Dansk Cardiologisk Selskab

www.cardio.dk

Brain Natriuretic Peptide (BNP) ved hjertesvigt

– et holdningspapir fra Dansk Cardiologisk Selskab

DCS Holdningspapir 2021

Brain Natriuretic Peptide (BNP) ved hjertesvigt

DCS Holdningspapir

Udgivet januar 2021 af:
Dansk Cardiologisk Selskab

Dansk Cardiologisk Selskab
Vognmagergade 7, 3. sal
DK-1120 København K
dcs@cardio.dk

Copyright ©: Dansk Cardiologisk Selskab.

Indholdet af dette holdningspapir må anvendes, herunder kopieres i forsknings, undervisnings, planlægnings- og informationsøjemed. Dette forudsætter, at Dansk Cardiologisk Selskab nævnes som kilde, samt at der ikke i forbindelse med brugen tages afgifter eller gebyrer. Anden mangfoldiggørelse, herunder specielt anvendelse af vejledningens tekst og data i markedsføringsøjemed samt kopiering eller elektronisk mangfoldiggørelse, kræver forudgående skriftlig tilladelse fra selskabet.

Layout: Birger Gregers, Frederiksberg

Brain Natriuretic Peptide (BNP) ved hjertesvigt

Kommissorium

1) Holdning til brugen af BNP/NT-proBNP i danske akutafdelinger, ambulant, almen praksis – herunder grænseværdier, svartider og konsekvens
2) Holdning til BNP/NT-proBNP metode og -kvalitet
3) Holdning til brugen af BNP/NT-proBNP i monitorering, prognose og behandlingsvalg ved kronisk hjertesvigt

Skrivegruppens medlemmer

Dansk Cardiologisk Selskab: *Olav Wendelboe Nielsen* (Bispebjerg og Frederiksberg Hospital)
Dansk Cardiologisk Selskab: *Claus Kjær Pedersen* (Hospitalsenheden Horsens)
Dansk Cardiologisk Selskab: *Peter Godsk Jørgensen* (Rigshospitalet)
Dansk Cardiologisk Selskab: *Steen Hvitfeldt Poulsen* (Aarhus Universitetshospital)
Dansk Selskab for Klinisk Biokemi: *Jens Peter Gøtze* (Rigshospitalet)
Dansk Cardiologisk Selskab: *Brian Bridal Løgstrup* (Aarhus Universitetshospital)

Formandskab og korrespondance

Olav Wendelboe Nielsen
olav.wendelboe.nielsen@regionh.dk

FAKTABOKS 1 – Resume af anbefalinger

De natriuretiske peptider (NP) er stærke plasmamarkører til diagnose og prognose ved hjertesygdom (se afsnit 1.1). Tolkningen af NP-koncentrationen er kompliceret og afhænger af den anvendte metode, komorbiditet og den kliniske situation (2.1). Når disse forhold tilgodeses, er skrivegruppens anbefalinger:

Ved diagnostik af hjertesvigt i almen praksis og akutafdeling (3.1 og 4.1)

- Ekkokardiografi bør gennemføres på alle patienter med stærk klinisk mistanke om hjertesvigt, dvs. når mistanken understøttes af kliniske højrisikomarkører for kardiel dysfunktion. NP-måling er da unødvendig, og sådanne patienter henvises direkte til kardiologisk/ekkokardiografisk undersøgelse uanset NP-koncentrationer.
- Ved mistanke om hjertesvigt, men uden sikre kliniske højrisikomarkører for kardiel dysfunktion, kan NP- måling være nyttig.
  - Normale koncentrationer reducerer sandsynligheden for hjertesvigt og nedsætter /udskyder behov for ekkokardiografi.
  - Svært forhøjede koncentrationer understøtter videre undersøgelse med ekkokardiografi.
  - Let forhøjede koncentrationer må tolkes individuelt, i relation til den kliniske situation, og vil ofte understøtte videre kardiologisk undersøgelse.

Ved kontrol af kroniske hjertesvigtspatienter

- I almen praksis kan NP-måling overvejes hos kroniske patienter med kendt LVEF ≤40%, såfremt patienten har klinisk forværring eller ikke modtager seneste NBV-anbefalede behandling. Forhøjede NP-koncentrationer understøtter at patienten konfereres med kardiolog mhp. om behandlingen kan optimeres (3.2).
- I hjertesvigtsklinikken kan NP-måling overvejes til risikostratificering af optimalt behandlede kroniske hjertesvigtspatienter med LVEF ≤40%, hvis det har klinisk konsekvens at tilbyde mere avanceret hjerteterapi (6.1).

NP anbefales generelt ikke

- Ved helbredsundersøgelser eller screening (3.1).
- Som monitoreringsredskab med gentagne målinger, f.eks. i et optitreringsforløb af hjertesvigtsmedicin i almen praksis eller på hospital (3.1 og 6.1).
- Til rutinemæssig brug i akutmodtagelser, på kritisk syge patienter eller ved præoperative kontroller (5.1).

1.1 Baggrund og patofysiologi

Hjertesvigts-guidelines[1-3] i Europa og USA giver en klasse I anbefaling til anvendelse af BNP- eller proBNP-måling for at vurdere prognosen for ambulante patienter med kronisk hjertesvigt, og til diagnose af akut inkompenseret hjertesvigt, især når diagnosen er usikker. Men guidelines angiver ikke hvorledes NP rent praktisk skal bruges, og derfor giver dette holdningspapir anbefalinger til klinisk anvendelse i Danmark.

Hjertesvigt er et syndrom med samtidig tilstedeværelse af symptomer, kliniske tegn og objektiv kardiel dysfunktion. Ved udredning af patienter mistænkt for hjertesvigt er der indikation for en ekkokardiografi, hvis anamnese, klinik og paraklinik indikerer en høj risiko for kardiel dysfunktion (Tabel 1). Diagnosen baseres på tilstedeværelse af strukturel eller funktionel abnormitet af ventriklernes fyldning eller tømning. Reduceret venstresidig hjertepumpefunktion, typisk LVEF ≤40% *(Heart Failure with reduced Ejection Fraction, HFrEF),* er mekanismen hos mere end halvdelen af alle patienter med hjertesvigt.

Patofysiologisk: Ved hjertesvigt er problemet, at det nødvendige minutvolumen eller iltbehov kun kan leveres gennem kompensatorisk øgning af det intrakardielle tryk. Et øget intrakardielt tryk opnås gennem fysiologisk aktivering af det sympatiske ner-

vesystem og renin-angiotensin-aldosteron systems hormonakse (RAAS). Et øget intrakardielt tryk stimulerer dernæst kardiomyocytter til at frigive peptidhormonerne atrialt (A-type) og brain (B-type) natriuretisk peptid (NP), der begge har vasodilaterende, diuretiske og antifibrotiske egenskaber. Udover stimuli som højt tryk og øget volumen, frigiver kardiomyocytter også NP ved andre typer belastning, f.eks. inflammation og iskæmi. De biologisk aktive peptidhormoner BNP og ANP, samt fragmenter fra deres prostrukturer og intakte prohormoner (proBNP og mid-regional-proANP) kan måles i plasma i analogi til C-peptidet fra proinsulin. Forhøjede koncentrationer af NP i blod og plasma er derfor uspecifikke markører for myokardiel stress og kardiel dysfunktion.[3,4]

2.1 Biokemi og grænseværdier for NP

Entydige grænseværdier for NP til diagnose og prognose kan desværre ikke angives med sikkerhed. Bilag 1 viser eksempler på grænseværdier fra tidligere studier, men der ses en stor spredning pga. forskellige populationer og kliniske problemstillinger. Yderligere er der er en stor gråzone, hvor NP er let forhøjet og tolkningen er uklar. Særligt er der betydelige forskelle mellem køn, alder, og der er forskel mellem etnicitet. NP-koncentrationer må derfor tolkes i relation til faktorer, som kan påvirke NP niveau (Faktaboks 2).

NP-koncentrationer svinger markant over døgnet, og typisk angives en døgnvariation op til 20%, med de laveste koncentrationer om natten. Ved konsekutive målinger blandt hjertesvigtspatienter markerer en 30-50% ændring en signifikant forskel (*reference change value*), idet variationskoefficienten for biologisk variation er 10-16%.[5]

Tabel 2 viser grænseværdier for hvornår NP kan anses for at være normale, »let forhøjede« og »svært forhøjede«. Rule-out værdier er rigtig gode til at udelukke hjertesvigt eller nedsat LVEF. Men problemet er at majoriteten af testede patienter vil have højere koncentrationer end rule-out værdierne, hvilket uddybes i 3.1 og 4.1. Skrivegruppens fortolkningsgrænser i Tabel 2 er baseret på en samlet vurdering af alders- og kønsjusterede referenceintervaller (Figur 1) og på de grænseværdier, der er anvendt i tidligere studier (Bilag 1). Figur 1 viser referenceintervaller for dels proBNP og dels for to forskellige BNP assays. Det bemærkes at der er store forskelle i referenceinterval for de to BNP assays.

Enheden for BNP- og proBNP-koncentrationer kan angives i henholdsvis molære enheder (pmol/L) og masse-baserede koncentrationer, hvor pg/mL primært anvendes i USA. Der findes konverteringsfaktorer, omend de aldrig kan være molekylært korrekte på grund af sygdomsafhængig forskel i peptidernes modningsgrad. For BNP: 1 pg/mL = 0.289 pmol/L, og for proBNP: 1 pg/mL = 0.118 pmol/L. DCS anbefaler, at man nationalt arbejder på at anvende én enhed, f.eks. pg/mL eller ng/L, der modsvarer nyere kliniske studier med brug af NP. Dansk Selskab for Klinisk Biokemi anbefaler imidlertid, at peptidhormoner altid angives i molære enheder.

Se bilag 3 for flere detaljer om laboratorier, prøvetagning, assay og teknik.

FAKTABOKS 2 – Faktorer der påvirker NP

Medfører øget koncentration af NP:

- Stort saltindtag stimulerer frisætningen af NP til blodet. Ved koncentrationer højere end forventet bør der spørges ind til kostindtag døgnet før prøvetagning.
- Systolisk ventrikelsvigt, atrieflimren, svær hjerteklapsygdom og lungeemboli øger NP-koncentration pga. øget kardiel belastning.
- Ved nedsat nyrefunktion (eGFR <60 mL/min/1.73 m^2), sepsis og ARDS kan NP-koncentrationer være betydeligt forhøjede medførende reduceret diagnostisk værdi af NP.

NP ændringer sekundært til hjertesvigtsbehandling:

- Optimal hjertesvigtsbehandling med diuretika, RAAS-hæmmere og stabile doser betablokker reducerer den kardielle belastning og dermed NP-koncentration.
- Ved Angiotensin Receptor Neprilysin inhibitor (ARNi) behandling øges BNP-koncentrationen ca 20% fordi BNP-nedbrydning hæmmes gennem neprilysin-inhibition[6].
- Ved ARNi falder proBNP ofte efter opstart som følge af en reduceret kardiel belastning.

»Falsk lave« NP-koncentrationer:

- Svær overvægt er associeret med markant reduceret NP-koncentration, med risiko for at måle »falsk« lave koncentrationer på symptomatiske patienter med svær overvægt.
- Normale NP-koncentrationer *ses i sjældne tilfælde* ved akut hjertesvigt – »flash-lungeødem« (hvis målt straks efter symptomdebut) eller på baggrund af mitralstenose/-insufficiens, tamponade eller constrictio cordis.

3.1 NP i almen praksis ved udiagnosticeret hjertesvigt

NP-måling anbefales ikke rutinemæssigt eller ved generelle helbredsundersøgelser.
NP til diagnostik af mistænkt hjertesvigt: Hvis en symptomatisk patient har én eller flere kliniske højrisikomarkører for kardiel dysfunktion (som angivet i Tabel 1), bestyrker det en given mistanke om hjertesvigt, og der er generelt indikation for ekkokardiografi uden forudgående måling af NP (Figur 2). Ekkokardiografi er nødvendig for at stille diagnosen, men NP er ikke et krav for at henvise patienten til kardiologisk udredning herunder ekkokardiografi.

Dilemmaet opstår, når patienten efter klinisk gennemgang ikke frembyder sikre kliniske højrisikomarkører for kardiel dysfunktion (Tabel 1), men der alligevel er en klinisk mistanke om hjertesvigt. I den situation kan NP-måling være en hjælp til at klarificere en mistanke om hjertesvigt (Figur 2). Tabel 2 angiver vejledende NP-koncentrationer, der

FAKTABOKS 3 – Anbefaling om NP-måling ved udiagnosticeret hjertesvigt i almen praksis

- **Helbredsundersøgelser og situationer uden klinisk mistanke om hjertesvigt:** Undlad NP-måling. De angivne rule-out grænseværdier (Tabel 2) er så lave, at man vil finde mange patienter med falsk positive koncentrationer, der vil kræve individuel tolkning før evt. henvisning til kardiolog.
- **Ved mistanke om hjertesvigt, og én/flere kliniske højrisikomarkører (Tabel 1):** Der er generelt indikation for ekkokardiografi. Undlad NP-måling.
- **Ved mistanke om hjertesvigt, men ingen sikre kliniske højrisikomarkører (Tabel 1):** NP kan bruges som et supplement til udredningen i almen praksis (Figur 2).
  - Lave/normale NP-koncentrationer (Tabel 2) hos ubehandlede patienter vil i praksis udelukke hjertesvigtsdiagnosen.[3]
  - NP-koncentrationer der er »svært forhøjede« bør medføre kardiologisk vurdering.
  - NP-koncentrationer der er »let forhøjede« må vurderes individuelt, men vil ofte bestyrke at patienten henvises til kardiologisk vurdering.

markerer en lav eller høj sandsynlighed for hjertesvigt. Disse grænseværdier kan benyttes i de kliniske situationer beskrevet i Faktaboks 3. Meget lave NP-værdier udelukker i praksis hjertesvigt, mens svært forhøjede værdier vil signalere fremskyndet udredning inden for et par uger afhængig af den kliniske tilstand.

De angivne rule-out grænseværdier 125 pg/ml [15 pmol/l] anbefales til yngre patienter i almen praksis, mens 300 pg/ml [35 pmol/l] anbefales til ældre patienter i almen praksis, men også generelt til patienter på en akutafdeling.[3,4] Endnu lavere rule-out værdier har været foreslået for at opnå en højere sensitivitet[7] (Bilag 1), men sådanne værdier har en ringe specificitet og medfører mange falsk positive.

Desuden gælder det, at normale NP-koncentrationer for køn og alder generelt indikerer en god prognose, hvilket giver mulighed for at kunne revurdere patienten senere. NP skal desuden altid vurderes i relation til den kliniske problemstilling og faktorer, der dels øger risiko for hjertesvigt, og dels påvirker NP-koncentrationen (Faktaboks 2).

3.2 NP i almen praksis ved kendt kronisk hjertesvigt

Ved kontrol af patienter med etableret kronisk HFrEF (LVEF ≤40%) anbefales ikke rutinemæssig NP-måling, og det er til enhver tid målet at bibeholde patienter med HFrEF i maksimalt tolerable doser af evidensbaseret hjertesvigtsbehandling.[8] Ingen randomiserede studier understøtter årlig måling af NP i almen praksis hos patienter med etableret hjertesvigt. Patienter med klinisk forværring af hjertesvigt bør i udgangspunktet henvises til/konfereres med kardiologisk afdeling.

Patienter, der for længe siden er afsluttet fra en hjertesvigtsklinik, kan være relevante at revurdere med henblik på ny eller mere avanceret terapi jævnfør gældende NBV[8]. Nye behandlingsprincipper til forbedring af prognosen ved HFrEF er generelt testet på patienter med forhøjet NP-koncentration (Bilag 1). NP-koncentrationer som uventet er »svært« eller »sandsynligt« forhøjet (Tabel 2) kan bestyrke en mistanke om suboptimal hjertesvigtsbehandling, og dermed at patienten konfereres med kardiologisk afdeling (Faktaboks 4).

Patienter med kronisk hjertesvigt og forhøjede NP-koncentrationer skal ikke ukritisk genhenvises til en kardiologisk afdeling, men det er rationelt at henvise patienter, hvor man mistænker at en forværring af hjertesvigt kan afhjælpes. Det må dog til enhver tid overvejes om forhøjede koncentrationer er led i kronisk svært irreversibelt hjertesvigt, komorbiditet, eller forklaret ved andre faktorer (Faktaboks 2).

4.1 NP på akutafdeling

Åndenød er en hyppig årsag til akut indlæggelse, og udredningen af patienter med åndenød er udfordrende, da ætiologierne er mange, og patienterne ofte har betydelig komorbiditet.[9]

Rutinemæssig måling af NP anbefales ikke til uselekterede patienter med akut åndenød, idet ca. 70% vil have koncentrationer over rule-out grænsen på 35 pmol/l (300 pg/ml)[10], og ca. halvdelen vil have koncentrationer i en gråzone af let forhøjede koncentrationer.[11] NP-måling kan ikke erstatte en omhyggelig klinisk vurdering af den enkelte patient.

Sandsynligheden for at have hjertesvigt stiger proportionelt med NP-koncentrationen hos akutte patienter med åndenød og mistænkt hjertesvigt. BNP-koncentrationer over 500 pg/mL eller proBNP-koncentrati-

FAKTABOKS 4 – NP-måling ved kontrol af tidligere stabil kronisk HFrEF

Det anbefales, at måle NP ved kontrol af etableret kronisk hjertesvigt

- Hvis patienten er blevet mere symptomatisk, eller ved tvivl om symptomer skyldes kronisk HFrEF eller komorbiditet.
- Kendt LVEF ≤40% og restlevetid på >1 år.
- eGFR >30 mL/min/1.73 m^2.

Symptomatisk forværring kombineret med forhøjet NP vil understøtte kardiologisk revurdering mhp at undersøge mulighed for mere optimal medicinsk- eller device-behandling i henhold til gældende NBV8

oner over 53, 106, 212 pmol/L (svarende til 450, 900, 1800 pg/mL for alderen<50, 50-74 og ≥75 år, respektive) er anbefalet i tidligere studier (Bilag 1 og Bilag 2). Sådanne alderskorrigerede »svært forhøjede« grænseværdier er gengivet i Tabel 2 og svarer nogenlunde til koncentrationer, som er mere end 3 gange over øvre referenceværdi for køn og alder (Bilag 2). I ICON-studiet havde de aldersjusterede proBNP grænseværdier 90% sensitivitet og 84% specificitet til diagnostik af hjertesvigt blandt akutte patienter med åndenød og mistænkt hjertesvigt.10,12 Tilsvarende vil en proBNP grænseværdi under 35 pmol/L (300 pg/mL) udelukke hjertesvigt med en høj negativ prædiktiv værdi på 98%.

NP-måling anbefales til akutte patienter som beskrevet i Figur 2 og nedenfor:

- Hos patienter uden oplagt klinisk mistanke om hjertesvigt: Undlad NP-måling.
- Hos symptomatiske patienter med én eller flere kliniske højrisikomarkører (Tabel 1) for kardiel dysfunktion anbefales at foretage ekkokardiografi[8], uden brug af NP-måling.
- Hos patienter med mistanke om akut hjertesvigt, men uden sikre kliniske højrisikomarkører for kardiel dysfunktion (Tabel 1), kan NP-måling være en hjælp til at triagere patienten:
  - Normale NP-koncentrationer (Tabel 2) gør diagnosen *akut hjertesvigt* mindre sandsynlig.
  - Let forhøjede NP-koncentrationer kræver individuel vurdering, evt. konference med kardiolog.
  - Svært forhøjet NP-koncentration (Tabel 2) vil bestyrke en mistanke om hjertesvigt.[3,4] Sådanne patienter bør have en kardiologisk vurdering under indlæggelsen, og ekkokardiografi inden for få timer hvis patienten vurderes at være i høj risiko.[3,4]

Når patienter med *kendt hjertesvigt* indlægges med *forværring* af hjertesvigt er der generelt ikke indikation for ny ekkokardiografi eller NP-måling, men i stedet optimering af medicinsk behandling. Ekkokardiografi udføres dog altid på patienter, der har forværring uden oplagt årsag.

NP kan bruges til risikostratifikation ved flere akutte kardiologiske tilstande, f.eks. NSTEMI eller påvist lungeemboli som et supplement til troponin-måling eller ekkokardiografi. Ved lungeemboli har forhøjede koncentrationer (proBNP >71 pmol/ L) prognostisk specificitet for tidlige komplikationer.[13,14] Ingen studier har dog påvist en klinisk gevinst af rutinemæssig NP-måling ved disse tilstande.

5.1 NP ved ambulant kontrol/præoperativ vurdering

Rutinemæssig måling af NP anbefales ikke, men kan overvejes inddraget til risikostratificering af patienter, som skal undergå ikke-kardiel kirurgi og hos patienter med svær, asymptomatisk klapsygdom.

NP ved ikke-kardiel kirurgi: Patienter som skal undergå ikke-kardiel kirurgi kan vurderes med NP-måling efter samme principper som anført under almen praksis (Figur 2). En præoperativt forhøjet NP-koncentration er stærkt prædiktiv for kardiovaskulære komplikationer hos patienter, som skal undergå ikke-kardiel kirurgi.[15,16] NP-måling kan derfor overvejes i tilfælde, hvor man er i tvivl om fordele vs. risiko ved ikke-kardiel kirurgi, f.eks. ved patienter med lavt funktionsniveau pga. bevægeapparatslidelser/perifer aterosklerose, eller patienter med kendt hjertesvigt med uafklaret status.

Ved asymptomatisk svær klapsygdom foreligger der ingen randomiserede studier til at belyse intervention på baggrund af NP-koncentrationer. Hos patienter med svær aortastenose er høje koncentrationer associeret med dårlig prognose.[17] Et stort observationelt studie har vist bedre overlevelse ved klapintervention frem for medicinsk behandling for patienter med svær, asymptomatisk aortastenose, og BNP >3 gange forhøjet i forhold til øvre referenceinterval for alder og køn.[17] Hos asymptomatiske patienter med svær mitralinsufficiens er en lav BNP-koncentration associeret med god prognose.[18] Lignende er fundet ved svær, asymptomatisk aortainsufficiens, men dokumentationen er mere sparsom.[19]

6.1 NP i hjerteinsufficiens-klinikken

Når NP-koncentrationen falder i slutningen af et optimalt optitreringsforløb er det associeret med en bedre prognose. Dette ses specielt ved atrieflimren, der konverteres til sinusrytme, efter CRT og ved non-iskæmisk kardiomyopati. Risikostratificering med NP-måling i hjerteinsufficiensklinikken anbefales kun, hvis det har en konsekvens i form af mere avanceret hjerteterapi.

Aktuelt betyder dette, at patienter med symptomatisk LVEF ≤40% efter endt optitrering altid overvejes til mere avanceret behandling (Faktaboks 4). Såfremt der er tvivl om patientens symptomer skyldes kronisk HFrEF eller komorbiditet, kan en forhøjet NP understøtte, at der gives supplerende behandling i henhold til gældende NBV[8].

Systematisk monitorering med serielle NP-målinger mhp. hæmodynamisk eller neurohormonel status eller terapistyring anbefales ikke. Patienter søges altid optitreret til anbefalede måldoser af basisbehandling med RAAS-inhibition og betablokker uanset, og uden brug af, NP-måling.[8] Flere studier har samlet vist at serielle NP-målinger ikke bidrager til bedre behandling, men er forbundet med øgede økonomiske udgifter for et offentligt sundhedssystem.[20]

Ved avanceret hjerteinsufficiens anbefales dog, at NP-måling indgår i risikostratificering sammen med lavt blodtryk, stigning i plasma kreatinin, og intolerance overfor hjertesvigtsmedicin. Ved vedvarende forhøjede koncentrationer, skal klinikeren være særlig opmærksom på om der leveres optimal behandling, og evt. kontakte transplantationscenter på lav tærskel, hvis hjertetransplantation eller mekanisk support skønnes at være en terapeutisk mulighed.

Tabeller og figurer

Tabel 1: Kliniske højrisikomarkører for kardiel dysfunktion.

Ved mistænkt *udiagnosticeret* hjertesvigt hos en patient vil tilstedeværelse af blot én markør generelt give indikation for transthorakal ekkokardiografi (TTE). Flere markører giver stærkere indikation.

Anamnese	Klinik	EKG-forandringer	Imaging
Kendt AMI Kendt dysreguleret hypertension eller diabetes	Killip klasse II (=S3/Basale krepitationer/halsvenestase) Ortopnø 5 kg vægtøgning over få uger Hjertemislyd Obs AKS/LE	Venstresidigt grenblok Q-tak i flere afledninger Atrieflimren Venstre ventrikel hypertrofi med ST-T-abnormitet	Rtg af thorax visende stase-/inkompensation Lungeultralyd med B-lines

Tabel 2: Vejledende angivelse af hvornår NP-koncentrationen er normal eller forhøjet.

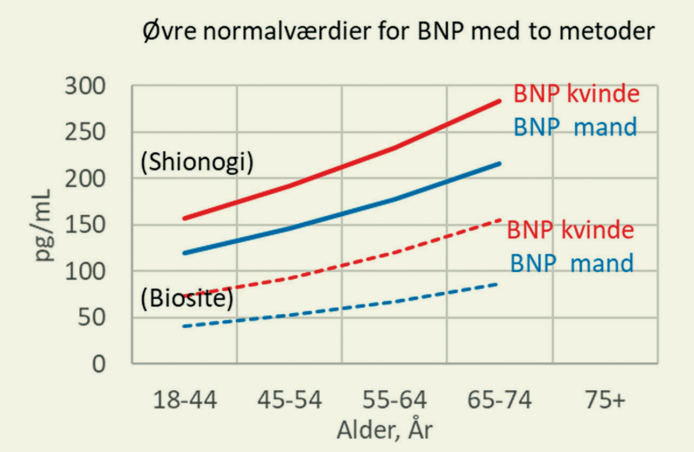
Anbefalede fortolkningsgrænser for natriuretisk peptid (NP)

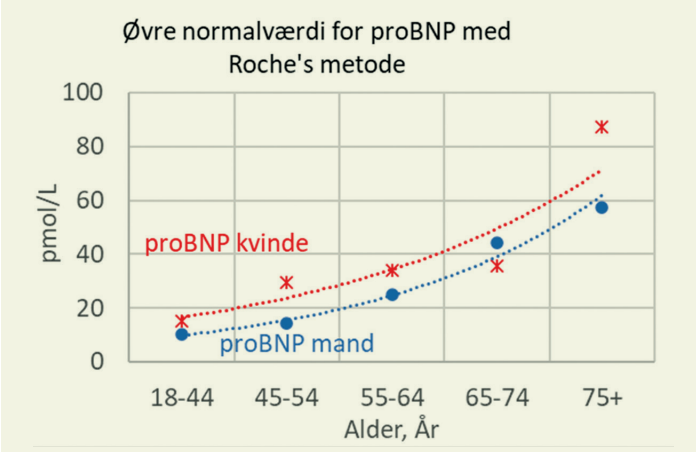
Markør		NP Normal		NP let forhøjet		NP svært forhøjet	
		Rule-out	Normal	Gråzone	Sandsynligt forhøjet	Svært forhøjet	
proBNP pg/mL	<50 år 50-74 år ≥75 år	≤125 ≤125/300** ≤300	eller ≤ ULN (køn, alder)	ULN-299* ULN-599* ULN-599*	300-449 600-899 600-1799	≥450 ≥900 ≥1800	≥3 gange ULN
proBNP pmol/L	<50 år 50-74 år ≥75 år	≤15 ≤15/35** ≤35	eller ≤ ULN (køn, alder)	ULN-35* ULN-70* ULN-70*	36-52 71-105 71-211	≥53 ≥106 ≥212	≥3 gange ULN
BNP pg/mL		≤100	eller ≤ ULN	ULN-149	150–499	≥500	≥3 gange ULN*
BNP pmol/L		≤29	eller ≤ ULN	ULN-42	43-144	≥145	≥3 gange ULN*

ULN=Upper Limit of Normal= øvre normalværdi for køn og alder.
Tolkning må gøres i relation til den kliniske problemstilling. Der er stor usikkerhed ved tolkning af let forhøjede koncentrationer. De * markerede koncentrationer er ikke guideline-baserede grænseværdier, men skrivegruppens forslag baseret på tidligere studier og øvre normalværdi for køn og alder.

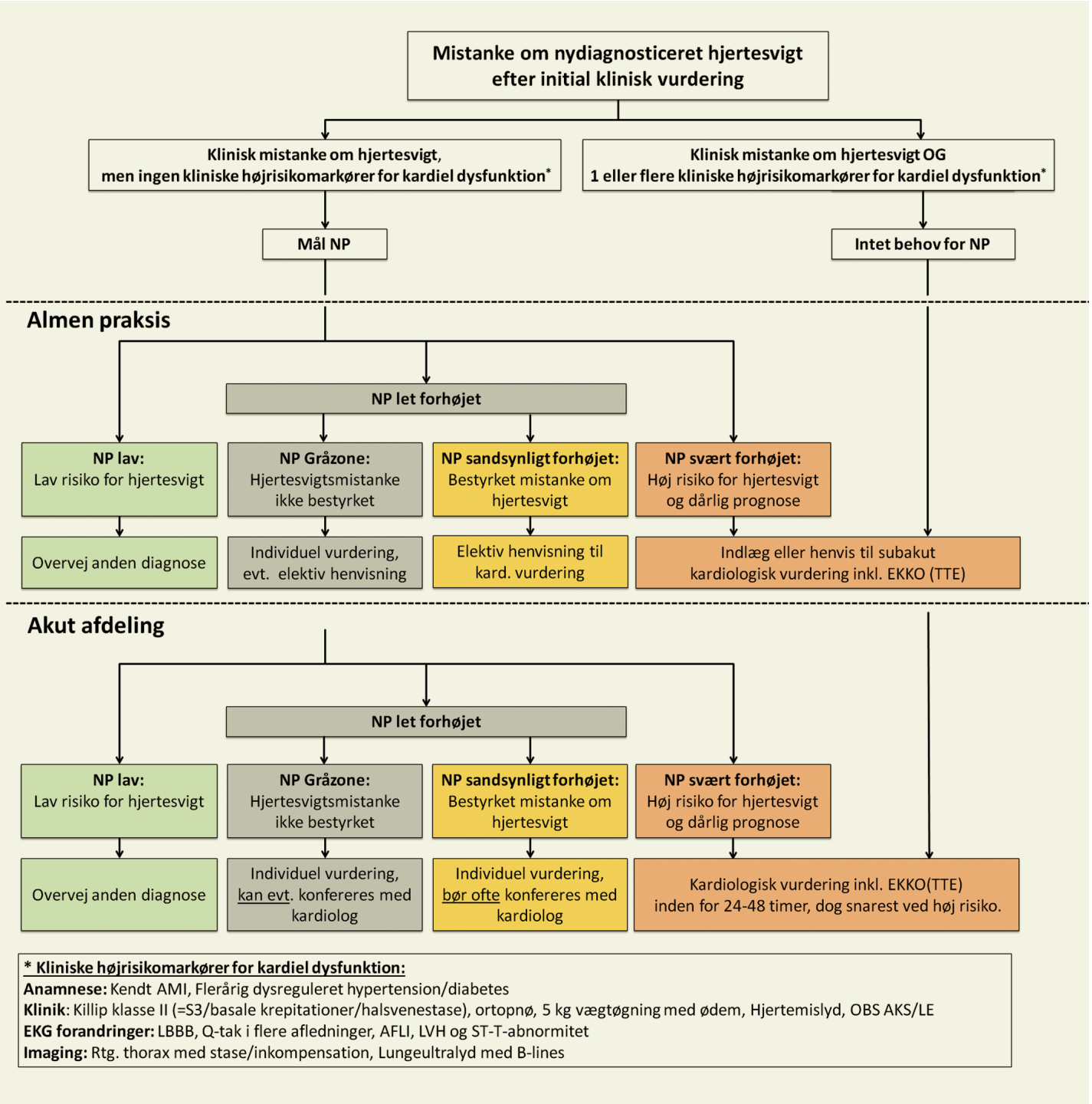
Figur 1

Til venstre er angivet øvre normalværdier for BNP med Biosite og Shionogi's metode (95 percentil).[21] Der er store forskelle på referenceintervaller for de to metoder. Til højre er angivet øvre normalværdier for proBNP med Roche's metode (97.5 percentil).[22,23]





Figur 2 – Anbefalinger om brug af natriuretisk peptid (NP) ved diagnostik af hjertesvigt i almen praksis og på hospital



Bilag 1 – Forskellige studiers grænseværdier for NP-måling

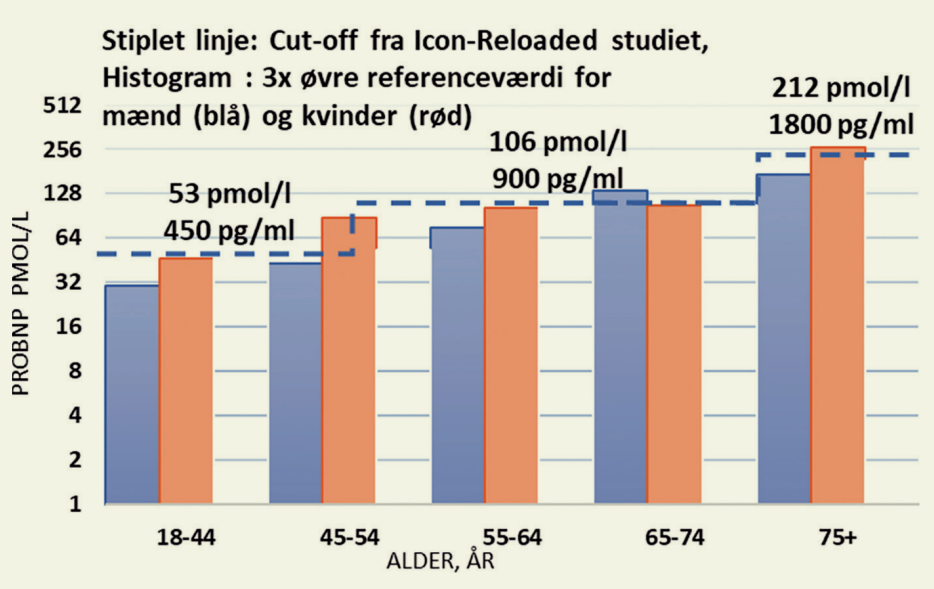
Tabellen giver en oversigt over de grænseværdier for natriuretisk peptid, der har været foreslået i forskellige studier. Det bemærkes, at der er brug for klinisk fortolkning i stort set alle situationer.

proBNP	BNP pg/mL	Til diagnostik i almen praksis	Arbejdsgruppens kommentarer	Arbejdsgruppens holdning til konsekvens
50 pg/mL 6 pmol/L		For patienter under 50 år vil koncentration *under* udelukke reduceret LVEF med høj sensitivitet og høj prædiktiv negativ værdi.[7]	Grænseværdi er lav i normalområdet, dvs. lav specificitet, og lav prædiktiv positiv værdi for reduceret LVEF.	Koncentration *under* udelukker hjertesvigt og reduceret LVEF med meget stor sandsynlighed. Men koncentration *over*, som er i normalområde for køn og alder indebærer en god prognose.
75 pg/mL 9 pmol/L		For patienter fra 50 til 74 år vil koncentration *under* udelukke reduceret LVEF med høj sensitivitet og høj prædiktiv negativ værdi.[7]	Aldersgruppen er meget bred, og grænseværdi er lav i normalområdet, dvs. lav specificitet, og lav prædiktiv positiv værdi for reduceret LVEF.	Koncentration *under* udelukker hjertesvigt og reduceret LVEF med meget stor sandsynlighed. Men koncentration *over*, som er i normalområde for køn og alder, indebærer en god prognose.
125 pg/mL 15 pmol/L	35	ESC guidelines angiver at koncentration *under* udelukker hjertesvigt ved symptomatiske patienter i almen praksis.[3]	Grænseværdi er lav, og omfatter en stor del af normalområdet, dvs. værdien har lav specificitet, men høj sensitivitet. Man vil se mange raske med falsk positive ved denne cut-off værdi.	Der bør ikke testes ukritisk pga. lav specificitet. Selvom koncentration *under* vil udelukke hjertesvigt, vil koncentration *over* ikke kunne bruges med sikkerhed.
250 pg/mL 30 pmol/L		For patienter 75 år og over vil koncentration *under* udelukke reduceret LVEF med høj sensitivitet og høj prædiktiv negativ værdi.[7]	Grænseværdi er meget lav, og langt inde i normalområdet, dvs. lav specificitet, og lav prædiktiv positiv værdi for reduceret LVEF.	Koncentration *under* udelukker hjertesvigt og reduceret LVEF med meget stor sandsynlighed. Men koncentration *over*, som er i normalområde for køn og alder, indebærer en god prognose.
300 pg/mL 35 pmol/L	100	Koncentration *under* udelukker hjertesvigt ved akut åndenød på hospitalsafdeling.[3]	Selv om grænseværdien er angivet som aldersuafhængig rule-out for pt på akutafdelinger, er den medtaget i Tabel 2, for at forsimple NP tolkningen.	Koncentration *under* udelukker hjertesvigt og reduceret LVEF med stor sandsynlighed. Men koncentration *over*, som er i normalområde for køn og alder, indebærer en god prognose.
400 pg/mL 47 pmol/L	na	I en systematisk dansk litteraturgennemgang konkluderes at koncentration *over* er den mest omkostningseffektive tærskelværdi for at henvise patienter med mistænkt hjertesvigt til ekkokardiografi.[24]	Grænseværdi rækker ind i normalområdet for ældre patienter, dvs. lav specificitet, men høj sensitivitet og en del falsk positive. Koncentration mellem 400-2000 pg/mL anbefales undersøgt inden for 6 uger i Nice Guidelines.[25]	Symptomatiske patienter med let forhøjet koncentration må vurderes individuelt, og patienter bør henvises hvis koncentration er svært forhøjet.
proBNP	**BNP pg/mL**	**Til diagnostik på hospital/akut afd.**	**Arbejdsgruppens kommentarer**	**Arbejdsgruppens holdning til konsekvens**
Normal for køn og alder	Normal for køn og alder	Patienter med koncentrationer *under* 97.5 percentil for køn og alder har normal proBNP/BNP (Figur 1).	Patienter med hjertesvigt kan opnå normale koncentrationer hvis de har få symptomer og er i god behandling med loop-/ RAAS-inhibitorer, især ved HFpEF.	Patienter med normale koncentrationer har i udgangspunktet en god prognose og lav sandsynlighed for hjertesvigt. Patienter med koncentrationer *over* må vurderes i relation til klinisk kontekst.
300 pg/mL 35 pmol/L	100	Koncentration *under* udelukker hjertesvigt ved akut åndenød på hospitalsafdeling.[3]	Grænseværdi er lav, og langt inde i normalområdet for ældre patienter, dvs. lav specificitet, men høj sensitivitet og en del falsk positive. Enkelte patienter med adipositas og *»flash«*-lungeødem kan have lavere koncentrationer.	Koncentration *under* udelukker hjertesvigt med stor sandsynlighed. Let forhøjet koncentration har usikker betydning (Figur 2) og konsekvens må vurderes individuelt, evt. efter konference med kardiologisk vagthavende.
400 pg/mL 47 pmol/L	na	For symptomatiske patienter i almen praksis og hospital vil koncentrationer *under* udelukke hjertesvigt. Koncentration mellem 400-2000 pg/mL anbefales undersøgt inden for 6 uger i Nice Guidelines.[25]	Acceptabel sensitivitet for hjertesvigt. Men vanskeligt med én cut-off værdi til alle situationer (se Tabel 2).	Koncentration *under* udelukker hjertesvigt hos mange. Symptomatiske patienter med proBNP 400-2000 pg/mL eller BNP 100-500 pg/ml har let øget risiko for hjertesvigt og må vurderes individuelt.
450 pg/mL 53 pmol/L	na	Koncentration *over* giver høj sandsynlighed for hjertesvigt for symptomatiske patienter <50 år i akut modtagelse.[12]	Høj specificitet for hjertesvigt (<50 år), men patienten kan have forhøjet koncentration pga. komorbiditet (Faktaboks 2).	Symptomatiske patienter med mistænkt hjertesvigt under 50 år, og koncentration *over* bør have kardiologisk vurdering (Figur 2).
900 pg/mL 106 pmol/L	na	Koncentration *over* giver høj sandsynlighed for hjertesvigt for symptomatiske patienter mellem 50-74 år i akut modtagelse.[12]	Høj specificitet for hjertesvigt, men patienten kan have forhøjet koncentration pga. komorbiditet (Faktaboks 2).	Patienter med mistænkt hjertesvigt 50-74 år, og *koncentration over* bør have kardiologisk vurdering (Figur 2).

1800 pg/mL 212 pmol/L	na	Koncentration *over* giver høj sandsynlighed for hjertesvigt for symptomatiske patienter ≥75 år i akut modtagelse.[12]	Høj specificitet for hjertesvigt, men patienten kan have forhøjet værdi pga. komorbiditet (Faktaboks 2).	Patienter med mistænkt hjertesvigt og koncentration *over* bør have kardiologisk vurdering (Figur 2).
2000 pg/mL 236 pmol/L	500	Koncentration *over* giver høj sandsynlighed for hjertesvigt for symptomatiske patienter i almen praksis og på hospital.	Enkelte personer med proBNP mellem 400 og 2000 pg/mL kan have hjertesvigt, men ikke helt så dårlig en prognose som patienter med koncentration >2000 pg/mL.	Patienter med udiagnosticeret hjertesvigt og koncentration *over* bør udredes ved kardiolog mhp. hjertesvigt.[25] Patienter med kendt hjertesvigt og vedvarende koncentration *over* bør overvejes vurderet mhp. mere avanceret behandling.
3 gange øvre normalværdi	3 gange øvre normalværdi	Koncentration *over* 3 gange øvre normalværdi for køn og alder svarer stort set til cut-off værdier fra studiet: ICON reloaded[12] (se 450, 900, 1800 pg/mL) (Bilag 2).	Høj specificitet for hjertesvigt, men forhøjet koncentration kan ses ved komorbiditet (Faktaboks 2).	
proBNP	**BNP pg/mL**	**Til brug ved behandlingsindikation**	**Arbejdsgruppens kommentarer**	**Arbejdsgruppens holdning til konsekvens**
200 pg/mL 24 pmol/L	na	Koncentration over var et krav i Danish studiet med ICD til non-iskæmisk HFrEF.	Koncentrationer over rækker ind i normalområdet.	Prognosen er god for patienter med koncentrationer under og det kan evt medtages i samlet risikovurdering.
400 pg/mL 47 pmol/L	100	Patienter med koncentration *over* var inkluderet i Paradigm HF og Dapa-HF.	Gælder for patienter med HFrEF og eGFR >30 som var hospitaliseret for hjertesvigt inden for 1 år.	Lignende patienter med symp-tomatisk HFrEF og koncentrationer *over* bør vurderes mhp. ARNi og SGLT-2 inhibitor.
600 pg/mL 71 pmol/L	150	Patienter med koncentration *over* kunne inkluderes i Paradigm HF og Dapa-HF.	Gælder for patienter med HFrEF og eGFR >30 som ikke var hospitaliseret for hjertesvigt inden for 1 år.	Lignende patienter med symp-tomatisk HFrEF og koncentrationer *over* bør vurderes mhp. ARNi og SGLT-2 inhibitor.
900 pg/mL 106 pmol/L	na	Patienter med koncentration *over og atrieflimren* kunne inkluderes i Dapa-HF.	Gælder for patienter med HFrEF, eGFR >30 og atrieflimren.	Lignende patienter med symp-tomatisk HFrEF og koncentrationer *over* bør vurderes mhp. SGLT-2 inhibitor.
2000 pg/mL 236 pmol/L	500	Koncentration *over* var krav i Relax-AHF2 for at bekræfte akut hjertesvigt (for pt under 75 år og uden atrieflimren).	Høj specificitet, men lav sensitivitet for hjertesvigt.	NP ikke nødvendig for at stille diagnosen, men patienter med koncentration *over* bør udredes for hjertesvigt.
3000 pg/mL 354 pmol/L	750	Koncentration *over* var krav i Relax-AHF2 for at bekræfte akut hjertesvigt (hvis over 75 år eller atrieflimren).	Høj specificitet, men lav sensitivitet for hjertesvigt.	NP ikke nødvendig for at stille diagnosen, men patienter med koncentration *over* bør udredes for hjertesvigt.
3 gange øvre normalværdi	3 gange øvre normalværdi	Ved symptomatisk aortastenose vil koncentrationer *over* 3 gange øvre normalværdi for køn og alder underbygge at symptomer skyldes aortastenose og dermed tale for operation.[3]	Høj specificitet, men forhøjet koncentration ses hos mange ældre med komorbiditet (Faktaboks 2).	Ved tvivl om symptomatisk aortastenose vil koncentration *over* give overvejelser om evt. aortaklapssubstitution.

Bilag 2 – Svært forhøjet proBNP-koncentration i forhold til alder

Figuren viser at de anbefalede proBNP-koncentrationer fra ICON-Reloaded[12] studiet angivet med stiplet linje (450 pg/mL [53 pmol/L]; 900 pg/mL [106 pmol/L] og 1800 pg/mL [212 pmol/L] for alderen <50; 50-74; 75 år) stort set svarer til en koncentration, der er ca. 3 gange øvre referenceværdi for køn og alder (med NT-proBNP assay i pmol/L fra Roche[22,23], hvor y-akse er angivet på kvadreret skala).



Bilag 3 – Blodprøvetagning og teknik

Ved blodprøvetagning til måling af NP er den foretrukne matrix heparin-plasma. EDTA-plasma fungerer også, dog måles forskelle på op til 10%. Serum anvendes ikke. Generelt er holdbarheden af proBNP i plasma høj, dvs. at analytten ikke nedbrydes i væsentlig grad ved henstand af prøven over timer. Holdbarheden af BNP som analyt er væsentligt kortere.

De biologisk aktive peptidhormoner BNP og ANP, samt fragmenter fra deres prostrukturer og intakte prohormoner (proBNP og mid-regional-proANP), kan måles i plasma i analogi til C-peptidet fra proinsulin.

For praktiske formål anvendes enten BNP (brain natriuretic peptide; tidligere BNP-32) eller proBNP (pro-brain natriuretic peptide (1-76); tidligere benævnt NT-proBNP) som analytter. Andre natriuretiske peptid-fragmenter eller former kan også bruges, og eksempelvis findes der automatiseret metodik til bestemmelse af mid-regional-proANP (MR-proANP) i plasma.

De anvendte metoder til klinisk brug er altid sat op på automatiseret udstyr. Det er typisk modificerede immunmetoder med særligt følsom detektionsprincip (kemiluminescens). Princippet sikrer en kort analysetid på apparatur (<20 min). Mht. valg af metoder bør de overholde internationale standarder (CD-mærkning). Acceptable værdier for *imprecision, inaccuracy* og totale målefejl bør være under 5, 4.7 og 13%.[5,26] Referenceintervaller bør forelægge for den anvendte metode, men de ændrer sig fortløbende fra fabrikanter (Figur 1). Det bør anføres, at flere producenter måler samme analyt, f.eks. proBNP, men med væsentlige forskelle i koncentrationer og referenceintervaller.

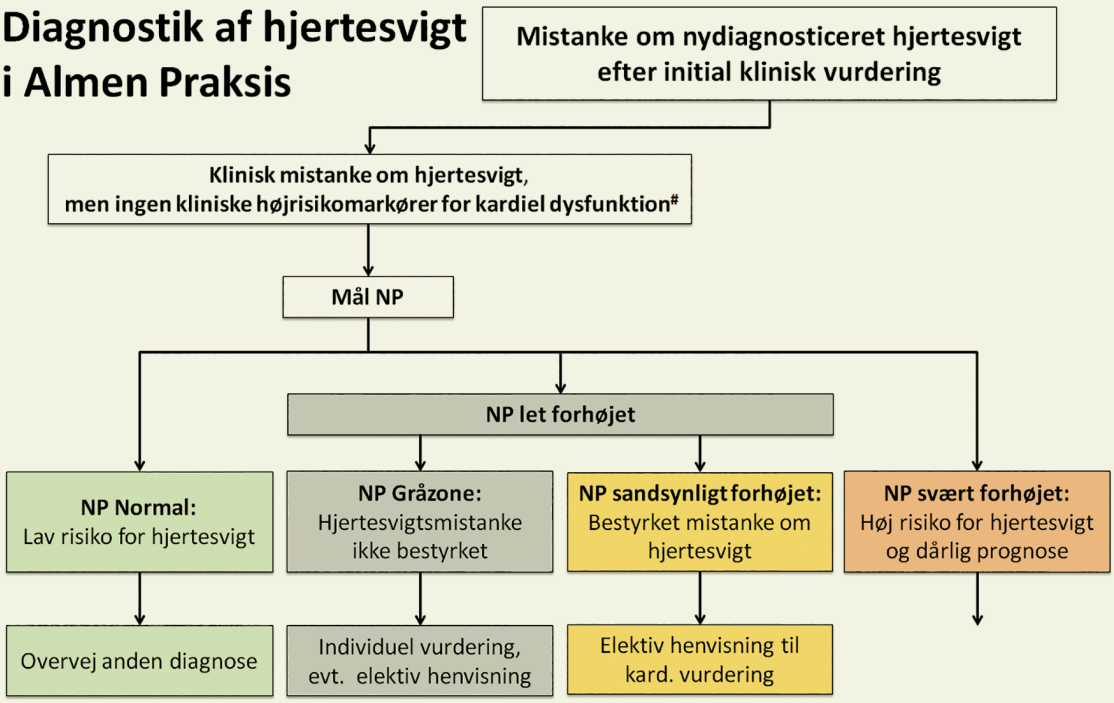
Svartider: Der er ingen internationale anbefalinger på området. På en almindelig hospitalsafdeling vil hovedparten af svartiden være betinget af prøvetagning og transport af prøve til laboratorium. Svartid bør være kort og optimalt <2 timer.

Referenceintervaller er typisk fremstillet af producenten eller i en videnskabelig publikation. Disse kan kun være vejledende da der ikke er standardisering af hvorledes disse opnås. For proBNP er øvre referencekoncentration for mænd og kvinder angivet i Figur 1 med Roche's assay for NT-proBNP, som er den hyppigst anvendte metode i Danmark.[22,23] Disse referenceintervaller kan ikke overføres til andre producenters metoder. I Figur 1 ses referenceintervaller for to forskellige BNP assays, og det bemærkes at der er store forskelle på de to assays.

Laboratoriers angivelse af referenceintervaller *for hver assay* bør tage hensyn til køn og alder, idet raske kvinder typisk har højere koncentration end alders-matchede raske mænd. Køns- og aldersforskel har dog ingen betydning ved tolkning hos mere syge hjertesvigtspatienter med høje koncentrationer. Det anbefales at laboratoriet angiver at »Normale koncentrationer ift. køn og alder indebærer lav risiko, mens koncentrationer mere end 3 x normalværdi medfører høj risiko for hjertesvigt og kardiovaskulære komplikationer«.

Bilag 4 til udprint i almen praksis

Diagnostik af hjertesvigt i Almen Praksis



 # kliniske højrisikomarkører for kardiel dysfunktion:
Anamnese: Kendt AMI, Flerårig dysreguleret hypertension/diabetes
Klinik: Killip klasse II (=S3/basale krepitationer/halsvenestase), ortopnø, 5 kg vægtøgning med ødem, Hjertemislyd, OBS AKS/LE
EKG forandringer: LBBB, Q-tak i flere afledninger, AFLI, LVH og ST-T-abnormitet
Imaging: Rtg. thorax med stase/inkompensation, Lungeultralyd med B-lines

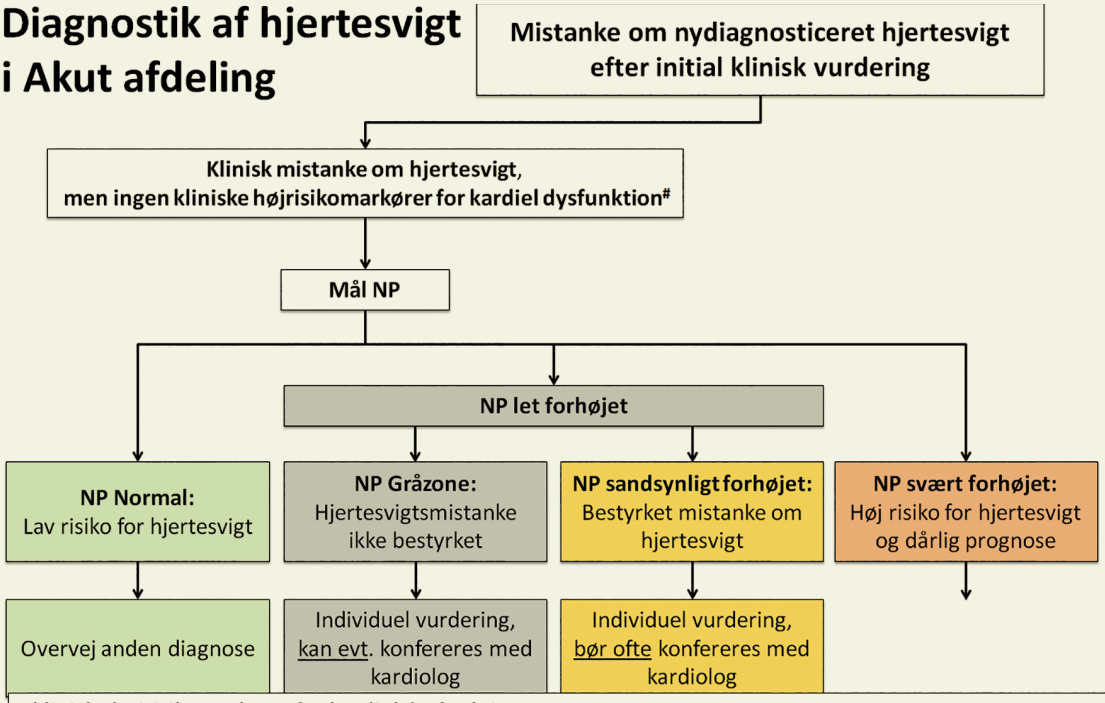
Anbefalede fortolkningsgrænser for natriuretisk peptid (NP)

Markør		NP Normal		NP let forhøjet		NP svært forhøjet	
		Rule-out	Normal	Gråzone	Sandsynligt forhøjet	Svært forhøjet	
proBNP pg/mL	<50 år	≤125	eller ≤ ULN (køn, alder)	ULN-299*	300-449	≥450	≥3 gange ULN
	50-74 år	≤125		ULN-599*	600-899	≥900	
	≥75 år	≤300		ULN-599*	600-1799	≥1800	
pmol/L	<50 år	≤15	eller ≤ ULN (køn, alder)	ULN-35*	36-52	≥53	
	50-74 år	≤15		ULN-70*	71-105	≥106	
	≥75 år	≤35		ULN-70*	71-211	≥212	
BNP pg/mL		≤100	eller ≤ ULN	ULN-149	150–499	≥500	≥3 gange ULN*
pmol/L		≤29	eller ≤ ULN	ULN-42	43-144	≥145	

ULN=Upper Limit of Normal= øvre normalværdi for køn og alder.
Tolkning må gøres i relation til den kliniske problemstilling. Der er stor usikkerhed ved tolkning af let forhøjede koncentrationer. De * markerede koncentrationer er ikke guideline-baserede grænseværdier, men skrivegruppens forslag baseret på tidligere studier og øvre normalværdi for køn og alder.

Bilag 5 til udprint på akut hospitalsafdeling

Diagnostik af hjertesvigt i Akut afdeling



 # kliniske højrisikomarkører for kardiel dysfunktion:
Anamnese: Kendt AMI, Flerårig dysreguleret hypertension/diabetes
Klinik: Killip klasse II (=S3/basale krepitationer/halsvenestase), ortopnø, 5 kg vægtøgning med ødem, Hjertemislyd, OBS AKS/LE
EKG forandringer: LBBB, Q-tak i flere afledninger, AFLI, LVH og ST-T-abnormitet
Imaging: Rtg. thorax med stase/inkompensation, Lungeultralyd med B-lines

Anbefalede fortolkningsgrænser for natriuretisk peptid (NP)

Markør		NP Normal		NP let forhøjet		NP svært forhøjet	
		Rule-out	Normal	Gråzone	Sandsynligt forhøjet	Svært forhøjet	
proBNP pg/mL	<50 år	≤125	eller ≤ ULN (køn, alder)	ULN-299*	300-449	≥450	≥3 gange ULN
	50-74 år	≤300		ULN-599*	600-899	≥900	
	≥75 år	≤300		ULN-599*	600-1799	≥1800	
pmol/L	<50 år	≤15	eller ≤ ULN (køn, alder)	ULN-35*	36-52	≥53	
	50-74 år	≤35		ULN-70*	71-105	≥106	
	≥75 år	≤35		ULN-70*	71-211	≥212	
BNP pg/mL		≤100	eller ≤ ULN	ULN-149	150–499	≥500	≥3 gange ULN*
pmol/L		≤29	eller ≤ ULN	ULN-42	43-144	≥145	

ULN=Upper Limit of Normal= øvre normalværdi for køn og alder.
Tolkning må gøres i relation til den kliniske problemstilling. Der er stor usikkerhed ved tolkning af let forhøjede koncentrationer. De * markerede koncentrationer er ikke guideline-baserede grænseværdier, men skrivegruppens forslag baseret på tidligere studier og øvre normalværdi for køn og alder.

Referencer

1. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(16):e147-239.
2. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(6):776-803.
3. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(8):891-975.
4. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(6):715-731.
5. https://www.westgard.com/biodatabase1.htm. 2014.
6. Myhre PL, Vaduganathan M, Claggett B, et al. B-Type Natriuretic Peptide During Treatment With Sacubitril/Valsartan: The PARADIGM-HF Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(11):1264-1272.
7. Hildebrandt P, Collinson PO, Doughty RN, et al. Age-dependent values of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide are superior to a single cut-point for ruling out suspected systolic dysfunction in primary care. *European heart journal*. 2010;31(15):1881-1889.
8. Dansk Cardiologisk Selskab. Behandlingsvejledning Kapitel 5 – Kronisk hjertesvigt. 2020.
9. Cao Z, Jia Y, Zhu B. BNP and NT-proBNP as Diagnostic Biomarkers for Cardiac Dysfunction in Both Clinical and Forensic Medicine. *Int J Mol Sci*. 2019;20(8).
10. Nielsen OW, Valeur N, Sajadieh A, Fabricius-Bjerre A, Carlsen CM, Kober L. Echocardiographic subtypes of heart failure in consecutive hospitalised patients with dyspnoea. *Open Heart*. 2019;6(1):e000928.
11. Januzzi JL, Jr., Camargo CA, Anwaruddin S, et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol*. 2005;95(8):948-954.
12. Januzzi JL, Jr., Chen-Tournoux AA, Christenson RH, et al. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in the Emergency Department: The ICON-RELOADED Study. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(11):1191-1200.
13. Lankeit M, Jimenez D, Kostrubiec M, et al. Validation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide cut-off values for risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2014;43(6):1669-1677.
14. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020;41(4):543-603.
15. Karthikeyan G, Moncur RA, Levine O, et al. Is a pre-operative brain natriuretic peptide or N-terminal pro-B-type natriuretic peptide measurement an independent predictor of adverse cardiovascular outcomes within 30 days of noncardiac surgery? A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(17):1599-1606.
16. Rodseth RN, Biccard BM, Le Manach Y, et al. The prognostic value of pre-operative and post-operative B-type natriuretic peptides in patients undergoing noncardiac surgery: B-type natriuretic peptide and N-terminal fragment of pro-B-type natriuretic peptide: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(2):170-180.
17. Clavel MA, Malouf J, Michelena HI, et al. B-type natriuretic peptide clinical activation in aortic stenosis: impact on long-term survival. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(19):2016-2025.
18. Pizarro R, Bazzino OO, Oberti PF, et al. Prospective validation of the prognostic usefulness of brain natriuretic peptide in asymptomatic patients with chronic severe mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(12):1099-1106.
19. Pizarro R, Bazzino OO, Oberti PF, et al. Prospective validation of the prognostic usefulness of B-type natriuretic peptide in asymptomatic patients with chronic severe aortic regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(16):1705-1714.
20. Felker GM, Anstrom KJ, Adams KF, et al. Effect of Natriuretic Peptide-Guided Therapy on Hospitalization or Cardiovascular Mortality in High-Risk Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;318(8):713-720.
21. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC, Jr. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(5):976-982.
22. Roche Diagnostics Ltd. Roche NT-proBNP package insert (Elecsys proBNP II, V 2.0 Danish). 2017.
23. Hess G, Runkel S, Zdunek D, Hitzler WE. N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in healthy blood donors and in patients from general practitioners with and without a diagnosis of cardiac disease. *Clin Lab*. 2005;51(3-4):167-172.
24. Løvschall C, Udsen FW, Hornung N, Najbjerg AG, Valentin G, Palmhøj Nielsen C. Diagnostik af hjertepatienter i almen praksis. Systematisk litteraturgennemgang vedrørende diagnostik af hjertepatienter i almen praksis via biomarkøren NT-proBNP. *Aarhus: DEFACTUM, Region Midtjylland*. 2018.
25. Diagnosis and management of adults with chronic heart failure: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2018;362:k4080.
26. Ricos C, Alvarez V, Cava F, et al. Current databases on biological variation: pros, cons and progress. *Scand J Clin Lab Invest*. 1999;59(7):491-500.