

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

yderligere 25% oplyste om fornyet storrygning. Derfor vil man med denne misklassifikation både kunne undervurdere og overvurdere en sammenhæng mellem rygereduktion og lungekræft.

Konklusion

Med de forbehold, der er ved observerende undersøgelser, og det faktum, at der endnu ikke foreligger sammenlignelige studier, er det i denne undersøgelse påvist, at storrygere, som nedsætter deres tobaksforbrug til halvdelen eller derunder, nedsætter risikoen for senere at få lungekræft med ca. en fjerdedel. Imidlertid har der ikke kunnet påvises helbredsgevinster af rygereduktion for død eller sygdomme som KOL og AMI, der er langt hyppigere end lungekræft. Ydermere har man i et nyt dansk interventionsstudie bekræftet udenlandske undersøgelser på området: nemlig at rygereduktion i sig selv ikke er særlig gennemførligt eller »populært« blandt rygerne, men at det kan motivere til senere rygestop og derfor kun anbefales som et skridt på vejen til rygeophør [9]. I et folkesundhedsmæssigt, forebyggende perspektiv støtter vi derfor ovenstående anbefaling.

Korrespondance: Nina S. Godtfredsen, H:S Bispebjerg Hospital, Klinik I (Ifæl), DK-2400 København NV. E-mail: duegodt@dadlnet.dk

Antaget: 7. december 2005
Interessekonflikter: Ingen angivet

Taksigelser: Forfatterne vil gerne takke styregruppen for HCPB for tilladelse til at anvende data.

This article is based on a study first reported in the JAMA 2005;294:1505-10.

Litteratur

1. Hughes JR. Reduced smoking: an introduction and review of the evidence. *Addiction* 2000;95:S3-S19.
2. Lubin JH, Blot WJ, Berrino F et al. Modifying risk of developing lung cancer by changing habits of cigarette smoking. *BMJ* 1984;288:1953-6.
3. Hecht SS, Murphy SE, Carmella SG et al. Effects of reduced cigarette smoking on the uptake of a tobacco-specific lung carcinogen. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:107-15.
4. Godtfredsen NS, Vestbo J, Osler M et al. Risk of hospital admission for COPD following smoking cessation and reduction: a Danish population study. *Thorax* 2002;57:967-72.
5. Godtfredsen NS, Osler M, Vestbo J et al. Smoking reduction, smoking cessation, and incidence of fatal and non-fatal myocardial infarction in Denmark 1976-1998: a pooled cohort study. *J Epidemiol Community Health* 2003;57:412-6.
6. Doll R, Peto R, Boreham J et al. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ* 2004;328:1519.
7. Hurt RD, Croghan GA, Wolter TD et al. Does smoking reduction result in reduction of biomarkers associated with harm? *Nicotine Tob Res* 2000;2:327-36.
8. Godtfredsen NS, Holst C, Prescott E et al. Smoking reduction, smoking cessation, and mortality: a 16-year follow-up of 19,732 men and women from The Copenhagen Centre for Prospective Population Studies. *Am J Epidemiol* 2002;156:994-1001.
9. Pisinger C, Vestbo J, Borch-Johnsen K et al. Smoking reduction intervention in a large population-based study. The Inter99study. *Prev Med* 2005;40:112-8.

Prognostisk værdi af N-terminal pro B-type natriuretisk peptid hos patienter med stabil iskæmisk hjertesygdom – sekundærpublikation

Læge Charlotte B. Kragelund, læge Bjørn Aaris Grønning, overlæge Lars Køber, klinikchef Per Rossen Hildebrandt & klinikchef Rolf Steffensen

H:S Frederiksberg Hospital,
Kardiologisk-endokrinologisk Klinik E,
H:S Rigshospitalet, Kardiologisk Afdeling B, Hjertecentret, og
Hillerød Sygehus, Kardiologisk Klinik

Resume

Vi undersøgte relationen mellem N-terminal pro B-type natriuretisk peptid (NT-proBNP) og risikoen for død i en population af 1.034 patienter, der havde stabil iskæmisk hjertesygdom og var henvist til Rigshospitalet med henblik på elektiv koronararteriografi. I opfølgingsperioden døde 288 patienter. Risikoen for død var betydeligt øget med stigende værdier af NT-proBNP (*hazard ratio* for fjerde kvartil vs. første kvartil var 2,4 (95% konfidensinterval: 1,5-4)). Denne øgede risiko var uafhængig af konventionelle

kardiovaskulære risikofaktorer og venstre ventrikel systolisk dysfunktion.

B-type natriuretisk peptid (BNP) er et peptidhormon, der fortrinsvis udskilles fra ventriklernes myokardium ved øget belastning. Det syntetiseres som et inaktivt prohormon (proBNP), der deles i det aktive hormon BNP og den inaktive N-terminale del (NT-proBNP). BNP virker blandt andet vasodilaterende, diuretisk, natriuretisk og hæmmende på renin-angiotensin-aldosteron-systemet [1]. Imidlertid kan også kardial iskæmi være en betydende faktor for stimulation af syntesen af BNP og NT-proBNP [2]. BNP og NT-proBNP er nu begge veletablerede markører, der anvendes i den kliniske udredning af hjertesvigt, og begge er stærke prognostiske markører hos patienter med hjertesvigt og hos patienter med

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

Tabel 1. Karakteristika ved indgangen i studiet i henhold til kvartiler af N-terminal pro B-type natriuretisk peptid (NT-proBNP). Copyright 2005 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Translated with permission 2005.

	Kvartiler af NT-proBNP (pg/ml)				p-værdi
	1. (5-63)	2. (64-169)	3. (170-455)	4. (456-13.889)	
Antal patienter	258	259	259	258	
Alder, år (spændvidde) ^a	54 (48-60)	58 (52-63)	59 (53-68)	64 (57-69)	< 0,001
Mandligt køn, %	72	70	74	75	0,51
Familier disposition til IHS, %	40	37	38	24	< 0,001
<i>Tidligere sygdomme, %</i>					
Mistanke om hjertesvigt	57	56	61	67	0,08
NYHA 1	22	19	20	12	
NYHA 2	59	58	61	58	
NYHA 3	16	19	17	26	
NYHA 4	4	4	3	3	
Hypertension	26	32	29	36	0,10
Diabetes	16	18	16	26	0,01
Tidligere myokardieinfarkt	33	49	61	70	< 0,001
Perifer vaskulær sygdom	9	14	13	16	0,26
Cerebrovaskulær sygdom	3	8	5	6	0,13
Hyperkolesterolemie	38	48	37	26	< 0,001
Angina pectoris	93	94	87	85	0,001
CCS 1	27	28	20	12	
CCS 2	47	42	40	44	
CCS 3	21	26	36	38	
CCS 4	5	4	4	6	
Positiv arbejdstest	15	16	17	16	0,25
Positiv myokardieskintigrafi	3	2	2	2	0,36
Tidligere PTCA	2	2	1	1	0,47
Tidligere CABG	3	9	7	5	0,052
Lav fedt/kolesteroldiæt	53	58	47	44	0,02
Regelmæssig motion	38	41	39	35	0,60
Tobaksrygning	42	41	39	37	0,44
<i>Arteriografifund, %</i>					
Ingen koronarsygdom	31	19	14	16	< 0,001
1- <i>kar-sygdom</i>	28	21	13	18	
2- <i>kar-sygdom</i>	19	24	23	19	
3- <i>kar-sygdom</i>	15	26	40	36	
Venstre hovedstammestenoze	7	10	10	11	
<i>LVEF, %</i>					
> 60	80	61	34	25	< 0,001
45-60	18	29	42	27	
30-45	2	9	22	34	
< 30	0	0,4	2	14	
<i>Body mass index, kg/m^{2a}</i>	26 (24-28)	26 (24-29)	26 (24-28)	25 (23-28)	0,001
<i>LVEDP^b, mmHg^a</i>	14 (10-18)	15 (12-17)	16 (13-19)	18 (15-24)	< 0,001
<i>Kreatinin-clearance, ml/min^a</i>	85 (69-102)	78 (65-92)	74 (60-90)	65 (52-78)	< 0,001

a) Median og interkvartil interval, b) LVEDP: venstre ventrikels slut-diastoliske tryk (n = 288).

IHS: iskæmisk hjertesygdom. Mistanke om hjertesvigt inkluderer patienter med dyspnø og/eller ankelødemer.

NYHA: New York Heart Association-funktionsklasse ved hjertesvigt. CCS: Canadian Cardiovascular Society-funktionsklasse ved angina pectoris. PTCA: *Percutaneous transluminal coronary angioplasty*. CABG: *Coronary artery bypass grafting*.

LVEF: venstre ventrikels udrykningsfraktion.

akut koronar syndrom. Vi undersøgte, om NT-proBNP var relateret til risiko for død hos patienter med stabil iskæmisk hjertesygdom, og hvorvidt denne relation var uafhængig af venstre ventrikel dysfunktion og angiografisk verificeret koronarsygdom.

Materiale og metoder

Dette er et prospektivt observationelt studie af den prognostiske værdi af NT-proBNP i en stor konsekutivt udvalgt population af patienter med kronisk iskæmisk hjertesygdom. Patient-

terne havde symptomer eller tegn på iskæmisk hjertesygdom og blev henvist til Rigshospitalet i perioden fra den 1. februar 1991 til den 1. februar 1993 med henblik på elektiv koronararteriografi. I alt 1.034 patienter med enten angina pectoris og/eller en positiv arbejdstest og/eller en positiv myokardieskintigrafi og tilgængelige værdier af NT-proBNP blev inkluderet i studiet. Ved indgangen i studiet fik alle patienter udført en koronararteriografi og ventrikulografi med registrering af klinisk signifikante koronarstenoser og beregning af venstre ventrikels udrykningsfraktion (LVEF). Tidligere kardiovasku-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

lær sygdom, hjertesvigt, diabetes og rygning blev registreret. Umiddelbart forud for arteriografien blev der taget blodprøver med patienten fastende med henblik på måling af fasteplasmaglukose, lipider og kreatinin. NT-proBNP blev målt ved hjælp af en kommercielt tilgængelig immunoassay (Elec-sys proBNP, Roche Diagnostics). Kreatinin-clearance er beregnet ved hjælp af Cockcroft and Gault-ligningen korrigeret for køn [3]. Alle patienter blev fulgt op den 1. august 2001 med registrering af død ved hjælp af en elektronisk søgning i Det Centrale Personregister. Undersøgelsen er godkendt af den Videnskabetiske Komité for Københavns Amt (KA 93-125). Alle patienter afgav informeret samtykke forud for deltagelse i undersøgelsen.

Dataanalyser

Forskelle i karakteristika ved indgangen i studiet i henhold til kvartiler af NT-proBNP blev analyseret ved hjælp af χ^2 -test for diskrete variable og Wilcoxon- eller Kruskal-Wallis-test for kontinuerte variable. Sammenhængen mellem NT-proBNP og død blev undersøgt ved hjælp af Cox' regressionsanalyse. Vi brugte SAS version 8.2 til alle statistiske analyser.

Resultater

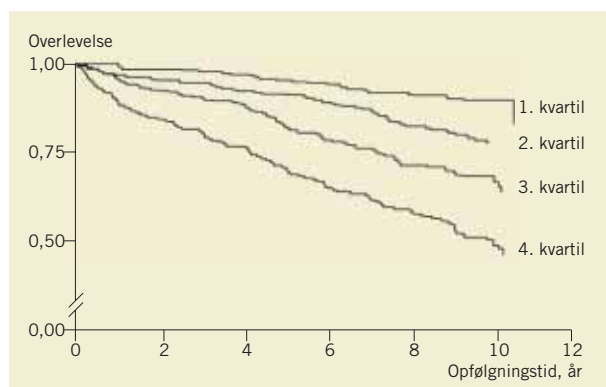
Karakteristika ved indgangen i studiet

Karakteristika for patienterne ved indgangen i studiet inddelt i kvartiler af NT-proBNP kan ses i **Tabel 1**. NT-proBNP var generelt forhøjet med medianværdi på 169 ng/l (interkvartilinterval 63-456). Med stigende NT-proBNP-værdier var patienterne ældre, havde i højere grad haft tidligere myokardieinfarkt og havde højere prævalens af 3-år-sygdom og hovedstammestnose vurderet ved koronararteriografi. Patienter med NT-proBNP-værdier i øverste kvartil havde mere diabetes end patienter med NT-proBNP-værdier i laveste kvartil. LVEF, *body mass index* (BMI) og kreatinin-clearance var lavere med stigende NT-proBNP-værdier.

NT-proBNP og mortalitet

Efter en median opfølgningstid på 9,2 år var 288 (28%) patienter døde. Den mediane værdi af NT-proBNP var lavere blandt de patienter, der overlevede, end blandt dem, som var døde (120 ng/l vs. 386 ng/l, $p < 0,0001$). Kaplan-Meier-estimer for overlevelse i kvartiler af NT-proBNP er vist i **Figur 1**.

I en multivariabel Cox' regressionsanalyse, kontrolleret for potentielle konfunderinger, var NT-proBNP en uafhængig prædiktør for død. Patienter med NT-proBNP-værdier i anden kvartil havde en *hazard ratio* (HR) på 1,5 (95% konfidensinterval (KI): 0,94-2,6; $p = 0,09$), patienter med NT-proBNP værdier i tredje kvartil havde en HR på 1,9 (95% KI: 1,2-3,0; $p = 0,007$), og patienter med NT-proBNP værdier i fjerde kvartil havde en HR på 2,4 (95% KI: 1,5-4,0; $p < 0,0001$) i forhold til patienter med NT-proBNP-værdier i første kvartil. NT-proBNP bidrog med yderligere prognostisk information ud over alder, køn, familiær forekomst af iskæmisk hjertesyg-



Figur 1. Overlevelse i henhold til kvartiler af N-terminal pro B-type natriuretisk peptid (NT-proBNP). 1. kvartil: NT-proBNP < 64 pg/ml; 2. kvartil: NT-proBNP 64-169 pg/ml; 3. kvartil: NT-proBNP: 170-455 pg/ml; 4. kvartil: NT-proBNP>455 pg/ml. Log rank test $p < 0,0001$. Copyright 2005 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Translated with permission 2005.

dom, tidligere eller nyligt myokardieinfarkt, angina pectoris, Canadian Cardiovascular Society (CCS)-klasse, hypertension, diabetes, mistanke om hjertesvigt, tidligere revaskularisering, rygning, resultat af arbejdstest, BMI, kreatinin-clearance, plasmalipider, LVEF, venstre ventrikel slut-diastolisk tryk og graden af angiografisk koronarsygdom.

Yderligere undersøgelser af patienter med LVEF henholdsvis over og under 60% viste de samme resultater.

Diskussion

Resultaterne af dette studie viser, at NT-proBNP målt umiddelbart forud for koronararteriografi hos patienter med stabil iskæmisk hjertesygdom er øget og bidrager med betydelig prognostisk information om totalmortalitet. Dette er uafhængigt af invasive målinger af LVEF og graden af aterosklerose vurderet ved koronararteriografi.

Disse resultater bidrager ud over den aktuelle viden om den prognostiske værdi af NT-proBNP hos patienter i baggrundspopulationen, patienter med akut koronart syndrom og patienter med hjertesvigt nu også til at inkludere den store population af patienter med stabil iskæmisk hjertesygdom.

Vores resultater understøtter tidligere resultater, der viser, at koncentrationen af NT-proBNP er øget hos patienter med koronar hjertesygdom [4, 5]. Imidlertid brugte vi modsat tidligere studier angiografisk verificeret koronarsygdom til diagnosticering af prævalent koronar hjertesygdom. Vi fandt, at NT-proBNP var positivt korreleret til graden af koronar aterosklerose vurderet ved koronararteriografi, uafhængigt af LVEF. I tidligere studier har man påvist, at iskæmi per se hellere end iskæmiinducerede ændringer i venstre ventrikels vægtension stimulerer syntesen af BNP, men de involverede mekanismer er endnu ukendte [6]. Patienter med stabil iskæmisk hjertesygdom er karakteriseret ved at have intermitterende episoder af myokardial iskæmi. Akut myokardieinfarkt er associeret med aktivering af det neurohormonale system,

VIDENSKAB OG PRAKSIS | KASUISTIK

hvilket medfører en stigning i koncentrationen af de natriuretiske peptider [7]. BNP og NT-proBNP har vist sig at være associeret med iskæmi vurderet ved arbejdstest [8] og stiger i forbindelse med forbigående iskæmiske episoder under perkutan transluminal koronar angioplastik (PTCA) [9]. Desuden har man i to studier fundet øget BNP-geneexpression i myokardiet under iskæmi [2, 10], hvilket tyder på, at øgede værdier af BNP/NT-proBNP kan være forårsaget af myokardial iskæmi. Resultaterne af dette studie understøtter denne hypotese yderligere, idet vores resultater var uafhængige af LVEF, venstre ventrikel slut-diastolisk tryk og graden af karsygdom vurderet ved koronararteriografi.

I dette studie blev LVEF bestemt ved ventrikulografi. Imidlertid havde over halvdelen af patienterne haft tidligere myokardieinfarkt og havde derfor risiko for abnorm venstre ventrikel-geometri. Dette kan medføre en risiko for overestimering af LVEF. I tidligere studier har man dog fundet en relativ god overensstemmelse mellem LVEF bestemt ved ekkokardiografi og ventrikulografi. Der er dog stadig en mulighed for, at øgede NT-proBNP-værdier hos patienter med formodet normal LVEF reflekterer venstre ventrikel-remodellering, der kun kan detekteres ved hjælp af for eksempel magnetisk resonansskanning.

Konklusion

NT-proBNP er øget hos patienter med stabil iskæmisk hjertesygdom og er uafhængigt associeret med risikoen for død. Yderligere studier vil vise, om behandlingsstrategier styret af NT-proBNP-værdier vil bidrage til at nedsætte risikoen for sygdom og død hos disse patienter, og om NT-proBNP herfter vil blive inkluderet i den rutinemæssige kliniske risikostificering af disse patienter.

Korrespondance: *Charlotte B. Kragelund*, Kardiologisk-endokrinologisk Klinik E, H:S Frederiksberg Hospital, DK-2000 Frederiksberg.
E-mail: kragelund@dadlnet.dk

Antaget: 7. december 2005

Interessekonflikter: *Per Rossen Hildebrandt* har modtaget consulting- og undervisningsbidrag fra Roche Diagnostics

Taksigelser: *Charlotte Kragelund* har modtaget bevilling fra Hjerteforeningen (stipendie nummer 00-2-10-22011) og fra Apotekerforeningen. Roche Diagnostics har bevilget *assay kits* og målt NT-proBNP.

This article is based on a study first reported in the *New England Journal of Medicine* 2005;352:666-75.

Artiklen bygger på en større litteraturgennemgang. En fuldstændig litteraturliste fremgår af originalpublikationen og kan fås ved henvendelse til forfatterne.

Litteratur

1. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998;339:321-8.
2. Goetze JP, Christoffersen C, Perko M et al. Increased cardiac BNP expression associated with myocardial ischemia. *FASEB J* 2003;17:1105-7.
3. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
4. 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.
5. Jernberg T, Stridsberg M, Venge P et al. N-terminal pro brain natriuretic peptide on admission for early risk stratification of patients with chest pain and no ST-segment elevation. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:437-45.
6. D'Souza SP, Baxter GF. B Type natriuretic peptide: a good omen in myocardial ischaemia? *Heart* 2003;89:707-9.
7. Gill D, Seidler T, Troughton RW et al. Vigorous response in plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-BNP) to acute myocardial infarction. *Clin Sci (Lond)* 2004;106:135-9.
8. Bibbins-Domingo K, Ansari M, Schiller NB et al. B-type natriuretic peptide and ischemia in patients with stable coronary disease: data from the Heart and Soul study *Circulation* 2003;108:2987-92.
9. Tateishi J, Masutani M, Ohyanagi M et al. Transient increase in plasma brain (B-type) natriuretic peptide after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Clin Cardiol* 2000;23:776-80.
10. D'Souza SP, Davis M, Baxter GF. Autocrine and paracrine actions of natriuretic peptides in the heart. *Pharmacol Ther* 2004;101:113-29.

D-vitamin-1 α -hydroxylase-mangel som årsag til svær raktitis hos en etårig dreng

Reservelæge Signe Sparre Beck-Nielsen,
1. reservelæge NielsThomas Hertel &
overlæge Bendt Brock-Jacobsen

Odense Universitetshospital, Børneafdelingen

Raktitis er en klinisk tilstand med mangelfuld knoglemineralisering og defekt ossifikation af knoglernes vækstzoner. Hyppigst er den nutritive raktitis, men raktitis pga. medfødte genetiske sygdomme, de arvede former, ses sjældent. Årsagerne hertil er hypofosfatæmisk raktitis med abnormt tab af fosfat, arvede D-vitamin-resistent raktitis, der skyldes manglende

funktion af D-vitamin-receptoren, eller D-vitamin-1 α -hydroxylasemangel med defekt biosyntese af den aktive D-vitamin-metabolit. Sygehistorien er et eksempel på 1 α -hydroxylasemangel og viser behovet for kendskab til raktitis' patofysiologi.

Sygehistorie

En dansk dreng på 15 måneder blev henvist pga. forsinket psykomotorisk udvikling og vigende længdevækst. Barnet var født til terminen med normal fødselsvægt og længde (4.100 g og 56 cm). Barnet var ammet og havde profylaktisk fået D-vitamin. Drengens udvikling var upåfaldende indtil timånedersalderen. Herefter stagnerede den motoriske ud-