

Artikelen

N-terminaal pro-‘Brain Natriuretic Peptide’ (NT-proBNP) als vroege diagnostische parameter voor het uitsluiten van hartfalen

R.H. TRIEPELS¹, S. BUSSCHER¹, M. van der MEER-TINNEMEIER², P.H. van der BURGH² en I. VERMES¹

Ondanks de bestaande vroegdiagnostiek bij hartfalen is er nog steeds grote behoefte aan een accurate biochemische parameter voor hartfalen. ProBNP, het prohormoon van BNP, wordt na stimulatie van de cardiomyocyten, door myocardiale rek, proteolytisch gesplitst in het N-terminaal proBNP (NT-proBNP) en de actieve component BNP. Diverse studies hebben reeds aangetoond dat verhoogde concentraties NT-proBNP alsook BNP in plasma voorkomen bij patiënten met hartfalen. In dit onderzoek is gekeken naar de meerwaarde van de plasmaconcentratie NT-proBNP bij het stellen van de diagnose hartfalen. Met behulp van een elektrochemiluminescentie-immunoassay is de concentratie NT-proBNP bepaald bij 202 patiënten, die zich met specifieke of aspecifieke hartklachten presenteerde op de EHH/CCU-afdeling van Medisch Spectrum Twente. Conform het hier beschreven onderzoek leidt introductie van de NT-proBNP-bepaling ertoe dat hartfalen met een hoge voorspellende waarde kan worden uitgesloten bij deze patiëntenpopulatie. Een adequate doorverwijzing en mogelijk betere en snellere diagnose is het gevolg. Ziekenhuisbreed zal dit gepaard gaan met een reële reductie van de kosten.

Hartfalen

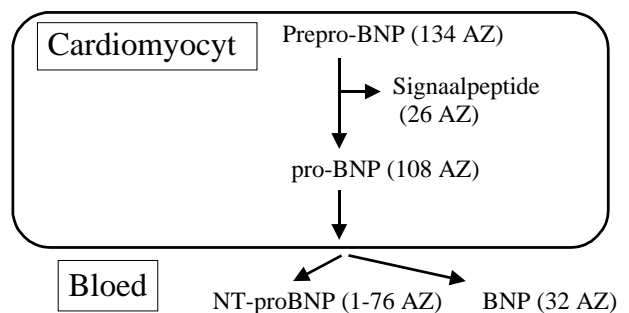
Hartfalen wordt gekenmerkt door dysfunctie van het hart die leidt tot een inadequate pompfunctie. Klinische symptomen bij hartfalen zoals dyspnoea, oedeemvorming en vermoeidheid worden ook regelmatig gezien bij andere aandoeningen zoals longaandoeningen en veneuze insufficiëntie, hetgeen het eenduidig stellen van de diagnose hartfalen bemoeilijkt. Bijbehorende anamnese en aanvullend onderzoek zijn belangrijk. Ondanks de reeds bestaande vroegdiagnostiek bij hartfalen is er nog steeds grote behoefte aan een accurate biochemische parameter voor hartfalen. Een mogelijk antwoord op de vraag of deze biochemische marker bestaat, ligt verscholen in de mechanismen die het lichaam kent om hartfalen te compen-

seren. Zo leidt een verminderde pompfunctie van het hart tot daling van de glomerulaire filtratiesnelheid in de nier. Hierdoor wordt het renine-angiotensine-aldosteron-systeem (RAAS) geactiveerd, dat resulteert in de secretie van aldosteron uit de bijnierschors. Aldosteron activeert de natriumretentie en de hiermee gepaard gaande waterretentie in de nier. Het toegenomen bloedvolume zal het hartminutenvolume doen stijgen en compenseert zodoende de pompfunctie van het hart.

Het hart (auto)reguleert de RAAS-activatie door de uitscheiding van RAAS-antagonistische natriuretische eiwitten, met name ‘brain’ (of B-type) natriuretisch peptide (BNP) (1). De aanwezigheid van BNP in de circulatie duidt dus op cardiale autoregulatie van de door hartfalen geïnduceerde waterretentie.

BNP als marker voor hartfalen

BNP wordt als pre-prohormoon gesynthetiseerd in cardiomyocyten en bestaat uit 134 aminozuren (zie figuur 1). ProBNP, de 108 aminozuren tellende voorloper van BNP, ontstaat na afsplitsing van het signaalpeptide (26 aminozuren) van het pre-prohormoon. Pro-BNP wordt na stimulatie van de cardiomyocyten, geïnduceerd door myocardiale rek (overvulling), proteolytisch gesplitst in het N-terminaal-proBNP (NT-proBNP van 76 aminozuren) en de actieve component BNP (32 aminozuren). Het is vooral nog onduidelijk



Figuur 1. BNP wordt als een 134 aminozuur tellend pre-prohormoon gesynthetiseerd in cardiomyocyten. Pro-BNP wordt na stimulatie van de cardiomyocyten, geïnduceerd door myocardiale rek, proteolytisch gesplitst in het N-terminaal-proBNP en de actieve component BNP. Diverse studies hebben reeds aangetoond dat verhoogde concentraties BNP alsook NT-proBNP in plasma voorkomen bij patiënten met hartfalen. AZ = aminozuren.

Medisch Spectrum Twente, Afdelingen Laboratorium¹ en Cardiologie², Enschede

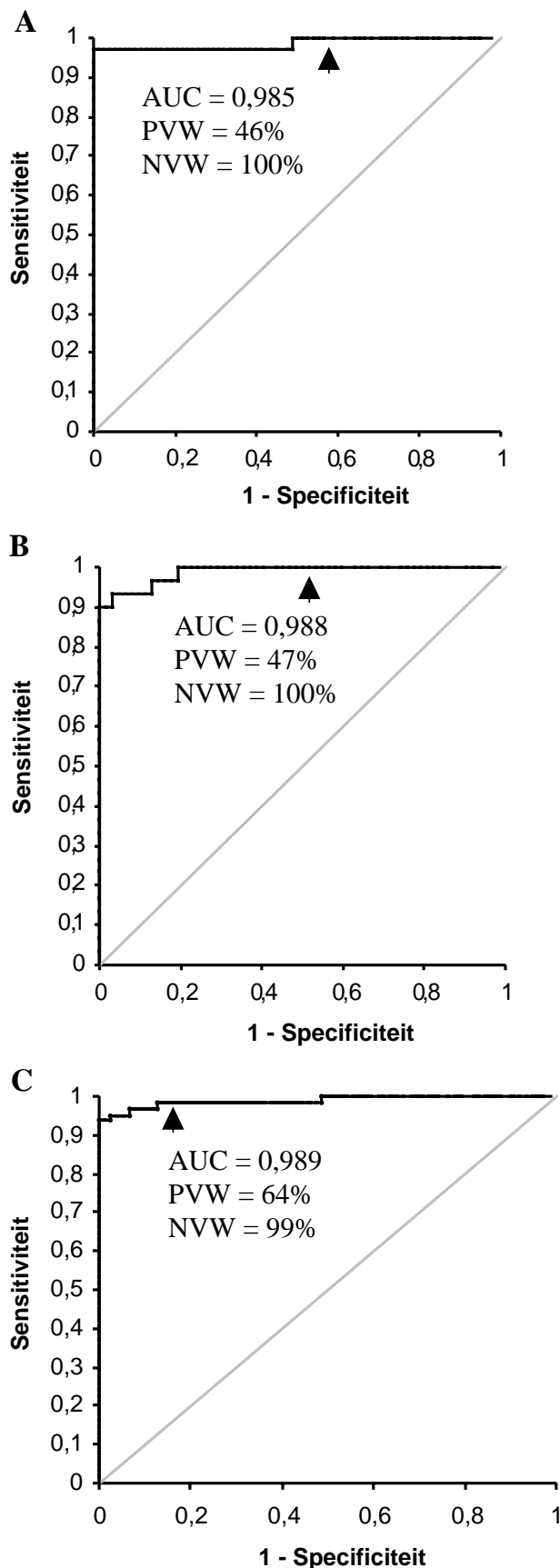
Correspondentie: Prof. Dr. I. Vermes, Medisch Spectrum Twente, Afdeling Laboratorium, Postbus 50.000, 7500 KA Enschede
Email: I.Vermes@wxs.nl

of de laatstgenoemde splitsing tijdens de secretie of later in de circulatie plaatsvindt. Het uiteindelijk actieve BNP beïnvloedt de elektrolyt- en waterhuishouding door de natriurese, diurese en vasodilatatie te stimuleren. Diverse studies hebben reeds aangetoond dat verhoogde concentraties BNP en NT-proBNP in plasma voorkomen bij patiënten met hartfalen en deze mogelijk een meerwaarde hebben als biochemische parameter bij de vroegdiagnostiek met betrekking tot hartfalen (2, 3). Diagnostisch blijken NT-proBNP en BNP niet van elkaar te verschillen (2, 3). Een eventuele voorkeur voor het meten van NT-proBNP of BNP zal daarom afhankelijk zijn van laboratoriumtechnische voordelen van één van de twee. Van de mogelijke functie van het circulerend NT-proBNP is nog maar weinig bekend. Wel is bekend dat NT-proBNP een groter eiwitmolecuul is dan de C-terminale actieve BNP-component (76 versus 32 aminozuren). Bovendien is de in-vivo-halfwaardetijd van NT-proBNP in plasma langer dan het actieve BNP (60-120 minuten, versus 20 minuten) (4). De concentratie circulerend NT-proBNP is hierdoor hoger dan BNP. Tevens is NT-proBNP in vitro tot 3 dagen stabiel bij kamertemperatuur en wordt de NT-proBNP-concentratie niet beïnvloed door therapie met BNP (Natreacor). Dit laatste maakt het mogelijk om tijdens de therapie met Natreacor de fysiologische respons in een patiënt te volgen via concentraties NT-proBNP (5, 6). Bovengenoemde eigenschappen zouden vanwege laboratoriumtechnische redenen een voorkeur voor de in-vitro-meting van de NT-proBNP-concentratie boven die van BNP kunnen rechtvaardigen. In het hier beschreven onderzoek is de meerwaarde van de bepaling van NT-proBNP bekeken bij het stellen van de diagnose hartfalen in een patiëntenpopulatie afkomstig van Medisch Spectrum Twente te Enschede.

Resultaten

Uit de totale opnamepopulatie van patiënten die zich met specifieke of aspecifieke hartklachten hebben gemeld op de Eerste Hart Hulp/ Coronary Care Unit (EHH/CCU-afdeling) van Medisch Spectrum Twente te Enschede, werd bij 202 opeenvolgende patiënten (110 mannen en 92 vrouwen) de NT-proBNP-concentratie bepaald. De gebruikte NT-proBNP-immunoassay is geoptimaliseerd voor de volledig geautomatiseerde Elecsys-apparatuur (1010 en 2010) en de Modular analytics E170-module. Volgens de testspecificaties behaalt de test een interassay-variatiecoëfficiënt < 5% en een detectielimiet van minder dan 1 pmol/l (Elecsys proBNP, Roche Diagnostics).

De gemeten waarden zijn retrospectief gespiegeld aan de diagnose hartfalen, zoals deze is vastgelegd in het uiteindelijke ontslagbericht van de desbetreffende patiënt. Het uiteindelijke ontslagbericht bevatte minimaal een dataset bestaande uit anamnestiche gegevens (cardiovasculaire voorgeschiedenis, anamnese en validiteit volgens NYHA (New York Heart Association)), resultaten van lichamelijk onderzoek, opname- en ontslag-ECG). Bij patiënten met tekenen van hartfalen zijn tevens de resultaten van röntgenonderzoek van de thorax en de uitslag van het echo-



Figuur 2. Geringe verschillen in NVW rechtvaardigen seksafhankelijke cut-off-waarden. ROC-curve van NT-proBNP-plasmaconcentraties in relatie tot de diagnose hartfalen bij 110 mannen (A) en 92 vrouwen (B) en de totale populatie (C). PVW en NVW zijn berekend met cut-off-waarden zoals weergegeven met de pijltjes.

cardiogram met schatting van de linkerventrikel-ejectiefractie (LVEF) beoordeeld. Op grond van criteria geformuleerd in de meest recente 'richtlijnen chronisch hartfalen' (7, 8, 9), werd door een onafhankelijk deskundige (welke niet op de hoogte was van de gevonden NT-proBNP-waarden) de ontslagdiagnose hartfalen nogmaals bevestigd of verworpen. In figuur 2 zijn de ROC-curven weergegeven waarbij een tweedeling op grond van geslacht wel en niet in acht is genomen. Met inachtneming van de vastgestelde cut-off-waarden van de fabrikant van 11 pmol/l voor mannen en 17 pmol/l voor vrouwen, werd voor beide geslachten een negatieve voorspellende waarde (NVW) van 100% gehaald. Daarbij werden matige positieve voorspellende waarden (PVW) van respectievelijk 46% en 47% bereikt (figuur 2a +b).

Wanneer geen scheiding op geslacht werd gehanteerd, kon voor de totale populatie een cut-off-waarde van 78 pmol/l worden gehandhaafd om een PVW van 64% en een NVW van 99% te behalen (figuur 2c).

Discussie

Uit dit onderzoek is gebleken dat bij de geteste patiënten met een klinische verdenking op hartlijden een lage NT-proBNP-concentratie in plasma de diagnose hartfalen vrijwel uitsluit. Een positieve voorspellende waarde van ongeveer 40-65% is te gering om de NT-proBNP-test te gebruiken als sceneingstest voor het aantonen van hartfalen. De hoge NVW daarentegen, maakt de NT-proBNP-test, onafhankelijk van conventionele hartmarkers, geschikt voor het uitsluiten van hartfalen.

De referentiewaarden voor NT-proBNP zijn sekse- en leeftijdgerelateerd (10, 11). Uit de beschreven studie blijkt dat geslachts- en leeftijdscorrectie niet noodzakelijk zijn voor het bereiken van een hoge NVW (zie figuur 2). Bij één mannelijke patiënt uit deze studie werd NT-proBNP gemeten nadat hij, kort daarvoor, een acuut myocardinfarct in de hal van het ziekenhuis had gekregen. Deze patiënt is nadien ontslagen met de diagnose hartfalen als gevolg van het acuut myocardinfarct. Bij opname werd bij deze patiënt een NT-proBNP-concentratie van 20 pmol/l gemeten, die conform het onderzoeksbeleid retrospectief is gespiegeld aan de diagnose bij ontslag. 20 pmol/l is hiermee de laagst gemeten waarde NT-proBNP bij de diagnose hartfalen in de geteste populatie. Derhalve werd bij een cut-off-waarde van 20 pmol/l een NVW van 100% bereikt.

De eerstvolgende NT-proBNP-waarde waarbij de diagnose hartfalen werd gesteld is gemeten bij een vrouwelijke patiënte en bedroeg 78 pmol/l. Theoretisch konden de door de fabrikant vastgestelde cut-off-waarden voor mannen en vrouwen (respectievelijk 11 pmol/l en 17 pmol/l) worden overschreden tot 78 pmol/l, waarbij evenmin een NVW van 99% werd bereikt. De eerstgenoemde mannelijke patiënt werd met inachtneming van een cut-off-waarde van 78 pmol/l onterecht negatief gescoord. Bij patiënten met dergelijke zeer acute en karakteristieke klinische symptomen kan de uiteindelijke diagnose nauwelijks gemist worden, hetgeen mogelijk pleit voor verhoging van de cut-off-waarde in de geteste patiëntenpopulatie.

Bij een cut-off-waarde van 11 of 17 pmol/l bedroeg het aantal onterecht positief gescoorde patiënten uit de totale populatie respectievelijk 86 en 72. Bij het hanteren van een cut-off-waarde van 78 pmol/l daalde het aantal onterecht positief gescoorde patiënten naar 18. Dit leidde ertoe dat, bij een cut-off-waarde van 78 pmol/l, 122 van de 202 patiënten (60%) terecht negatief werden gescoord. In theorie betekent dit dat 60% van de patiënten die zich met specifieke of aspecifieke cardiale klachten op de EHH/CCU-afdeling van Medisch Spectrum Twente melden, kunnen worden uitgesloten voor verder cardiologisch vervolgonderzoek. Deze patiënten kunnen op grond van hun verdere klinische presentatie efficiënter worden doorverwezen naar andere specialisten binnen het ziekenhuis.

Het gebruik van NT-proBNP, als adequate biochemische testmarker voor het uitsluiten van hartfalen, kan dus leiden tot een efficiënter vervolgonderzoek. Bij patiënten waarbij met grote mate van zekerheid hartfalen kan worden uitgesloten, kan eventueel worden afgezien van verder cardiologisch vervolgonderzoek. Dit zal ongetwijfeld leiden tot snellere diagnoses, maar zal zeker ook een behoorlijk kostenbesparend effect hebben op de hedendaagse en toekomstige gezondheidszorg. Mogelijk wordt hierdoor de hoge prijs (17,50 Euro per test) enigszins gerechtvaardigd. Gezien het feit dat dit onderzoek is uitgevoerd met een patiëntenpopulatie van Medisch Spectrum Twente, kan het resultaat mogelijk geëxtrapoleerd worden naar andere ziekenhuizen in Nederland. Uitbreiding van het aantal testpatiënten en fijnafstemming van de te hanteren cut-off-waarde is statistisch zeker noodzakelijk.

De verklaring van het voorkomen van patiënten die in deze studie als onterecht positief werden gescreend is mogelijk het gevolg van cardiale BNP-afgifte als gevolg van niet-cardiale oorzaken of niet manifest hartfalen. Cardiale BNP- en dus ook NT-proBNP-afgifte worden geïnduceerd door cardiale rek van cardiomyocyten (12). Nierfalen of verhoogde bloeddruk van niet-cardiale oorsprong kan leiden tot cardiale rek en dus het vrijkomen van NT-proBNP en BNP. Overigens kan ook een verlaagde nierreceptorafhankelijke klaring als gevolg van chronisch nierfalen leiden tot verhoogde plasmaconcentratie NT-proBNP (13). Bij chronische dialysepatiënten worden waarden tot 2200 pmol/l gevonden (14). Aanvullend nierfunctieonderzoek, zoals ureum en creatinine, kunnen hierover uitsluitsel geven.

De hier beschreven data, ondersteund door diverse eerdere gepubliceerde studies, impliceren dat NT-proBNP een vrijwel onmisbare biochemische marker is in de vroegdiagnostiek met betrekking tot hartfalen, met name linkerventrikel-dysfunctie (3, 5). NT-proBNP blijkt buiten het uitsluiten van hartfalen ook een adequate prognostische marker te zijn. Zo blijkt de mate van NT-proBNP-concentratieverhoging na een acuut myocardinfarct een goede indicatie te geven met betrekking tot de grootte en prognose van het infarct (15). Verder verhoudt de concentratie NT-proBNP zich evenredig met de mortaliteit, na het vaststellen van de eerste symptomen van hartfalen (16).

Ook blijkt NT-proBNP een waardevolle marker te zijn met betrekking tot het monitoren van de te volgen therapie na hartfalen. Een significante afname van cardiale gebeurtenissen alsmede mortaliteit wordt waargenomen in patiënten waarbij de intensivering van de behandeling wordt bepaald door een afname NT-proBNP, ten opzichte van patiënten die op grond van hun klinische toestand worden behandeld (17). Concluderend zal de NT-proBNP-test eveneens een adequate diagnostische bijdrage kunnen gaan leveren voor (huisarts)patiënten met coronaire klachten, de te volgen therapie en prognose-inschatting.

Literatuur

1. Cuneo RC, Espiner EA, Nicholls MG, Yandle TG, Livesey JH. Effect of physiological levels of atrial natriuretic peptide on hormone secretion: inhibition of angiotensin-induced aldosterone secretion and renin release in normal man. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 765-772.
2. Talwar S, Downie PF, NG LL, Squire IB. Towards a blood test for heart failure: The potential use of circulating natriuretic peptides. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 50: 15-20.
3. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc Ph, Omland T, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 161-167.
4. Mair J, Hammerer-Lercher A, Puschendorf B. The impact of cardiac natriuretic peptide determination on the diagnosis and management of heart failure. *Clin Chem Lab Med* 2001; 39: 571-588.
5. Hunt PJ, Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Doughty RN, Espiner EA. Immunoreactive amino-terminal pro-BNP natriuretic peptide (NT-proBNP): A new marker of cardiac impairment. *Clin Endocrinol* 1997; 47: 287-296.
6. Talwar S, et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and the ECG in assessment of left-ventricular systolic dysfunction in a high risk population. *Eur Heart J* 1999; 20: 1736-1744.
7. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult. *J Am Coll Cardiol* 2002; 38: 2101-2113.
8. Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the management and treatment of chronic heart failure *Eur Heart J* 2001; 22: 1527-1560.
9. Multidisciplinaire richtlijn chronisch hartfalen (uitgave NHS en NVVC 2002) ISBN 90-76906-57.
10. Schulz H, Langvik TA, Lund Sagen E, Smith J, Ahmadi N, Hall C. Radioimmunoassay for N-terminal probrain natriuretic peptide in human plasma. *Scand J Clin Lab Invest* 2001; 61: 33-42.
11. Clerico A, Del Ry S, Maffei S, Prontera C, Emdin M, Giannessi D. The circulating levels of cardiac natriuretic hormones in healthy adults: effects of age and sex. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40: 371-377.
12. Mantymaa P, Vuolteenaho O, Marttila M, Ruskoaho H. Atrial stretch induces rapid increase in brain natriuretic peptide but not in atrial natriuretic peptide gene expression in vitro. *Endocrinology* 1993; 133: 1470-1473.
13. Cataliotti A, Malatino LS, Jougasaki M, Zoccali C, Castellino P, Giaccone G, Bellanuova I, et al. Circulating natriuretic peptide concentrations in patients with end-stage renal disease: role of brain natriuretic peptide as a biomarker for ventricular remodeling. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 1111-1119.
14. Boomsma F, Meiracker AH van den. Atrium natriuretische peptiden en B-type-natriuretische peptiden; van laboratorium naar kliniek. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003; 147: 743-747.
15. Richards AM, Lainchbury JG, Nicholls MG, Troughton RW, Yandle TG. BNP in hormone-guided treatment of heart failure. *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13: 151-155.
16. Jernberg T, Stridsberg M, Venge P, Lindahl B. 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: 437-445.
17. 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: 1126-1130.

Summary

N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) as early diagnostic marker for exclusion of the diagnose heart failure. Triepels RH, Busscher S, Meer-Tinnemeier M van der, Burgh PH van der, Vermes I. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2004; 29: 29-32.

In this study the significance of NT-proBNP concentrations in blood samples of Dutch patients, who were registered with specific or nonspecific symptoms of primary heart failure at the coronary care unit of a Dutch hospital, is investigated in relation to the diagnosis of heart failure. For this purpose blood samples of 202 unselected patients were collected on admission at the coronary unit and, in addition to the standard cardiac markers, serum concentrations of NT-pro-BNP were measured by using an electrochemiluminescence immunoassay. Results were retrospectively evaluated according to the final diagnosis mentioned in the medical dossier of the patients on leaving the hospital.

A positive predictive value of about 50% and a negative predictive value of almost 100% could be attributed to the screening of NT-proBNP in relation to heart failure. Based on the high negative predictive value, it could be concluded that screening of NT-proBNP helps to exclude patients without heart failure in the described patient population This will help to avoid over- and undertreatment, to the benefit of the patient.