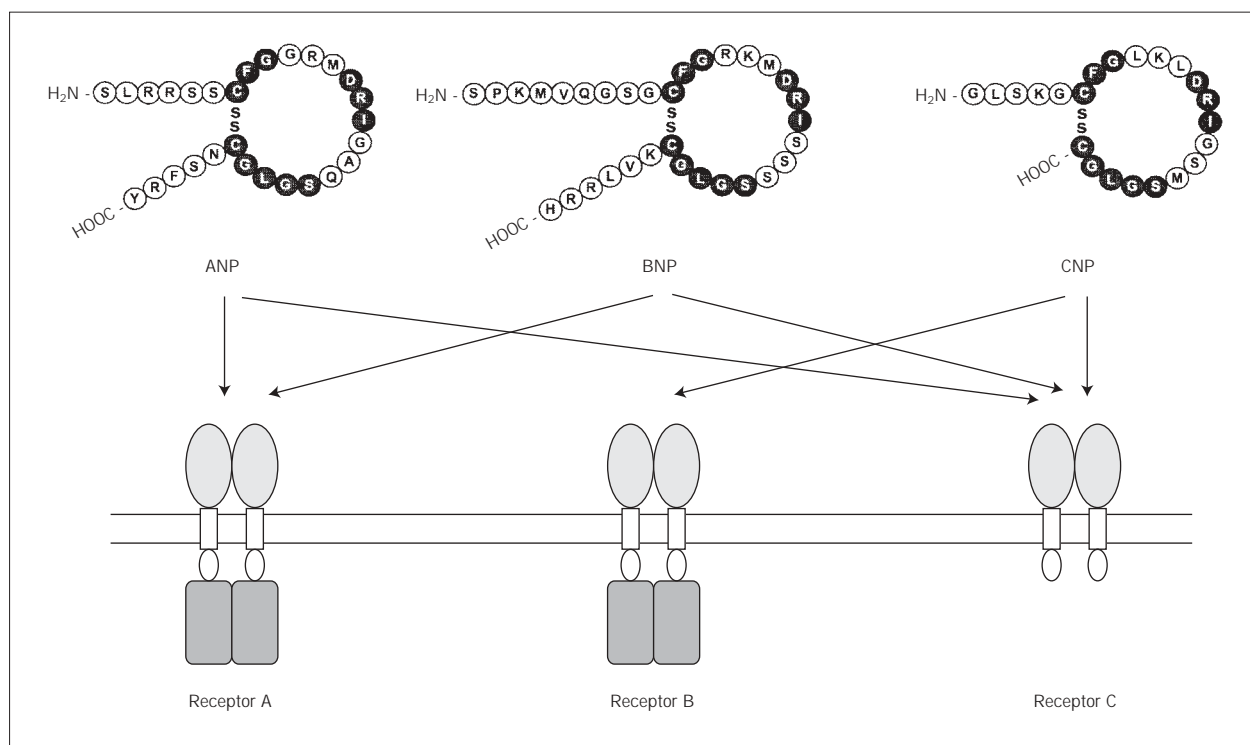
## Målemetoder

En nærmere beskrivelse af *assays* til måling af BNP og pro-BNP i plasma ligger uden for rammerne af denne artikel. Det skal dog anføres, at mange forhold fortsat ikke er afklarede. Alment accepterede referenceintervaller for forskellige populationer foreligger f.eks. ikke, og referenceværdier varierer foruroligende meget mellem de forskellige *assays* [15, 16]. Koncentrationen af BNP i plasma opgives oftest i enten pmol/l eller pg/ml (1 pmol/l = 3,464 pg/ml). I blodprøver er BNP- og pro-BNP-formerne formentlig de mest stabile af de natriuretiske peptider, men stabiliteten varierer også meget for de forskellige *assays* [17].

## Diagnostisk værdi af BNP

I Tabel 1 og Tabel 2 er demografiske og diagnostiske data fra seks diagnostiske undersøgelser opsummeret. I undersøgelserne i Tabel 1 beskæftiger man sig med BNP's diagnostiske værdi ved systolisk venstre ventrikel-dysfunktion (LVSD), mens de undersøgelser, der er anført i Tabel 2, har hjertesvigt som diagnostisk effektmål.

Undersøgelserne med LVSD som diagnostisk effektmål (Tabel 1) har generelt høje negative prædiktive værdier (0,98-1,00) og arealer under *receiver operating characteristics* (ROC)-



**Figur 1.** Primærstrukturen af de tre biologisk aktive peptider i den natriuretiske familie, ANP, BNP og CNP samt skitse af receptorerne, NPR-A, NPR-B og NPR-C. De mørke cirkler markerer identiske aminosyrer i de tre hormoner. Den for biologisk aktivitet afgørende disulfidbro er markeret med s-s mellem to cysteiner. Pilene indikerer, hvilke receptorer de enkelte peptider binder sig til.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

- BNP er formentlig velegnet til screening for systolisk venstre ventrikel-dysfunktion, men uegnet til at stille diagnosen ud fra.
- Som prognostisk markør er BNP uafhængig af og stærkere end andre kendte kliniske, neurohumorale og hæmodynamiske variable, der er forbundet med dårlig prognose, inkl. nedsat LVEF.

kurven (0,79-0,96), mens de positive prædiktive værdier (med en undtagelse) er mindre (0,16-0,42). I en enkelt undersøgelse [19] er såvel positiv som negativ prædiktiv værdi og areal under ROC-kurven bemærkelsesværdig høj, men det diagnostiske effektmål er her systolisk og/eller diastolisk dysfunktion. Resultaterne fra undersøgelsen ligner resultaterne fra undersøgelserne med hjertesvigt som diagnostisk effektmål (Tabel 2) og antyder, at BNP ikke kun er markør for LVSD.

Trods ensartede prædiktive værdier i undersøgelser med samme diagnostiske effektmål (LVSD eller hjertesvigt) er de anvendte *cut-off*-værdier for BNP vidt forskellige. Dette kan hænge sammen med, at undersøgelserne på flere punkter er præget af betydelig heterogenitet (populations sammensætning, venstre ventrikels uddrivningsfraktion [LVEF]-estimeringsmetoder, LVEF-*cut-off*, BNP-*assay* m.m.). Anbefaling af en optimal *cut-off*-værdi for BNP i en given population er altså ikke mulig på baggrund af de seks undersøgelser.

Tabel 1 viser, at BNP i uselekerede populationer og hos patienter, der er henvist til vurdering af venstre ventrikels pumpefunktion, er velegnet til screening for LVSD, men uegnet til at stille diagnosen ud fra. Patienter med forhøjede BNP-værdier bør henvises til ekkokardiografi, mens patienter med

normale værdier formentlig kun bør henvises ved særlig bestrykt klinisk mistanke om LVSD. Indførelse af BNP som diagnostisk markør i praksis vil derfor formentlig kunne sikre en mere optimal udnyttelse af ekkokardiografiske undersøgelser. Tabel 2 viser, at BNP er en god diagnostisk markør for hjertesvigt hos patienter, hvor man klinisk har mistanke om denne diagnose. Baggrunden for, at BNP's positive prædiktive værdi er langt højere, når hjertesvigt – og ikke kun LVSD – er det diagnostiske effektmål, er formentlig, at man først klinisk har mistanke om hjertesvigt, når tilstanden er så fremskreden, at den giver symptomer.

Flere forhold skal tages i betragtning ved en anvendelse af BNP som screeningsmarkør: BNP er forhøjet ved en række andre tilstande (specielt nyresygdomme) end dysfunktion af venstre ventrikel/hjertesvigt [7, 22]. Måling af plasma-BNP rummer endnu uafklarede problemer, idet der f.eks. mangler sikre referenceværdier og *cut-off*-grænser tillige med sammenlignende undersøgelser af forskellige *assays*. Ydermere mangler der tilbunds gående cost-benefit-analyser for at klarlægge, i hvilke patientpopulationer BNP-måling vil være rationel. Endelig siger et forhøjet plasma-BNP hos en patient med symptomer på hjertesvigt ikke noget om årsagen til sygdommen. Bestemmelse af BNP i plasma vil således ikke overflødig gøre ekkokardiografi.

### Prognostisk værdi af BNP

Den prognostiske værdi af de natriuretiske peptider herunder BNP og pro-BNP er undersøgt i populationer, der spænder fra patienter med nylig iskæmisk manifestation [23-25] til patienter med kendt hjertesvigt/LVSD [26, 27] og uselekerede patienter fra almen praksis [28] (Tabel 3). BNP og pro-BNP er særdeles stærke markører for mortalitet og morbiditet og er de stærkeste af de natriuretiske peptider. Endvidere findes

Tabel 1. Værdien af BNP til påvisning af nedsat venstre ventrikel-funktion.

	Inklusionskriterier (patientantal/prævalens af systolisk dysfunktion)	Definition på systolisk dysfunktion	BNP- <i>cut-off</i> (pg/ml)	PV <sub>neg</sub> /PV <sub>pos</sub>	Areal under ROC-kurve
McDonagh et al [6]	Uselekeret population (1.252/3,2%) ved iskæmi i ekg (-/11,0%)	LVEF <30%	17,9	0,98/0,16	0,88
		LVEF < 30 %	17,9	0,98/0,30	0,84
Davidson et al [17]	Henvist til isotop-ventrikulografi <sup>a</sup> (87/23,0%)	LVEF ≤35%	13,9	1,00/0,42	0,88
Yamamoto et al [18]	Henvist til ekkokardiografi <sup>a</sup> (466/10,9%)	LVEF ≤45%	37	0,96/0,21	0,79 (symptomer: 0,83, ikke symptomer: 0,78)
		LVEF ≤35 %		0,99/0,10	0,90
Maisel et al [19]	Henvist til ekkokardiografi <sup>a</sup> (200/47,5%)	LVEF < 50% og/eller diastolisk dysfunktion (mitralflowsmåling)	75	0,98/0,89	0,96

PV<sub>neg</sub> = negativ prædiktiv værdi, PV<sub>pos</sub> = positiv prædiktiv værdi, LVEF = venstre ventrikels uddrivningsfraktion.

a) Patienter henvist til undersøgelse på mistanke om venstre ventrikel-dysfunktion.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Tabel 2. Værdien af BNP til påvisning af hjertesvigt.

	Inklusionskriterier (patientantal/prævalens af hjertesvigt)	HI-definition	BNP-cut-off (pg/ml)	PV <sub>neg</sub> /PV <sub>pos</sub>	Areal under ROC-kurve
<i>Cowie et al</i> [4]	Henvist til HI-klinik (106/27,4%)	HI (ESC-kriterier)	22,2	0,98/0,70	0,96
<i>Dao et al</i> [20]	Mistanke om hjertesvigt (250/44,4%)	HI (Framingham + klinik og paraklinik, inkl. ekko)	80,0	0,98/0,90	0,98

Tabel 3. BNP's prognostiske værdi.

	Inklusionskriterier (patientantal)	Followup	Konklusion vedrørende prognose
<i>Omland et al</i> [23]	Patienter med AMI < 3 døgn (n = 131)	1.293 dage (median)	BNP bedre end ANP og N-ANP og uafhængig af LVEF
<i>Richards et al</i> [24]	Patienter med AMI efter 2-4 døgn (121)	24 måneder	pro-BNP og BNP prognostiske markører for overlevelse og uafhængige af LVEF, ANP, N-ANP
<i>De Lemos et al</i> [25]	Patienter indlagt med akut iskæmisk syndrom (2.525)	30 dage og 10 måneder	BNP korreleret til risiko for død, hjertesvigt og AMI efter 30 dage og 10 måneder
<i>Tsutamoto et al</i> [26]	Patienter med LVEF < 45% (85)	24 måneder (mean)	BNP bedre end ANP som mortalitetsmarkør og uafhængig af kliniske, neurohumorale og hæmodynamiske variable
<i>Tsutamoto et al</i> [27]	Patienter med asymptomatisk eller let hjertesvigt (NYHA I-II) (290)	812 dage (median)	BNP eneste uafhængige mortalitetsmarkør
<i>McDonagh et al</i> [28]	Uselekerede patienter fra almen praksis (1.252)	4 år	BNP- og LVEF-uafhængige prognostiske markører for overlevelse

BNP som prognostisk markør generelt at være uafhængig af og stærkere end andre kendte kliniske, neurohumorale og hæmodynamiske variable, der er forbundet med dårlig prognose [25-27]. Også i en uselekeret ældre dansk befolkning (Frederiksberg, upublicerede data) og i en uselekeret population af hospitalsindlagte (Amager, upublicerede data) er pro-BNP en meget stærk prognostisk markør for mortalitet og genindlæggelser.

### Terapeutisk anvendelse af BNP

Tre forskellige strategier er hidtil blevet anvendt for at afklare BNP's terapeutiske potentiale ved hjertesvigt: 1) konventionel medicinsk behandling (ACE-inhibitorer m.m.) titreret efter plasma-BNP-niveau, 2) behandling med infusion af BNP og 3) inhibition af NEP for at øge plasmaniveauet af natriuretiske peptider.

*Murdoch* [29] fandt, at ACE-inhibitor- og angiotensin II-receptor-antagonist-behandling af patienter med hjertesvigt titreret efter BNP i plasma efter otte uger resulterede i mere udalt hæmning af renin-angiotensin-aldosteron-systemet og et signifikant fald i hvilepuls end empirisk/klinisk styret behandling. I et studie af *Troughton* [30] var hjertesvigtbehandling titreret efter plasma-N-terminalt pro-BNP over ni en halv måned forbundet med færre kardiiovaskulære hændelser (død,

indlæggelser eller tiltagende inkomensation) end behandling, der var styret efter et standardiseret klinisk scoresystem. Ændringer i venstre ventrikel-funktion, nyrefunktion, livskvalitetsscore og forekomst af bivirkninger var ens i de to grupper.

I flere studier af svært inkomenserede patienter med akut forværring har man fundet gavnlige hæmodynamiske og neu-

- De hjertederiverede natriuretiske peptider, ANP og BNP, virker på stort set alle punkter antagonistisk i forhold til renin-angiotensin-aldosteron-systemet.
- ANP og BNP syntetiseres i atrier og ventrikler som respons på øget vægbelastning.
- Tre forskellige receptorer for natriuretiske peptider, NPR-A, NPR-B og NPR-C, er hidtil fundet.
- Binding til NPR-C resulterer sandsynligvis i endocytose og efterfølgende lysosomal nedbrydning, desuden elimineres de natriuretiske peptider fra cirkulationen af neutral endopeptidase 24.11 (NEP).
- Mange forhold omkring måling af de natriuretiske peptider er fortsat ikke afklarede.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

rohumorale effekter af i.v. infusion af BNP [31, 32], men det er endnu for tidligt at afgøre, om i.v. infusion af BNP skal indgå i den fremtidige behandling af disse patienter. Nedbrydningsenzymet, NEP, kan hæmmes farmakologisk, hvorved plasmniveauet af de natriuretiske peptider øges. Isoleret NEP-inhibition modvirkes formentlig bl.a. af nedregulering af natriuretisk peptidreceptorer (NPR-A) og kompensatorisk aktivering af RAAS, men vaso-peptidaseinhibitorer, der hæmmer såvel NEP som angiotensin-konverterende enzym (ACE), kan vise sig at rumme potentiale i den fremtidige behandling af hjertesvigt og hypertension [33]. Samtidig NEP- og ACE-hæmning vil medføre aktivering af andre vasoaktive substrater (bradykinin, endotelin), men den terapeutiske betydning af dette er endnu uafklaret.

## Konklusion

De natriuretiske peptider – i særdeleshed BNP og pro-BNP – har klinisk potentiale, hvad angår screening for samt prognose og behandling af hjertesvigt/LVSD. Især støtter den høje negative prædiktive værdi anvendelsen af BNP/pro-BNP som diagnostisk screeningsmarkør, men den prognostiske styrke er også overbevisende. Klinisk meget væsentligt kan det ligeledes vise sig, at plasmniveauet af de natriuretiske peptider kan anvendes til styring af behandlingen af hjertesvigt. Der resterer endnu nogle problemer, især mht. måling af BNP og pro-BNP i plasma, idet størstedelen af de hidtil anvendte assays ikke er analytisk validerede. Basal og klinisk forskning mhp. validering af assays, definition af referenceområder og fastlæggelse af optimale diagnostiske og prognostiske plasma-cut-off-værdier er således centralt fremover. Desuden er der endnu kun udført få cost-benefit-analyser for at klarlægge, i hvilke patientpopulationer BNP-målinger vil være økonomisk rationelle.

Opdagelsen af hjertet som et endokrint organ vil få stor betydning for den fremtidige diagnostik og behandling af hjertesvigt/LVSD. De kommende år vil desuden vise, om en terapeutisk anvendelse af de natriuretiske peptider vil kunne ændre på den dystre prognose, som patienter med svigtende hjerte – trods moderne behandling med ACE-hæmmere,  $\beta$ -blokkere og spironolacton – fortsat har.

Reprints: Søren Junge Nielsen, Kardiologisk-Endokrinologisk Klinik E, H:S Frederiksberg Hospital, DK-2000 Frederiksberg.  
E-mail: junge@dadlnet.dk

Antaget: 28. januar 2003  
Interessekonflikt: Ingen angivet

## Litteratur

- Clarke KW, Gray D, Hampton JR. Evidence of inadequate investigation and treatment of patients with heart failure. *Br Heart J* 1995;71:584-7.
- Wheeldon NM, MacDonald TM, Flucker CJ et al. Echocardiography in chronic heart failure in the community. *Q J Med* 1993;86:17-23.
- DeBold AJ, Borenstein HB, Veress AT et al. A rapid and potent response to intravenous injection of atrial myocardial extracts in rats. *Life Sci* 1981;28:89-94.
- 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;350:1349-53.
- Yamamoto K, Burnett JC Jr, Jougasaki M et al. Superiority of brain natriuretic peptide as a hormonal marker of ventricular systolic and diastolic dysfunction and ventricular hypertrophy. *Hypertension* 1996;28:988-94.
- McDonagh TA, Robb SD, Murdoch DR et al. Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction. *Lancet* 1998;351:9-13.
- Boomsma F, van den Meiracker AH. Plasma A- and B-type natriuretic peptides: physiology, methodology and clinical use. *Cardiovasc Res* 2001;51:442-9.
- Koller KJ, Goeddel DV. Molecular biology of the natriuretic peptides and their receptors. *Circulation* 1992;86:1081-8.
- Mair J, Friedl W, Thomas S et al. Natriuretic peptides in the assessment of left-ventricular dysfunction. *Scand J Clin Lab Invest* 1999;59(suppl 230):132-42.
- Edwards BS, Zimmerman RS, Schwab TR et al. Atrial stretch, not pressure, is the principal determinant of controlling the acute release of atrial natriuretic factor. *Circ Res* 1988;62:1991-5.
- Yasue H, Yoshimura M, Sumida H et al. Localisation and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation* 1994;90:195-203.
- Obata K, Yasue H, Okumura K et al. Atrial natriuretic polypeptide is removed by the lungs and released into the left atrium as well as the right atrium in humans. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:1537-43.
- Goy MF, Oliver PM, Purdy KE et al. Evidence for a novel natriuretic peptide receptor that prefers brain natriuretic peptide over atrial natriuretic peptide. *Biochem J* 2001;358:379-87.
- Koller KJ, Goeddel DV. Molecular biology of the natriuretic peptides and their receptors. *Circulation* 1992;86:1081-8.
- Clerico A, del Ry S, Giannessi D. Measurement of cardiac natriuretic hormones (atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and related peptides) in clinical practice: the need for a new generation of immunassay methods. *Clin Chem* 2000;46:1529-34.
- Götze JP, Kastrup J. Plasma pro-brain natriuretic peptides are strong biochemical markers in clinical cardiology. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 2001;47-51.
- Davidson NC, Naas AA, Hanson JK et al. Comparison of atrial natriuretic peptide B-type natriuretic peptide, and N-terminal proatrial natriuretic peptide as indicators of left ventricular systolic dysfunction. *Am J Card* 1996;77:828-31.
- Yamamoto K, Burnett JC Jr, Bermudez EA et al. Clinical criteria and biochemical markers for the detection of systolic dysfunction. *J Card Fail* 2000;6:194-200.
- 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;141:367-74.
- Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R et al. Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:379-85.
- Evans MJ, Livesey JH, Ellis MJ et al. Effect of anticoagulants and storage temperatures on stability of plasma and serum hormones. *Clin Biochem* 2001;34:107-12.
- Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1997;339:321-8.
- Omland T, Bonarjee VV, Lie RT et al. Neurohumoral measurements as indicators of long-term prognosis after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1995;76:230-5.
- Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: new neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1998;97:1921-9.
- 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;345:1014-21.
- Tsutamoto T, Wada A, Maeda K et al. Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure: prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1997;96:509-16.
- Tsutamoto T, Wada A, Maeda K et al. Plasma brain natriuretic peptide level as a biochemical marker of morbidity and mortality in patients with asymptomatic or minimally symptomatic left ventricular dysfunction. *Eur Heart J* 1999;20:1799-807.
- McDonagh TA, Cunningham AD, Morrison CE et al. Left ventricular dysfunction, natriuretic peptides, and mortality in an urban population. *Heart* 2001;86:21-6.

29. Murdoch DR, McDonagh TA, Byrne J et al. Titration of vasodilator therapy in chronic heart failure according to plasma brain natriuretic peptide concentration: randomized comparison of the hemodynamic and neuroendocrine effects of tailored versus empirical therapy. *Am Heart J* 1999;138:1126-32.
30. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG et al. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000;355:1126-30.
31. Abraham WT, Lowes BD, Ferguson DA et al. Systemic hemodynamic, neurohormonal, and renal effects of a steady-state infusion of human brain natriuretic peptide in patients with hemodynamically decompensated heart failure. *J Card Fail* 1998;4:37-44.
32. Mills RM, LeJemtel TH, Horton DP et al. Sustained hemodynamic effects of an infusion of nesiritide (human b-type natriuretic peptide) in heart failure: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Natrecor Study Group. J Am Coll Cardiol* 1999;34:155-62.
33. Corti R, Burnett JC Jr, Rouleau JL et al. Vasopeptidase inhibitors: a new therapeutic concept in cardiovascular disease? *Circulation* 2001;104:1856-62.

## Diagnostisk strategi ved hjerteinsufficiens

Reservelæge Finn Gustafsson, overlæge Søren Boesgaard, overlæge Niels Gadsbøll, professor Jan Aldershvile† & klinikchef Per Rossen Hildebrandt

H:S Frederiksberg Hospital, Kardiologisk-Endokrinologisk Klinik E, H:S Rigshospitalet, Hjertecenteret, Afdeling B, og H:S Bispebjerg Hospital, Kardiologisk Klinik Y.

Det er veldokumenteret, at behandling med *angiotensin converting enzyme* (ACE)-hæmmere, betablokkere og spironolacton bedrer prognosen hos patienter med hjerteinsufficiens og nedsat uddrivningsfraktion af venstre ventrikel (systolisk hjertesvigt). Omvendt er det uvist, om disse præparater er gavnlige ved hjertesvigt med normal systolisk funktion, idet resultaterne af randomiserede undersøgelser endnu mangler. For at sikre patienterne med systolisk hjerteinsufficiens en dokumenteret livsforlængende behandling er det afgørende, at baggrunden for hjertesvigt diagnosen klarlægges. For praktiske formål er dette ensbetydende med gennemførelse af en ekkokardiografi. Hjertesvigt kan være klinisk vanskelig at erkende. Symptomerne er ikke altid udtalte selv ved betydelig nedsættelse af venstre ventrikels systoliske funktion, og omkring halvdelen af patienterne med nedsat pumpefunktion er asymptomatiske [1]. Når symptomerne optræder, kan de være relativt uspecifikke. Formentlig derfor forbliver et ikke ubetydeligt antal hjertesvigtpatienter udiagnosticerede, samtidig med at omkring halvdelen af de patienter, som behandles for hjerteinsufficiens i almen praksis, ved nærmere undersøgelse viser sig ikke at have sygdommen [2, 3].

På grund af sygdommens hyppighed og de ofte uspecifikke symptomer er der tale om en stor population, der skal undersøges, hvis man skal finde de patienter, der har gavn af moderne hjerteinsufficiensbehandling. Et væsentligt problem er den begrænsede adgang til ekkokardiografi. I et dansk studie har man vist, at 5-6 patienter med hjertesvigtssymptomer fra almen praksis skal ekkokardiograferes for at finde en patient med nedsat systolisk funktion [3]. En estimate-

ret incidens i befolkningen på ca. en pr. 1.000 pr. år betyder, at alene for at undersøge patienter med symptomer på hjerteinsufficiens skal der i Danmark udføres næsten 30.000 ekkokardiografier om året, hvilket svarer til ca. en tredjedel af det samlede antal undersøgelser eller en fordobling af antallet af undersøgelser med hjertesvigt som indikation. Der er derfor behov for en mere rationel diagnostisk tilgang til patienter med mulig hjerteinsufficiens. Udviklingen af nye højsensitive markører for hjertemuskeldysfunktion – natriuretiske peptider – forventes at muliggøre en sådan rationalisering af anvendelsen af ekkokardiografi. Formålet med denne statusartikel er derfor at præsentere en ny diagnostisk algoritme for patienter med symptomer på hjerteinsufficiens (**Figur 1**), som er i overensstemmelse med de nyligt publicerede europæiske retningslinjer [4].

### Klinisk undersøgelse

Den første vurdering af patienten vil i regelen foregå i almen praksis. I anamnesen koncentrerer man sig om kardinalsymptomerne dyspnoea og træthed, men der spørges også til eventuelle underliggende årsager, eksempelvis bryst smerter, tidligere myokardieinfarkt, alkoholforbrug eller nylige infektioner. Ved klinisk undersøgelse vurderes det, om der er tegn på væskeretention (lungestase og perifere ødemer) og tegn på forhøjet centralvenøst tryk (halsvenestase og hepatomegalia). Endvidere lyttes der efter kardial mislyd som tegn på primær hjerteklapfejl eller sekundær mitralinsufficiens. Det skal erindres, at interobservervariationen ved klinisk undersøgelse for hjerteinsufficiens er betydelig, hvorfor fundene skal tolkes kritisk [5].

### Parakliniske undersøgelser

Initialt bør der tages ekg, røntgen af thorax samt måles serumkoncentration af et natriuretisk peptid, muligvis helst *brain*-natriuretisk peptid (BNP). Et normalt BNP udelukker med høj sandsynlighed diagnosen hjerteinsufficiens. Hvad der er nok så vigtigt er, at patienter med lave BNP-værdier trods nedsat systolisk funktion synes at have en god prognose.