

# Natriuretiske hjertepeptider som markører for hjertesykdom

**Bakgrunn.** Et felles trekk ved mange hjertesykdommer er at trykket i hjertets hulrom øker. Dette utsetter muskelcellene for strekkbelastning, hvilket stimulerer frigjøringen av atrialt natriuretisk peptid (ANP) og hjerne (brain)-natriuretisk peptid (BNP). Måling av natriuretiske hjertepeptider og de N-terminale deler av deres propeptider (Nt-proANP, Nt-proBNP) i serum eller plasma kan derfor gi informasjon om hvorvidt hjertesykdom er til stede, om tilstandens alvorlighetsgrad og om behandlingen virker.

**Materiale og metode.** I artikkelen gis på bakgrunn av litteraturnomgang og egne erfaringer en oppdatert oversikt over anvendelsen av hjertepeptider som diagnostiske markører.

**Resultater.** Tilgjengelig informasjon underbygger nytten av måling av natriuretiske hjertepeptider. Best dokumentasjon foreligger for diagnostikk av hjertesvikt og estimering av langtidsprognose. Verdien av gjentatte målinger ved monitorering og eventuelt styring av terapi bør undersøkes nærmere.

**Fortolkning.** Natriuretiske hjertepeptider kan betraktes som biokjemiske markører for hjertefunksjon. Måling av disse representerer et klinisk fremskritt gjennom bedring av den diagnostiske treffsikkerhet og den prognostiske vurdering. Fortsatt forskning er nødvendig for endelig avklaring av andre kliniske bruksområder.

Det var Adolpho de Bold som oppdaget hjertets endokrine funksjon i 1980 (1). Dette funnet har betydning både for diagnostikk og terapi ved hjertesykdom. Atrialt natriuretisk peptid (ANP) og hjerne (brain)-natriuretisk peptid (BNP) (fig 1) har biologiske virkninger (diurese, vasodilatasjon, renin-angiotensin-hemming, veksthemming av glatt muskel) som ansees som gunstige ved behandling av hypertensjon og hjertesvikt. Medikamenter som utnytter disse mekanismene er under utprøving (2, 3).

Vi kan måle mengden av peptidene eller den N-terminale delen av deres propeptider (Nt-proANP, Nt-proBNP) i sirkulasjonen og bruke dem som diagnostiske markører for hjertesykdom. Ved Rikshospitalet i Oslo

---

**Christian Hall**

*christian.hall@klinmed.uio.no*

Institutt for indremedisinsk forskning

**Oddvar Stokke**

Institutt for klinisk biokjemi

Universitetet i Oslo

Rikshospitalet

0027 Oslo

---

Hall C, Stokke O.

**Cardiac natriuretic peptides as markers for cardiac disease – where do we stand today?**

*Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 2784–6*

**Background.** A common denominator of many cardiac diseases is increased intracardiac pressure and wall stretch. This is accompanied by increased secretion from the heart of cardiac natriuretic peptides ANP and BNP and the N-terminal part of their prohormones (Nt-proANP, Nt-proBNP).

**Material and methods.** Current evidence for the utility of cardiac natriuretic peptide measurements for diagnosis and follow-up of cardiac disease is reviewed.

**Results.** Published literature clearly indicates the usefulness of this kind of testing to the clinician diagnosing heart failure and estimating long-term prognosis. The value of repeated measurements for monitoring and tailoring of cardiac therapy is still under evaluation.

**Interpretation.** Cardiac natriuretic peptides are biochemical markers of cardiac function. Measurement of these peptides seems to be a significant diagnostic advancement. The precise role of this method in everyday clinical practice remains to be fully delineated.

---

kanne vi i 1993 som det første senter i verden tilby måling av Nt-proANP (tidligere kalt proANF) som rutineanalyse (4). Grunnlaget for dette var forskningsresultater fra Johan Sundsfjord og medarbeidere og fra egen gruppe som viste at peptidets plasmakonsentrasjon var relatert til grad av hjertesvikt vurdert klinisk (5) og hemodynamisk (6) og til langtidsprognose (7). Vår erfaring har vært at analysen særlig benyttes i allmennpraksis. En rundspørring blant rekvirentene har vist at prøven brukes både til primærdiagnostikk og til oppfølging av hjertesviktpasienter. Screening av pasienter uten symptomer forekommer i liten grad.

Nytten og bruken av «proANF»-metoden har vært omdiskutert (8, 9). Nå er imidlertid måling av de ulike natriuretiske peptider sammen med elektrokardiografi og røntgen-

undersøkelse anbefalt som innledende test i de europeiske retningslinjene for utredning av pasienter med mulig hjertesvikt (10). Samtidig er analysesett tilpasset moderne immunoassaymaskiner blitt kommersielt tilgjengelig. Trolig vil flere laboratorier etter hvert tilby analyse av natriuretiske peptider. På denne bakgrunn vil vi gi en oppdatert oversikt over metodens viktigste bruksområder. Vi vil diskutere hvilket peptid som skal måles og nevne noen feilkilder i tolkingen av analysesvar. Vi vil også diskutere peptidmålingene i relasjon til andre diagnostiske hjelpemidler ved spørsmål om hjertesykdom.

## Bruksområder

### Diagnose av hjertesvikt

Hjertesvikt er et klinisk syndrom som defineres ulikt i ulike sammenhenger. I henhold til kravene fra European Society of Cardiology skal det i tillegg til symptomer (slapphet, ødemer, dyspné) foreligge objektive tegn på nedsatt pumpefunksjon (10). Standardmetoden for påvisning av hjertesvikt er ekkokardiografi med visualisering av hjertets strukturer og evaluering av systolisk (venstre ventrikkels ejectivesfraksjon) og diastolisk (E-bølge til A-bølge-ratio mv.) funksjon. Felles for begge typer funksjonsforstyrrelse er økt kardialt veggstrekk og økte mengder natriuretiske peptider i plasma. I allmennpraksis er diagnose av hjertesvikt på klinisk grunnlag alene beheftet med en stor andel falskt positive diagnoser. Dette gjelder særlig hos kvinner. Bruk av peptidmålinger er vist å være nyttig gjennom reduksjon av andelen falskt positive diagnoser (11). Spesifisitets- og sensitivitetsdata varierer mellom ulike studier, avhengig av valgte beslutningsgrenser, hvilke populasjoner som er studert og hvilken diagnostiske gullstandard som er valgt. Det synes imidlertid å være enighet om at lave peptidverdier, særlig hos ubehandlede pasienter, taler sterkt imot diagnosen hjertesvikt. Påviser man derimot økte peptidkonsentrasjoner, bør dette føre til videre utredning for å finne årsaken.

Det antas at opptil halvparten av alle pasienter med systolisk dysfunksjon er symptomfrie og at disse personene kan ha nytte av sviktbehandling. Dette har gitt opphav til forslag om screening av risikogrupper ved hjelp av peptidmålinger. Nyten av dette er ikke tilstrekkelig dokumentert.

### Estimering av prognosen

På bakgrunn av hjertesviktens progredierende natur og peptidenes direkte relasjon til

grad av funksjonsnedsettelse er det forståelig at mengden peptid er relatert til langtidsprognosen når det gjelder både morbiditet og mortalitet. Serum-peptidkonsentrasjonen har vist seg å være blant de aller kraftigste prognostiske indikatorer ved etablert hjertesvikt, ved akutt koronarsyndrom, og generelt hos pasienter innlagt i sykehus, hos eldre og i populasjoner fra allmennpraksis (7, 12–16). Verdien av slik prognostisk informasjon har imidlertid vært gjenstand for diskusjon fordi man ikke har gjennomført randomiserte studier for å måle nytten.

### Monitorering av terapieffekter

Medikamenter som påvirker hjertets veggstrekk vil også influere på konsentrasjonen av natriuretiske peptider i plasma. Slyngediuretika, aldosteronantagonister og i noe mindre grad angiotensin-konverterasehemmere og angiotensin II-antagonister vil alle redusere peptidverdiene (17–20). Når det gjelder beta-blokkere, er situasjonen uavklart, men sannsynlig fører disse medikamentene til en forbigående stigning, etterfulgt av reduksjon (21). En konsekvens av de medikamentelle effekter er at normale peptidverdier ikke nødvendigvis betyr at hjertet er friskt hvis pasienten bruker den nevnte type medikamenter. På den annen side kan gjentatte målinger tenkes brukt som hjelpemiddel for å monitorere behandlingens effekt på hjertet. Det har lenge vært spekulert på om man hos den enkelte pasient kan skreddersy doser etter peptidnivå og derigjennom bedre prognosen. En nylig publisert pilotstudie fra New Zealand tyder på at dette faktisk er mulig (22).

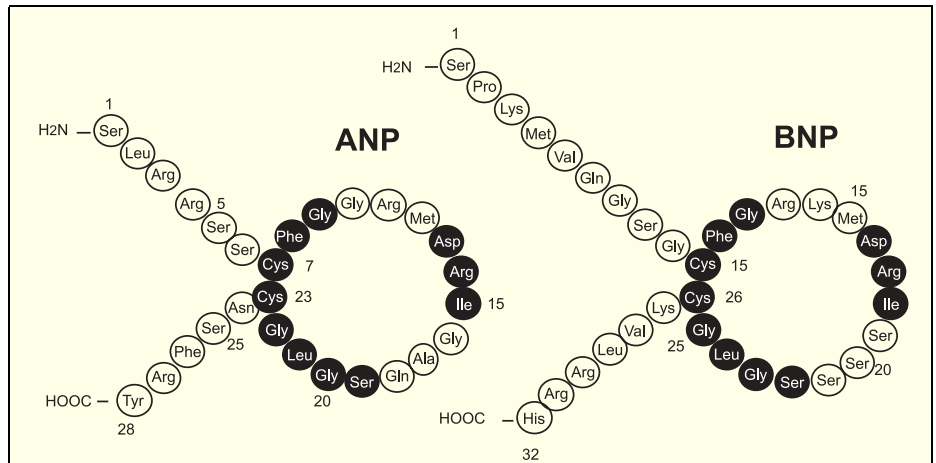
Gjentatte peptidmålinger kan kanskje også være nyttig i diagnostisk sammenheng. Hos pasienter med kronisk hjertesykdom som opplever forverring av symptomene kan sammenlikning av aktuell peptidverdi med tidligere målt verdi være til hjelp i vurderingen av årsaken til dette.

### Hvilket peptid skal vi måle?

De natriuretiske peptider syntetiseres og lagres i hjertets myocytter som prohormoner, proANP og proBNP. Etter frigjøring fra myocytene gjenfinnes de i plasma som aktivt hormon, ANP og BNP, og som de resterende deler av prohormonene, Nt-proANP og Nt-proBNP. Data tyder på at proBNP også sirkulerer som intakt prohormon (fig 2).

Hvilket av disse peptidene skal vi måle? For peptider av type A gjelder at Nt-proANP viser klart bedre egenskaper som markør enn ANP, sannsynligvis grunnet lengre halveringstid og bedre in vitro-stabilitet. For peptider av type B er situasjonen ikke like avklart. Riktignok synes Nt-proBNP å ha noe lengre halveringstid og sannsynligvis bedre in vitro-stabilitet. Men i studier hvor de to peptidene markeregenskaper er sammenliknet, er de funnet å være omtrent likeverdige (23).

Skal vi velge et peptid av A- eller B-type?



**Figur 1** De natriuretiske hjertepeptider ANP (28 aminosyrer) og BNP (32 aminosyrer) danner begge ringstruktur med disulfidbro. Identisk aminosyresekvens markert svart

I studier hvor de to er satt opp mot hverandre med henblikk på diagnose og prognose, har peptider av B-typen hatt tendens til å komme sterkest ut. Dette kan ha sammenheng med at mens ANP/Nt-proANP produseres i hjertets atrier, blir BNP/Nt-proBNP produsert både i atrier og ventrikler (24, 25) (ikke kun i ventrikler, som det ofte hevdes). Peptider av B-typen kan dermed sies å være mer direkte knyttet til det som skjer i venstre ventrikel, mens peptider av A-typen reflekterer dette indirekte. En annen konsekvens av at de to peptidtypers produksjon er ulikt fordelt i hjertet, er at man i enkelte situasjoner kanskje kan ha nytte av kombinerte målinger av peptider av både A- og B-type (26).

### Tolking av analysesvar

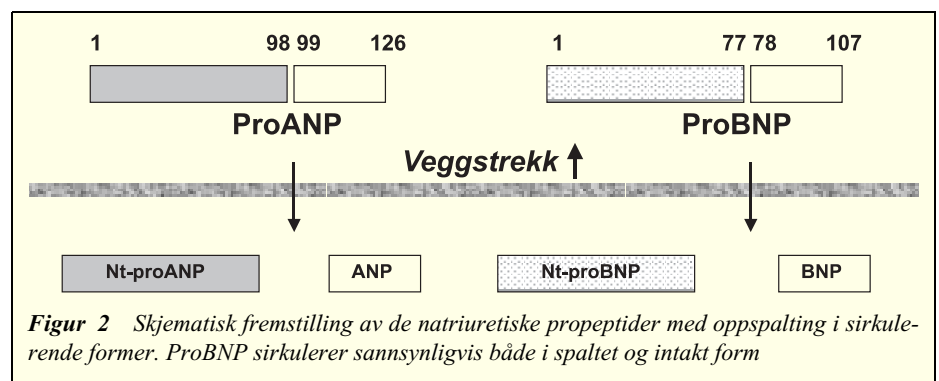
Hjertets sekresjon synes å være den dominerende faktor for peptidenes plasmakonsentrasjon. Forandringer i omsetning påvirker også plasmakonsentrasjonen, og ved nyresvikt er dette en feilkilde som man må ta hensyn til. Det har vist seg å være vanskelig å definere den kvantitative sammenhengen mellom nyrefunksjon og peptidnivå, men en studie av hjertefriske barn viste at glomerulær filtrasjonsrate måtte under 50 ml/kg/1,73 m<sup>2</sup> før Nt-proANP begynte å stige (27). Multivariate analyser hos voksne indikerer

at nyrefunksjonen må være markert redusert for dette må tas i betraktning ved tolking av svar.

Veggstrekk er som nevnt den dominerende styrende faktor når det gjelder hjertets peptidsekresjon. Som konsekvens vil ikke bare myokardsvikt, men også andre mekanismer for strekkøkning som klaffefeil, arytmier (f.eks. atrieflimmer) og hypervolemi forårsake økning. Påvisning av peptidøkning bør derfor følges opp av videre diagnostisk arbeid for å fastlegge årsaken, med tanke på mulig kasusal behandling. Erfaring har vist at man ved moderat peptidøkning ikke alltid lykkes i å påvise noen kardial årsak. Dette kan ha sammenheng med at peptidene (særlig B-typen) synes å være sensitive indikatorer på strekkøkning. Funnet av ekstrakardiale kilder for peptidproduksjon forekommer sjelden, men er beskrevet ved forhøyet intrakranielt trykk (28) og ved neoplasme (29).

### Natriuretiske peptider og andre diagnostiske metoder

Kan måling av natriuretiske peptider gjøre andre diagnostiske metoder overflødige? Svaret på dette er utvilsomt nei. En klinisk-kjemisk parameter kan ikke erstatte visualisering av hjertet ved ekkokardiografi eller



**Figur 2** Skjematisert fremstilling av de natriuretiske propeptider med oppspalting i sirkulerende former. ProBNP sirkulerer sannsynligvis både i spaltet og intakt form

den vurdering av arbeidskapasitet som en test på tredemølle eller sykkel gir. Peptidmålinger gir imidlertid en ny og hittil ubenyttet vei til informasjon om hjertets funksjon som først og fremst er karakterisert ved enkelhet, potensielt høy tilgjengelighet, objektivitet og moderate kostnader. I en situasjon hvor ekkokardiografisk undersøkelse ikke er allment tilgjengelig, som f.eks. i allmennpraksis, vil peptidmålinger utvilsomt bedre den diagnostiske treffsikkerhet utover den som oppnås ved klinisk undersøkelse alene. Peptidnivåmålinger viser ikke perfekt samsvar med de gjeldende ekkokardiografiske gullstandarder innen kardiologien. Nettopp derfor representerer de en kilde til ny informasjon, de tjener ikke som erstatning for gjeldende metodikk. Dette ser vi illustrert i vurderingen av prognose, hvor peptidmåling synes å være ekkokardiografiundersøkelse overlegen.

I begynnelsen ble Nt-proANP-målinger møtt med både skepsis og entusiasme. Skepsisen synes nå å avta med den økende tilgang til dokumentasjon av nytten (30). Etter hvert som bruken av peptidmålinger øker, vil deres plass i den diagnostiske meny bli enda klarere definert. Både kliniske kjemikere, kardiologer og allmennpraktikere bør delta i denne prosessen.

Christian Hall har to patenter vedrørende måling av natriuretiske hjertepeptider. Patentene eies av Medinnova SF.

#### Litteratur

1. de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci* 1981; 28: 89–94.
2. Rouleau JL, Pfeffer MA, Stewart DJ, Isaac D, Sestier F, Kerut EK et al. Comparison of vasopeptidase inhibitor, omapatrilat, and lisinopril on exercise tolerance and morbidity in patients with heart failure: IMPRESS randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 615–20.
3. Colucci WS, Elkayam U, Horton DP, Abraham WT, Bourge RC, Johnson AD et al. Intravenous Nesiritide, a natriuretic peptide, in the treatment of decompensated congestive heart failure. *N Engl J Med* 2000; 343: 246–53.
4. Hall C. Atrial natriuretisk peptid. En oversikt. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1988; 108: 225–6.
5. Sundsfjord JA, Thibault G, Laroche P, Cantin M. Identification and plasma concentration of the N terminal fragment of proatrial natriuretic factor in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 605–10.
6. Mathisen P, Hall C, Simonsen S. A comparative study of atrial peptides ANF(1–98) and ANF(99–126) as diagnostic markers of atrial distension in patients with cardiac disease. *Scand J Clin Lab Invest* 1993; 53: 41–9.
7. Hall C, Rouleau JL, Moye L, de Champlain J, Bichet D, Klein M et al. N-terminal proatrial natriuretic factor – an important and independent predictor of long term prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1994; 89: 1934–42.
8. Smiseth OA. Kan hjertesvikt diagnostiseres ved hormonprøve? *Tidsskr Nor Lægeforen* 1996; 116: 1560–1.
9. Omland T, Aakvaag A, Vik-Mo H. Kardiale natriuretiske peptider som markør for venstre ventrikkeldysfunksjon. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1997; 117: 943–8.

10. Task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001; 22: 1527–60.
11. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Poole-Wilson PA et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 1997; 350: 1349–53.
12. Hall C, Kjekshus J, Eneroth P, Snapinn S. The plasma concentration of N-terminal proatrial natriuretic factor ANF(1–98) is related to prognosis in severe heart failure. *Clin Cardiol* 1994; 17: 191–5.
13. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001; 345: 1014–21.
14. Kirk V, Bay M, Hassager C, Nielsen H, Parnar J, Herzog T et al. Plasma level of N-terminal-proBrain natriuretic peptide predicts 1 year mortality. *Eur J Heart Failure* 2000; 2 (suppl 2): 62–3.
15. Wallen T, Landahl S, Hedner T, Hall C, Saito Y, Nakao K. Atrial natriuretic peptides predict mortality in the elderly. *J Intern Med* 1997; 241: 269–75.
16. McDonagh TA, Cunningham AD, Morrison CE, McMurray JV, Ford I, Morton JJ et al. Left ventricular dysfunction, natriuretic peptides, and mortality in an urban population. *Heart* 2001; 86: 21–6.
17. Anderson J, Woodruff PWR, Bloom SR. The effect of treatment of congestive heart failure on plasma atrial natriuretic peptide concentration: a longitudinal study. *Br Heart J* 1988; 59: 207–11.
18. Effectiveness of spironolactone added to an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a loop diuretic for severe chronic congestive heart failure (the Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES)). *Am J Cardiol* 1996; 78: 902–7.
19. Swedberg K, Eneroth P, Kjekshus J, Wilhelmssen L. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. Consensus Trial Study Group. *Circulation* 1990; 82: 1730–6.
20. Klinge R, Polis A, Dickstein K, Hall C. Effects of angiotensin II receptor blockage on N-terminal proatrial natriuretic factor plasma levels in chronic heart failure. *J Card Fail* 1997; 3: 75–81.
21. Goldstein S, Kennedy HL, Hall C, Anderson JL, Gheorghide M, Gottlieb S et al. Metoprolol CR/XL in patients with heart failure: a pilot study examining the tolerability, safety, and effect on left ventricular ejection fraction. *Am Heart J* 1999; 138: 1158–65.
22. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000; 355: 1126–30.
23. Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Frampton C, Espiner EA, Turner JG 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.
24. Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, Suga S, Saito Y, Ogawa Y et al. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *J Clin Invest* 1991; 87: 1402–12.
25. Hystad ME, Geiran OR, Attramadal H, Spurkland A, Vege A, Simonsen S et al. Regional cardiac expression and concentration of natriuretic peptides in patients with severe chronic heart failure. *Acta Physiol Scand* 2001; 171: 395–403.
26. Qi W, Mathisen P, Kjekshus J, Simonsen S,

Bjørnerheim R, Endresen K et al. Natriuretic peptides in patients with aortic stenosis. *Am Heart J* 2001; 142: 725–32.

27. Holmstrom H, Hall C, Stokke O, Thaulow E. Plasma levels of N-terminal proatrial natriuretic peptide in children are dependent on renal function and age. *Scand J Clin Lab Invest* 2000; 60: 149–59.
28. Berendes E, Walter M, Cullen P, Prien T, Van Aken H, Horsthemke J et al. Secretion of brain natriuretic peptide in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet* 1997; 349: 245–9.
29. Johnson BE, Damodaran A, Rushin J, Gross A, Le PT, Chen HC et al. Ectopic production and processing of atrial natriuretic peptide in a small cell lung carcinoma cell line and tumor from a patient with hyponatremia. *Cancer* 1997; 79: 35–44.
30. Struthers AD. N-terminal proBNP – the most cost effective way to identify post myocardial infarction left ventricular dysfunction? *Eur Heart J* 2000; 21: 1490–2.

○