



SAHLGRENKA AKADEMIN

N-terminal pro-brain natriuretiskt peptid och Högsensitivt
Troponin T som screeningverktyg av
okänd aortastenosis vid höftfraktur hos äldre patienter

Examensarbete inom medicin

Simon Cajfeldt

Läkarprogrammet

Göteborg, Sverige 2021

Handledare: Ragnar Henningsson

AnOpIVA, Centralsjukhuset Karlstad

Bengt Nellgård, Sahlgrenska Akademin, GU

Innehåll

Sammanfattning	3
Förkortningar	4
Bakgrund	5
Aortastenos:	5
Biomarkörer:	7
Natriuretiska peptider:.....	7
Troponin T:	7
Höftfraktur:.....	8
Syfte	9
Metod och material	9
Studiedesign och deltagare	9
Datainsamling.....	10
Etik	12
Urval	12
Resultat	13
Diskussion	17
Huvudsakliga resultat	17
Styrkor och svagheter.....	18
Framtida forskning	20
Vår studie i relation till andra studier.....	21
Slutsats	21
Populärvetenskaplig sammanfattning	23
Tack	24
Bilagor	25
Referenser	27

Sammanfattning

Title	
N-terminal pro-brain natriuretic peptide and high-sensitive troponin T as a screening tool for unknown aortic stenosis in elderly patients with hip fracture	
Author	Supervisor
Simon Cajfeldt	Ragnar Henningsson & Bengt Nellgård
Läkarstudent	Docent, öl Docent, univ.lektor, öl
Background: Aortic stenosis is the most common heart valve disease in the world. It is unknown for most people that they have an aortic stenosis due to normal aging or comorbidity, therefore most symptoms go disguised. Old people fall frequently and get hip fractures and sometimes this is due to but also the first sign of an unknown aortic stenosis (AS). Biomarkers such as NT-proBNP and hs-TnT are often used to estimate heart function in patients, such as coronary ischemia and heart failure.	
Aim: The purpose of this study was to examine if there is a correlation between elevated NT-proBNP and/or hs-TnT and unknown aortic stenosis among elderly patients prior to traumatic hip surgery.	
Method: This pilot observational study included 13 patients >75 years scheduled for hip surgery due to a fall. All participants were randomly selected. Pre- and 2-days postoperatively NT-proBNP and hs-TnT were analyzed. A postoperative ultrasound echocardiography (UCG) was performed on the patients to assess if an AS was present or not. The echocardiographic measurements were used to grade the degree of aortic stenosis (if present) to test our hypothesis.	
Results: 11/13 patients increased in both NT-proBNP and hs-TnT postoperative. 4/8 patients with AS had a NT-proBNP >1000ng/L preoperatively, levels noted in only 1/5 patients without AS. 7/8 patients with AS had a hs-TnT >11ng/L, whereas only 2/5 with no AS demonstrated this. Patients with AS had a mean increase of NT-proBNP by 440%, compared to 86% in those without AS. For hs-TnT there were a mean increase by 131% in AS, and 85% in those without AS.	
Conclusion: In this pilot study we found that 4/13 patients had moderate to severe AS, 4/13 had minor AS, while 5/13 had no AS. 11/13 patients had increased values in NT-proBNP over time while all patients (13/13) had enhanced hs-TnT over time. These results indicate that cardiac biomarkers enhance over time in this frail cohort of patients. Although, no direct correlation can be made between increased	

biomarkers and diagnosis of AS, which was anticipated in this pilot project. However, it seems likely that an enlarged future study may find a correlation.

Keywords: Aortic stenosis; Hip fracture; hs-TnT; NT-proBNP; Elderly patients

Förkortningar

AKS = Akut koronart syndrom

AS = Aortastenos

ASA = American Society of Anaesthesiologists

AVA = Aortaklaffens öppningsarea

BNP = Brain Natriuretic Peptide

EF = Ejektionsfraktion

UCG = Ekokardiografi

Hs-TnT = Högsensitivt Troponin T

V-max = Maximal flödes hastighet

NP = Natriuretiska peptider

NT-proBNP = N-terminal pro-brain natriuretiskt peptid

Bakgrund

Många äldre som opereras för höftfraktur har oftast fått det till följd av ett fall. Att ramla kan såklart ske av naturliga orsaker, som att man kliver på en isfläck eller trampar snett, men en annan möjlig orsak kan vara just en okänd aortastenosis (AS). En AS kan innebära symtom som nedsatt kondition, andnöd (dyspné) eller plötslig svimning (synkope), faktorer som således kan leda till att man ramlar och får en fraktur. Att hos dessa patienter som inte har diagnosen aortastenosis hitta en okänd aortastenosis med ett enkelt blodprov vore av stort värde.

Aortastenosis:

Aorta stenosis är den vanligast förekommande klaffsjukdomen i världen[1]. Vid en ålder >65 är prevalensen >25% i västvärlden, vilket innefattar större delar av Europa, Nordamerika och Australien[2]. Ser man till den totala befolkningen världen över är prevalensen i samma åldersgrupp 3% [3]. Vid 80 års ålder har 10% av befolkningen en AS[4], och när symtom väl framträder innebär det en dålig prognos[3, 5]. Obehandlad leder symtomatisk AS till en årlig dödlighet på 25% med en medelöverlevnad på bara 2-3 år[6]. Faller man dessutom inom kriterierna för skör¹ patient[7] kan mortaliteten vid svår asymtomatisk AS vara så hög som ≈70% inom 2 ½ år[8]. Kardinalsymtomen vid AS är dyspné, synkope och angina.

Överlevnaden efter man utvecklat något av dessa symtom är 2, 3 samt 5 år för respektive symtom om man går obehandlad[9]. Det är dock inte alltid lätt att skilja på vad som är symtom från en AS eller bara vanligt åldrande eller samsjuklighet. Ofta maskeras aortastenosens av en annan sjukdom, exempelvis lungsjukdom, anemi och/eller övervikt som går med liknande symtombild[1, 10]. Det upplevs även alltför ofta bara vara försämrad kondition då man blivit äldre[3, 6]. Asymtomatiska patienter med svår AS har ofta en sämre

¹ Tillstånd av accelererande biologiskt åldrande, kroppen får minskad förmåga att anpassa till fysiska, psykiska och sociala påfrestningar.

prognos än symtomatiska på grund av ökad risk för snabb funktionell försämring. Att drabbas av plötslig död vid asymtomatisk AS sker i 1% av fallen per år[6].

Golden standard vid diagnostik av AS är ekokardiografi (UCG)[11], som utförs på klinisk misstanke. Graden av aortastenosis mäts med ekokardiografi samt doppler där man mäter maximala flödes hastigheten över aortaklaffen (V-max), beräknar max- och medelgradient samt beräknar aortaklaffens öppningsarea (AVA)[9]. Aortastenos delas in i tre svårighetsgrader:

Tabell 1. Gradering av aortastenos

Stenosgrad	V-max	Maxgradient	Medelgradient	AVA
Lindrig	>2,5–2,9 m/s	25–35 mmHg	<20 mmHg	1,5–2,0 cm ²
Måttlig	3,0–3,9 m/s	36–63 mmHg	20–39 mmHg	1,1–1,4 cm ²
Uttalad	≥4,0 m/s	≥64 mmHg	≥40 mmHg	≤1,0 cm ²

Gradering av aortastenos, mäts med ekokardiografi samt doppler. Stenosen graderas utefter antingen maximal flödes hastighet (v-max), maxgradient, medelgradient eller aortaklaffens öppningsarea (AVA).[12].

Idag är UCG enbart indicerad hos patienter med ett högt oförklarbart systoliskt blåsljud, ett ensamt andra hjärtljud, historia av bicuspid aortaklaff eller symtom som talar för AS. Dock blir auskultationsljuden ofta maskerade, likaså symtomen som nämns ovan, och ett pulserande karotiskärl (som kliniskt talar för AS) syns oftast inte hos äldre patienter med ateroskleros och/eller hypertoni[3]. Detta leder till ökad risk att man missar flertalet aortastenosor preoperativt. Att ha måttlig eller uttalad AS leder till signifikant ökad risk för perioperativa komplikationer, 30 dagars mortalitet och även 1 års mortalitet hos just äldre patienter som genomgår en höftoperation[13]. Så någon typ av komplettering till UCG och den kliniska undersökningen vore av värde vid misstänkt okänd AS. Ett flertal studier har undersökt sambandet mellan biomarkörer och AS och påvisat att dessa kan ge prognostisk information vid känd AS[14-16]. Kanske kan de vara användbara vid en misstänkt okänd AS?

Biomarkörer:

N-terminal-pro-brain natriuretiskt peptid (NT-proBNP), Brain Natriuretic Peptide (BNP) och högsensitivt Troponin T (hs-TnT) är samtliga biologiska molekyler som ökar vid olika sjukdomar/tillstånd i hjärtat och därigenom ger en bild av svårighetsgraden och prognosen av respektive sjukdom. De kan även användas som ett monitoreringsverktyg för att se om en behandling fungerar[16]. Det vore väldigt gynnsamt att ha sådana markörer även vid klaffsjukdomar[11].

Natriuretiska peptider:

Natriuretiska peptider (NP), så som NT-proBNP och BNP, används idag främst vid hjärtsvikt, ischemisk hjärtsjukdom och/eller pulmonär hypertension. Nyliga studier visar också ett samband mellan AS och NP[16], där man ser att asymtomatiska patienter med uttalad AS och högre nivåer av NP utvecklar symtom tidigare och oftare än de med lägre nivåer[14-17]. Lin, A., et al. fann en nedre gräns, utan ökad risk att utveckla symtom samt utveckla dessa mer sällan, för NT-proBNP på 50 pmol/L (≈ 2109 ng/L)[15], medan Bergler-Klein, J., et al. noterade att den nedre gränsen gick redan vid 678 ng/L[14], oavsett ålder i båda studierna. Gränsen för normalt NT-proBNP kan variera beroende vilken mätmetod eller vilket laboratorium som analyserar proverna, men skall ligga runt 300 ng/L eller mindre vid ålder ≥ 60 [18]. Samtliga värdena från studierna ovan är över den svenska referensen, således kan ett stegrat NT-proBNP hos en patient utan känd AS inge misstanke om sådant.

Troponin T:

Troponin T har tidigare främst använts som en markör för nekros/ischemi av hjärtmuskulatur vid akut koronart syndrom (AKS). Den relativt nya metoden att analysera högsensitivt troponin T medför en detektion av lägre nivåer av cirkulerande TnT och detta ger en överlägset bättre diagnostik och prognostisk information. Detta ger även möjlighet att

undersöka patienter med icke akut kardiell sjukdom som kan ha ett TnT under tidigare mätbara nivåer. Detta ger oss möjlighet att analysera patienter med stabil och subklinisk kardiovaskulär sjukdom, såsom AS[19]. Ferrer-Sistach, E., et al. visade att hs-TnT var en användbar biomarkör att förutspå symtomstart vid asymtomatisk AS samt förutspå kardiovaskulära händelser (så som död i hjärt-kärlsjukdom, behov av sjukhusvård på grund av hjärt-kärlsjukdom) samt behov av klaffoperation. Patienter med en hs-TnT nivå >10 ng/L hade en tiofaldig ökad risk för något av ovannämnda händelser[20]. Har man samtidigt en stegring av båda dessa biomarkörer, hs-TnT och NP, ger det en sammanlagd ökad mortalitet vid AS[21].

Höftfraktur:

Att ramla vid hög ålder är en stor riskfaktor för att ådra sig en höftfraktur. Antalet höftfrakturer var under 1990-talet cirka 1,66 miljoner per år världen över och uppskattas öka till cirka 6 miljoner per år 2050[22]. Skandinavien har den högsta rapporterade incidensen av höftfrakturer i hela världen, och de två ledande länderna är Sverige och Norge[23]. Adunsky, A., et al. gjorde en studie på äldre med höftfraktur samt AS och noterade att av de 62 deltagande patienter med AS (34% lindrig AS, 66% måttlig AS) hade 19,1% haft symtom från sin AS före frakturen (synkope, angina eller dyspné). De fann även att inlagda patienter med AS hade en signifikant högre mortalitet motsvarande 6,5% kontra 3,3% hos kontrollgruppen utan AS[24]. Rostagno, C., et al., gjorde en liknande studie där de undersökte 145 patienter med känd AS som skulle genomgå höftfraktursoperation och visade att 66/145 (45,5%) av patienterna hade lindrig, 47/145 (32,4%) hade måttlig och 32/145 (22,1%) hade svår AS. Kontrollgruppen var 283 matchade patienter. Det var ingen skillnad i kön eller ålder mellan grupperna. 12 patienter med AS och 4 patienter från kontrollgruppen hade postoperativ hjärtinfarkt (8,3% mot 1,1%). Inom gruppen med AS motsvarade detta 15,6% av patienter med svår AS, 8,5% måttlig, och 4,5% med lindrig. 30 dagars mortaliteten hos

patienter med AS var 6,2% (9 av 145), dubbelt mot kontrollgruppen på 3,1%. Kombinerad 30 dagars mortalitet och hjärtinfarkt var 14,5% vid AS mot 4,2% i kontrollgruppen. Slutligen såg man att 1-års mortaliteten var signifikant högre hos patienter med måttlig till svår AS mot lindrig AS och kontrollgrupp (46%, 16% och 18%)[4]. Många studier har tidigare varit oeniga om icke kardiell kirurgi är farligt vid svår AS eller ej. Leibowitz, D., et al., motbevisade dock sistnämnda studien till viss del när de undersökte 70 patienter med svår AS ($AVA \leq 1,0\text{cm}^2$) som opererades för höftfraktur (kontrollgrupp utan AS i samma ålder). Man undersökte utfallet av postoperativa hjärtåkommor ledande till död, akut koronart syndrom eller lungödem inom 30 dagar. Resultaten visade ingen signifikant skillnad mellan grupperna gällande dessa utfall[25].

Syfte

Syftet med denna studie är att undersöka om det finns ett samband pre- och postoperativt mellan hjärtmarkörer NT-proBNP och/eller hs-TnT vid okänd aortastenosis hos patienter äldre än 75 år som ska opereras för en akut höftfraktur.

Metod och material

Studiedesign och deltagare

Studien är upplagd som ett pilotprojekt av typen observation. Pilotstudier används för att i mindre skala kontrollera om upplägget av studien är fungerande inför eventuella framtida studier i större skala[26]. Slumpmässigt valda patienter som faller inom inklusions- och exklusionskriterierna, se nedan, tillfrågas om deltagande i studien. Informationen om vilka patienter som skall genomgå just önskvärda operation extraheras ur op-planeringsverktyget Provisio®, där man dag för dag ser vilka patienter som ska eller har genomgått en operation.

Innan patienten tillfrågas görs en snabb överblick av patientens tidigare diagnoser för att utesluta diagnosen aortastenosis eller aortaskleros. Muntlig information ges vad det innebär att delta och att de när som helst får avbryta. Skulle man avböja deltagande respekteras detta och en ny slumpmässig patient hämtas från databasen. Denna process fortgår tills minst 10 patienter har genomgått en fullständig omgång med prover och UCG. Som tillägg erbjuds patienten att få genomfört UCG journalfört inför eventuella framtida behov av studieansvariga Ragnar Henningsson.

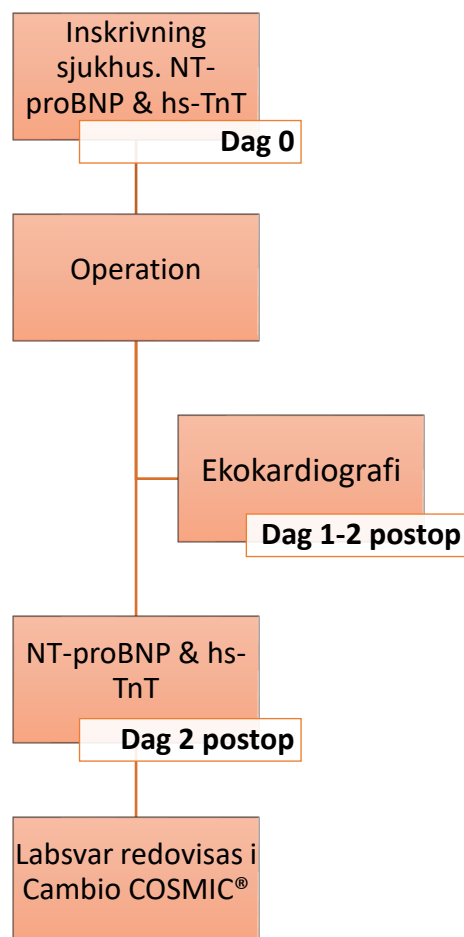
Datainsamling

När patienten skrivs in för operation, dag 0, tas i samband med sedvanliga labprover även NT-proBNP och hs-TnT, som redan är förbeställt på alla patienter som skrivs in från akuten under de 3 veckor då datainsamling pågår. Prover tas av ansvarig sjuksköterska på akuten.

Provsvaren rapporteras i Karlstads sjukhus labportal, Cambio COSMIC®, där de sedan avläses och sparas separat i en Microsoft Excel© fil för respektive deltagare. Deltagarna har då fått ett nummer från 1 och stigande för att redovisas anonymt i studien. Dag 2 efter operation tas proverna ånyo och genomgår samma avläsning och lagring. Patienterna ligger då på ortopedkliniken och sjuksköterskorna har blivit muntligt och skriftligt informerade (bilaga 1) om varför uppföljande prover är beställda. Dag 1–2, beroende på patientens tillgänglighet, utförs även ett UCG av Ragnar Henningsson, specialistläkare inom Anestesi och Intensivvård, för att undersöka om patienten har en aortastenosis eller inte (Figur 1, *flödesschema*). Ultraljudsapparaten som används är en Vivid S70N, GE Healthcare, med ultraljudsproben Cardiac E. Projektioner tas i parasternal långaxelvy och apikal fyrrumsvy. Samtliga patienter undersöks i ryggläge. Syns ingen uppenbar skleros på aortaklaffens blad och de upplevs gracila utan någon abnorm rörelse mäts enbart flödeshastigheten för att bekräfta en icke-stenoserad aortaklaff. Syns dock något av ovannämnda fynd görs en fullständig undersökning av aortaklaffen utefter aortaklaffens öppningsarea, v-max, max- och

medelgradient. Aortaklaffens öppningsarea (AVA) graderar stenosen där en AVA på 1,5–2,0 cm² klassas som lindrig, 1,1–1,4 cm² måttlig, och ≤ 1,0 cm² uttalad. AVA beräknas med hjälp av kontinuitetsekvationen. Samtliga värden sparas i befintlig Excel fil för respektive deltagare. Vi mäter också patientens ejektionsfraktion (EF) enligt biplan Simpson eller Teichholz. Patientens riskklassificering enligt American Society of Anaesthesiologists (ASA) registreras liksom vilken anestesityp hen hade under operationen (generell eller spinal). Dessa tillägg kan vara av intresse för framtida studier inom området.

Figur 1. Flödesschema



Figur 1: Flödesschema beskrivande insamling av biomarkörer och ultraljud. Postop=efter operation. NT-proBNP= N-terminal pro-brain natriuretiskt peptid. Hs-TnT= Högsensitivt Troponin T. "NT-proBNP & hs-TnT" illustrerar när i tiden de togs.

Då all data är insamlad från samtliga deltagare redovisas de individuellt, se *resultat*.

Etik

Etikprövning är inte gjord då detta är ett pilotprojekt med 10–15 deltagare och skall ej publiceras i någon större studie. Deltagande i studien innebär för patienten inga andra invasiva undersökningar än de som ingår i det normala omhändertagandet av patienter med höftfraktur. Även UCG används i Karlstad ofta perioperativt för bedömning av dessa patienters hjärtfunktion. Det sker heller ingen omfattande journalgranskning då enbart labresultat extraheras och kontroll av tidigare diagnoser. Uppdragstilldelning för granskning av diagnos och labresultat är signerat av Ragnar Henningsson.

Urval

Inklusionkriterier:

Ålder >75

Höftfraktur till följd av fall

Exklusionskriterier:

Känd aortastenosis eller aortaskleros

Ålder <75

Resultat

13 personer valde att delta i studien. Nedan illustreras tabeller av samtliga deltagares uppmätta värden samt kort deltagarbeskrivning. Alla deltagare har opererats för höftfraktur efter ett fall. Eventuell stenos graderas utefter aortaklaffens öppningsarea (AVA). Redovisning av procentuell förändring i tabellerna avrundas till närmaste decimaltal.

Tabell 2. Uppmätta individuella biomarkör-värden pre- och postoperativt samt dess förändring både procentuellt och som enskilt värde.

Patient-nummer	<i>NT-proBNP (ng/L)</i>				<i>Hs-TnT (ng/L)</i>			
	Preop.	Postop.	Förändring	F-%	Preop.	Postop.	Förändring	F-%
1	4940	7690	+2750	+56%	87	103	+16	+18%
2	788	1900	+1112	+141%	10	34	+24	+240%
3	195	473	+278	+143%	10	22	+12	+120%
4	3040	11800	+8760	+288%	67	116	+49	+73%
5	207	292	+85	+41%	10	14	+4	+40%
6	4170	10800	+6630	+159%	273	1205	+932	+341%
7	401	2890	+2489	+620%	61	218	+157	+257%
8	180	385	+205	+114%	11	14	+3	+27%
9	77	1330	+1253	+1627%	21	67	+46	+219%
10	2140	3160	+1020	+48%	30	33	+3	+10%
11	122	104	-18	-15%	16	21	+5	+31%
12	1050	600	-450	-43%	26	38	+12	+46%
13	20	175	+155	+775%	12	19	+7	+58%

Uppmätta värden av NT-proBNP och Hs-TnT före och efter operation samt dess förändring. Preop = före operation. Postop = efter operation. F-% = Procentuell förändring. NT-proBNP = N-terminal pro-brain natriuretiskt peptid. Hs-TnT = Högsensitivt Troponin T.

Tabell 3. Individuella resultat på ultraljud hjärta. Grupperade från *ingen stenosis* till *uttalad*.

Patientnummer	Ultraljud hjärta					
	V-max m/s	Maxgradient mmHg	Medelgradient mmHg	AVA cm ²	Ejektionsfraktion	AS Klassificering
2	0,68	1,83	-	2,2	44%	Ingen
3	1,21	5,88	-	-*	61%	Ingen
8	1,09	5,04	2,82	2,2	46%	Ingen
10	1,25	6,25	5,1	2,7	50%	Ingen
11	1,65	10,92	-	2,9	63%	Ingen
1	1,84	14	9	1,9	60%	Lindrig
4	1,55	9,64	-	1,9	37%	Lindrig
9	1,47	7,49	4,71	1,9	47%	Lindrig
13	1,15	5,27	3,56	1,8	68%	Lindrig
5	2,43	23,61	-	1,2	59%	Måttlig
7	1,86	13,36	7,56	1,1	36%	Måttlig
6	3,51	49,66	35,41	0,8	60%	Uttalad
12	1,24	44,76	28,26	1,0	59%	Uttalad

Resultat av ultraljud hjärta grupperade efter stenosisgrad. V-max = maximal flödes hastighet. AVA = Aortaklaffens öppningsarea. AS klassificering = Gradering av aortastenosis. Bindestreck (-) = bortfall av värde. * = bedömdes ej nödvändig vid okulär besiktning. Bekräftades med flödesmätning.

Tabell 4. Redogörelse av varje patient beträffande kön, ålder, anestesityp och ASA klass.

Patientnummer	Kön	Ålder	Op. Typ	ASA klass
1	Kvinna	80	Generell	3
2	Kvinna	86	Spinal	3

3	Kvinna	78	Spinal	2
4	Man	85	Spinal	3
5	Kvinna	86	Spinal	3
6	Man	95	Spinal	3
7	Kvinna	91	Spinal	3
8	Man	84	Generell	3
9	Man	89	Spinal	3
10	Man	75	Spinal	3
11	Man	86	Spinal	2
12	Man	86	Spinal	3
13	Man	76	Generell	3

Patientredovisning. Op. typ = Typ av operation, generell eller spinal. ASA klass = American Society of Anaesthesiologists, preoperativ bedömning gjord av anestesilog.

Sammanfattning av resultat

Tabell 5. Sammanfattning av procentuell förändring i biomarkörer hos samtliga deltagare samt om de hade en lindrig, måttlig, uttalad eller ingen stenosis (-).

Patientnummer	NT-proBNP	hs-TnT	Typ av stenosis
1	+56%	+18%	Lindrig
2	+141%	+240%	-
3	+143%	+120%	-
4	+288%	+73%	Lindrig
5	+41%	+40%	Måttlig
6	+159%	+341%	Uttalad
7	+620%	+257%	Måttlig
8	+114%	+27%	-
9	+1627%	+219%	Lindrig
10	+48%	+10%	-
11	-15%	+31%	-
12	-43%	+46%	Uttalad
13	+775%	+58%	Lindrig

NT-proBNP = N-terminal pro-brain natriuretiskt peptid. Hs-TnT = Högsensitivt Troponin T.

Tabell 6. Kategoriserad tabell av förändring för respektive stenograd, *ingen, lindrig, måttlig, uttalad*, och dess preoperativa biomarkör-värden för samtliga deltagare.

	<i>NT-proBNP före operation</i>	<i>NT-proBNP förändring i %</i>	<i>Hs-TnT före operation</i>	<i>Hs-TnT förändring i %</i>
<i>Ingen</i>				
<i>Patient 2</i>	788	+141%	10	+240%
<i>Patient 3</i>	195	+143%	10	+120%
<i>Patient 8</i>	180	+114%	11	+27%
<i>Patient 10</i>	2140	+48%	30	+10%
<i>Patient 11</i>	122	-15%	16	+31%
<i>\bar{x} förändring</i>		+86%		+85%
<i>Lindrig</i>				
<i>Patient 1</i>	4940	+56%	87	+18%
<i>Patient 4</i>	3040	+288%	67	+73%
<i>Patient 9</i>	77	+1627%	21	+219%
<i>Patient 13</i>	20	+775%	12	+58%
<i>\bar{x} förändring</i>		+687%		+92%
<i>Måttlig</i>				
<i>Patient 5</i>	207	+41%	10	+40%
<i>Patient 7</i>	401	+620%	61	+257%
<i>\bar{x} förändring</i>		+331%		+149%
<i>Uttalad</i>				
<i>Patient 6</i>	4170	+159%	273	+341%
<i>Patient 12</i>	1050	-43%	26	+46%
<i>\bar{x} förändring</i>		+58%		+194%

NT-proBNP = N-terminal pro-brain natriuretiskt peptid. Hs-TnT = Högsensitivt Troponin T. \bar{x} = medelvärde.

Av 13 deltagare hade 4 patienter lindrig, 2 måttlig, 2 uttalad och 5 ingen stenosis.

Samtliga patienter uppvisade stegrade värden av båda biomarkörerna, förutom patient 11 och 12 som sjönk i NT-proBNP. NT-proBNP förändrade sig procentuell individuell mellan -43% till +1627%, med ett medelvärde +304%.

Hs-TnT uppvisade en procentuell individuell förändring mellan +10% till +341% med ett medelvärde +114%.

Tabell 7. Lägsta biomarkörvärde preoperativt samt förändring av biomarkör i medelvärde postoperativt.

	<i>Lägsta NT-proBNP</i>	<i>\bar{x} av ökning NT-proBNP</i>	<i>Lägsta hs-TnT</i>	<i>\bar{x} av ökning hs-TnT</i>
<i>Ingen AS</i>	122 ng/L	+86%	10 ng/L	+85%
<i>Påvisad AS</i>	20 ng/L (lindrig AS)	+440%	10 ng/L (måttlig AS)	+131%

Lägsta uppmätta biomarkör preoperativt vid påvisad och inte påvisad AS, samt medelvärde av biomarkörernas förändring postoperativt. Medelvärde = \bar{x} . NT-proBNP = N-terminal pro-brain natriuretiskt peptid. Hs-TnT = Högsensitivt Troponin T. AS = aortastenosis.

Diskussion

Huvudsakliga resultat

I denna pilotstudie kunde vi påvisa att 13/13 patienter hade stigande värden av hs-TnT från pre- till postop, oberoende om de hade en AS eller ej. Beträffande NT-proBNP noterades att 11/13 patienter också hade ökande värden postoperativt, också oberoende om de hade en AS eller ej. Materialet är dock för litet för att uttala sig om en AS i sig påverkade biomarkörernas förändringar.

Man kan dock se att majoriteten av patienterna med AS (oberoende av grad) hade högre initiala värden av biomarkörer än de utan AS (tabell 6). 1/5 patienter utan AS hade ett NT-proBNP >1000ng/L vid första analysen, medan vid påvisad stenosis fanns detta bland 4/8. Vissa patienter hade värden >4000ng/L (tabell 6). Om man räknar fram medelvärdet av procentuell ökning kan man, vid båda biomarkörerna, se en klart högre stegring vid AS än utan AS. Detta främst om man tittar på NT-proBNP där en procentuell ökning skett med 440% vid påvisad AS jämfört 86% vid ingen AS (tabell 7). Denna trend syns även vid hs-TnT, dock inte lika stor, där en ökning skett med 131% vid påvisad AS jämfört 85% vid ingen AS (tabell 7). Ser man på medelvärde av respektive AS-typ jämfört ingen AS är resultatet klart mer fluktuerande. Exempelvis har lindrig AS en medelvärdesökning av NT-proBNP på 687% jämfört 58% vid uttalad (tabell 6). Något som talar emot hypotesen då det borde skett en större ökning av biomarkörer vid mer uttalad AS jämfört ingen AS (+86%). En större studiepopulation behövs dock för att kunna verifiera/förkasta dessa fynd då vissa extremvärden för resultaten i en viss riktning.

I denna pilotstudie verkar hs-TnT vara den markör som tydligast kan prediktera en AS. Enbart 2 patienter *utan stenosis* hade ett hs-TnT >11ng/L (patient 10 och 11). Däremot hade 7/8 patienter värde >11ng/L vid påvisad stenosis, oberoende av stenosisgrad (tabell 6). Ferrer-Sistach, E., et al. visade i sin artikel att om man hade ett hs-TnT >10ng/L vid symtomstart för asymtomatisk AS hade man en tiofaldig ökad risk för kardiovaskulära händelser (se kapitel *Troponin T*)[20]. Kanske speglar resultatet i denna studie även att ≈10ng/L är gränsvärdet för att man ska ana att en patient har en okänd aortastenosis, så som hypotesen vill besvara. Ingen patient med påvisad AS hade ett hs-TnT <10ng/L.

Styrkor och svagheter

En klar styrka i studien är metoden att samla in data. Ingen patient missades vid rekryteringen då NT-proBNP och hs-TnT redan var förbeställt i det paket som togs vid inskrivning på

akuten på alla patienter. Ville man sedan inkludera någon i studien, då inklusion- och exklusionskriterier var uppfyllda, var redan initiala prover tagna. Detta innebar att man inte behövde kontrollera inläggningar dygnet runt.

Den finns skäl att anta att studieupplägget efter en del smärre förändringar skulle fungera i en större prospektiv studie. Då måste man också göra en powerberäkning för att räkna ut hur många patienter man behöver ha med för att uppnå statistisk signifikans och för att säkert anta eller förkasta hypotesen. Denna power uträkning kan göras från andra studier och från denna pilotstudie.

Man behöver också se över antalet inklusion- och exklusionskriterier. Detta för att det finns andra åkommor förutom AS som kan leda till stegrade nivåer av NP. För att nämna några har vi krans-kärlsjukdom, förmaksflimmer, mitralis insufficiens, hypertrofisk kardiomyopati och njursvikt. Samtliga kan ge stegrade nivåer av NP, och utöver detta ökar biomarkörerna med ålder och är naturligt något högre hos kvinnor än män efter ålderskorrektion[15].

När man studerar förändringar av NT-proBNP brukar man ofta exkludera patienter med en GFR <60mL/min/1,7m² då det ökar koncentrationerna av NT-proBNP i blodet och kan ge falska mätvärden[14]. I denna studie har vi inte tagit hänsyn till patientens njurfunktion eller andra sjukdomar som kan påverka nivåerna av NP. Kanske hade vissa av patienterna som uppvisade stegrade biomarkörer samt en AS ingen samsjuklighet, då kan resultatet vara representativt. Men kanske hade patienterna utan påvisad AS, med stegrade biomarkörer, samsjuklighet som gjorde att markörerna trots allt steg. Då ger det ett falskt negativt. För att bevisa detta behövs ytterligare studier med utökade inklusion -och exklusionskriterier som tar hänsyn till samsjuklighet för att sortera bort de faktorer som utöver AS påverkar biomarkörerna. Således behöver man fördjupad kunskap gällande samtliga åkommor som man idag vet kan ge påverkade biomarkörer och exkludera dessa patienter vid studiestart. I praktiken behöver man säkerligen lista samtliga åkommor på en blankett vid rekrytering för

att göra patienter varse om sina potentiella påverkande faktorer. Det räcker nog inte att fråga om hen har eller inte har exempelvis en hjärt-kärlsjukdom.

Vi valde att använda aortaklaffens öppningsarea (AVA) som gradering av aortastenosen. Det finns dock fallgropar när man mäter AVA (exempel dålig kammarfunktion, förmår ej öppna klaffen maximalt) och mätningarna bör granskas kritiskt innan de accepteras. Primärt i kliniken sker graderingen av AS oftast med maxhastigheten (v-max) och medeltryckskillnaden[27]. Tyvärr fick vi bortfall av medelgradient hos vissa deltagare så att göra en ny gradering efter befintliga data var tyvärr inte möjligt hos alla, därför utgick vi primärt från AVA. Tittar man dock på den data vi har kan man se att vissa stenoser faller inom någorlunda korrekt gradering för flera variabler, exempelvis patient 6, där AVA graderar stenosen som uttalad, medens v-max och medelgradient graderar den måttlig. Vi har dock stött på delade meningar under granskning av artiklar angående vilket mått man faktiskt ska gå på vid gradering av AS. Vissa använder AVA, vissa använder v-max, vissa max- och medelgradient och vissa använder samtliga. I sin helhet får man därför betrakta stenosgraden i denna studie med viss reservation.

Framtida forskning

Att studera om orsaken till fallet, som orsakade höftfrakturen, var till följd av en svimning eller ej vore spännande framtida forskning. Då även försöka sätta detta i relation till eventuell biomarkörstegring. Anledningen till detta är för att när man svimmar vid AS är det på grund av en obalans i afterload² och preload³, främst vid fysisk aktivitet, och hjärtat orkar inte pumpa ut tillräckligt med blod genom den trånga klaffen när behovet ökar. Den cerebrala cirkulationen blir otillräcklig. [28]. Dessutom har man en sämre prognos efter klaffoperation om man har svimning som symtom än om man enbart lider av dyspné, angina eller nedsatt

² Det tryck hjärtat måste arbeta mot för att pumpa ut blod under systole (kontraktion).

³ Hjärtkammarens fyllningsförmåga under diastole (avslappning).

vänsterkammarmfunktion vid uttalad AS[29]. Så på sätt och vis finns det en större vinst i denna patientgrupp att finna en okänd AS.

Vår studie i relation till andra studier

Huruvida man ska mäta NP före operation eller inte vid icke-kardiell kirurgi har länge varit omdiskuterat. Flertalet studier har dock nu konstaterat att stegrade nivåer av BNP eller NT-proBNP är både en kraftfull, och oberoende, prediktion för kardiovaskulära händelser (död, hjärtdöd, hjärtinfarkt, AKS, instabil angina m. fl.) inom veckor till månader efter icke-kardiell kirurgi. Något specifikt gränsvärde har man inte kunnat ena sig om, men alla studier konkluderar att ökade nivåer ger ökad risk. Nivåerna i sig varierar dock beroende på vilken operation man genomgått [30-32]. Kanske kan utökade studier som denna i framtiden ge en klarare bild om vad det preoperativa gränsvärdet är när man vill hitta just en aortastenosis vid höftfraktur. För att undersöka detta behöver man följa patienterna under en längre tid postoperativt och således följa förloppet/utfallet.

Vidare kan man undersöka sambandet ifall generell eller spinal anestesi spelar någon roll vid stegring av dessa biomarkörer. På en så liten population som denna studie hade är det svårt att uttala sig ifall det finns någon skillnad mellan dessa grupper. Intressant nog kunde vi inte hitta någon studie som belyste detta, vilket talar för att fortsatta studier behövs.

Slutsats

I denna pilotstudie såg vi stegrade koncentrationer av biomarkörerna NT-proBNP och hs-TnT hos i princip alla patienter. Inget direkt samband gick att se mellan stegrade biomarkörer NT-proBNP och/eller hs-TnT eftersom alla patienterna oberoende av AS eller ej uppvisade samma ökande trend i förändring av biomarkörerna. Det går att ana att de med påvisad AS i större utsträckning hade högre samt större förändring av biomarkörerna än de utan, men även

här finns avvikande mätvärden som på denna lilla studiepopulation inte går att avfärda som enbart ett slumpvärde.

Studieupplägget visade sig fungera utmärkt vad gäller patientrekrytering och insamling av mätvärden. Ämnet är högintressant och inger helt klart massor med idéer och uppslag för framtida större forskningsstudier.

N-terminal-pro-brain natriuretiskt peptid och Högsensitivt

Troponin T som screeningverktyg av

okänd aortastenosis vid höftfraktur hos äldre patienter

Examensarbete av Simon Cajfeldt, läkarprogrammet T10, VT21

En förtätning av klaffen i hjärtat kopplat till stora kroppspulsådern (aortastenosis) är den vanligast förekommande klaffsjukdomen i världen inklusive Sverige. Den är ofta oupptäckt då symtom som nedsatt kondition, andnöd och svimningar kan maskeras av naturligt åldrande och/eller samsjuklighet. För att upptäcka en aortastenosis måste man genomgå en ultraljudsundersökning av hjärtat.

Idag misstänker man oftast bara en aortastenosis om man uppvisar någon av symtomen som nämns ovan eller om man som läkare lyssnar på hjärtat och hör olika ljud som tyder på en aortastenosis. Syftet med denna studie är att undersöka om man kan ta ett enkelt blodprov före och efter en höftoperation och på så vis få ytterligare misstanke om att patienten har en aortastenosis. Vi undersökte därför NT-proBNP (speglar hjärtats funktion och används främst idag vid hjärtsvikt) och hs-TnT (talar för ev. syrebrist i hjärtat). Utöver dessa prover gjorde vi även ett ultraljud över hjärtat för att se om patienten hade en aortastenosis eller inte. Dessa fynd kopplade vi sedan ihop med vilket värde blodproven visade.

Studien genomfördes på Centralsjukhuset i Karlstad under våren 2021 där 13 patienter undersöktes före, och efter, att de genomgått en höftoperation. Anledningen till att vi

studerade patienter som genomgått en höftoperation var för att de ofta är äldre (vanligare att man har en aortastenosis då) samt att de kan ha ramlat och brutit höften pga. yrsel, ett symptom man kan få till följd av en upptäckt aortastenosis.

Vi fann i studien att 8 av 13 patienter hade en upptäckt aortastenosis. Vi fann även att man inte med säkerhet kan använda blodproverna för att ta reda på om patienten har en aortastenosis eller inte. Detta på grund av att både patienterna med aortastenosis, och de utan, visade stegrade nivåer av undersökta blodprover (NT-proBNP och hs-TnT). Vi kan därför inte med säkerhet uttala oss om det var aortastensen eller någon annan sjukdom/skada som gjorde att blodprovvärdena förändrades. Vad vi dock har märkt är att i de allra flesta fallen hade de patienter där man fann en aortastenosis högre värden eller större förändring av värdena än de utan aortastenosis. I framtiden kan en större studie med fler deltagare och skärpta krav att ingå i studien finna tydligare svar.

Tack

Särskilt tack till Centralsjukhuset Karlstad och min handledare Ragnar Henningsson. Tack även till Göteborgs universitet och min medhandledare Bengt Nellgård.



VARFÖR NT-proBNP & TnT?

Just nu pågår ett examensarbete där vi ska undersöka ovannämnda hjärtmarkörer hos äldre patienter med höftfraktur.

Under vecka 6 till och med 9 kommer det alltså finnas dessa labprover beställda hos er.

Hoppas denna information nått ut till er men skulle det missats kommer här en liten recap:


Har du en patient med misstänkt höftfraktur

bör NT-proBNP samt hs-TnT vara beställd. Vänligen kolla om detta stämmer, om ej, skall dessa prover tas om patienten har en misstänkt höftfraktur och datumet är inom nämnda veckor.

Tacksam för all hjälp! Vid frågor hör av er till Ragnar Henningson, öl. Tel **17434**

Mvh Simon Cajfeldt, läk. kandidat.

Bilaga 2 – Uppdragstilldelning

Sahlgrenska Universitetssjukhuset	
Uppdragstilldelning – tilldelning av särskilda uppdrag	
Uppdragstagarens namn: <i>Simon Cajfeldt</i> Eventuellt VGR-ID:	Befattning/funktion: (anställd som, studerande inom, projektanställd, m.m.) <i>Student, läkarprogrammet</i>
Handledare: (om student) <i>Ragnar Henningsson</i>	Verksamhet: <i>ANOPIVA Karbotad</i>
Uppdrag	
Kortfattad beskrivning av kvalitetsutvecklingsuppdraget: 10-15 patienters labsvar behöver analyseras och eventuell kontroll av tidigare diagnoser i journal.	
Begränsning/särskilda förbehåll:	
Tidsperiod: fr.o.m: <i>210203</i> t.o.m: <i>210601</i>	
Underskrift verksamhetschef eller enhetschef efter delegation från verksamhetschef <i>28/1-2021</i> <i>Ragnar Henningsson</i> Datum och namnteckning	Underskrift av uppdragstagare <i>3/2-2021</i> <i>Simon Cajfeldt</i> Datum och namnteckning
Bakgrund	
<p>I Sahlgrenska Universitetssjukhusets "Riktlinje för åtkomst till patientuppgifter" finns beskrivet hur patientdatalagens ska tillämpas. När du deltar i vården av en patient får du, när du tilldelats behörighet till journalsystem eller andra system (såväl analoga som digitala) innehållande patientuppgifter, ta del av patientuppgifter enligt patientdatalagens regler. Detsamma gäller när du enligt din arbetsbeskrivning har rätt till att ta del av patientuppgifter för olika ändamål i hälso- och sjukvården, till exempel administration.</p> <p>Utöver möjligheten att ta del av patientuppgifter enligt ovan har verksamheten behov av kvalitetsuppföljning där åtkomst till patientdata är nödvändigt. Exempel på uppdrag kan vara:</p> <ul style="list-style-type: none">• Ta del av uppgifter från verksamheten i syfte att systematiskt utvärdera kvalitet och resultat inom verksamheten.• Ta fram statistik.• Ta fram kliniska fallbeskrivningar till undervisning.• Ta fram kliniska fallbeskrivningar till kollegiala kvalitetsdiskussioner. <p>Tänk på att:</p> <ul style="list-style-type: none">• Redovisning av kvalitetsuppdraget ska ske endast på gruppnivå, utan möjlighet till identifiering av enskilda patientuppgifter.• Det inte är tillåtet att spara patientuppgifter i någon form.• Arbetsmaterial som t.ex. minnesanteckningar och utkast till journalanteckningar inte får innehålla uppgifter som kan möjliggöra för utomstående att identifiera patienter.• Arbetsmaterial ska förstöras efter att arbetsuppgiften slutförts.• Sedvanliga sekretessregler gäller. Sekretessen och tystnadsplikten gäller även efter avslutat uppdrag. <p>Blankett diarieförs inom verksamheten, uppdragstagare erhåller kopia. Loggranskning sker enligt gällande rutin.</p>	
www.sahlgrenska.se Sahlgrenska Universitetssjukhuset Kansli och juridik	
 VÄSTRA GÖTALANDSREGIONEN SAHLGRENKA UNIVERSITETSSJUKHUSET	

Referenser

1. Izumi, C., *Asymptomatic severe aortic stenosis: challenges in diagnosis and management*. Heart, 2016. **102**(15): p. 1168-76.
2. Gallo, G., et al., *Molecular and clinical implications of natriuretic peptides in aortic valve stenosis*. J Mol Cell Cardiol, 2019. **129**: p. 266-271.
3. Grimard, B.H. and J.M. Larson, *Aortic stenosis: diagnosis and treatment*. Am Fam Physician, 2008. **78**(6): p. 717-24.
4. Rostagno, C., et al., *Outcome in elderly patients with aortic stenosis undergoing hip fracture surgery. Results may suggest a different postoperative strategy?* Trauma Surg Acute Care Open, 2019. **4**(1): p. e000218.
5. Saito, T., et al., *High-sensitivity troponin T is a prognostic marker for patients with aortic stenosis after valve replacement surgery*. J Cardiol, 2013. **61**(5): p. 342-7.
6. Joseph, J., et al., *Aortic Stenosis: Pathophysiology, Diagnosis, and Therapy*. Am J Med, 2017. **130**(3): p. 253-263.
7. Läkartidningen. *Skörhetsbegreppet viktigt för att förstå den äldre patientens behov*. 2020 11-05-20 [cited 2021 Februari 26.]; Available from: <https://lakartidningen.se/klinik-och-vetenskap-1/artiklar-1/klinisk-oversikt/2020/05/skorhetsbegreppet-viktigt-for-att-forsta-den-aldre-patientens-behov/>.
8. Ramos, M., et al., *Asymptomatic aortic stenosis in a geriatric population. The role of frailty and comorbidity in mortality*. Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 2019.
9. Kanamori, N., et al., *Asymptomatic versus Symptomatic Patients with Severe Aortic Stenosis*. Sci Rep, 2018. **8**(1): p. 10080.
10. Chrysohoou, C., D. Tsiachris, and C. Stefanadis, *Aortic stenosis in the elderly: challenges in diagnosis and therapy*. Maturitas, 2011. **70**(4): p. 349-53.
11. Peeters, F., et al., *Biological variation of cardiac markers in patients with aortic valve stenosis*. Open Heart, 2019. **6**(1): p. e001040.
12. Internetmedicin. *Aortastenos [Internet]*. 2020. 2020-03-28 [cited 2021 Februari 01]; Available from: <https://www.internetmedicin.se/behandlingsoversikter/kardiologi/aortastenos/>.
13. Keswani, A., et al., *The effect of aortic stenosis on elderly hip fracture outcomes: A case control study*. Injury, 2016. **47**(2): p. 413-8.
14. Bergler-Klein, J., *Natriuretic peptides in the management of aortic stenosis*. Curr Cardiol Rep, 2009. **11**(2): p. 85-93.
15. Lin, A. and R. Stewart, *Natriuretic Peptides in Severe Aortic Stenosis - Role in Predicting Outcomes and Assessment for Early Aortic Valve Replacement*, in *Aortic stenosis - etiology, pathophysiology and treatment*. 2011/10/10. p. 203-220.
16. Torres-Ramalho, P., et al., *Natriuretic peptides in aortic stenosis*. Rev Port Cardiol, 2012. **31**(10): p. 655-60.
17. Nakatsuma, K., et al., *B-type natriuretic peptide in patients with asymptomatic severe aortic stenosis*. Heart, 2019. **105**(5): p. 384-390.
18. Unilabs. *P-NT-pro-BNP [Internet]*. 2020 12-10-20 [cited 2021 Februari 12.]; Available from: <https://anvisningar.se/Anvisningar/Klinisk-kemi/N/PS--NT-pro-BNP-NT-pro-Brain-Natriuretic-Peptide/>.
19. Røsjø, H., et al., *Prognostic usefulness of circulating high-sensitivity troponin T in aortic stenosis and relation to echocardiographic indexes of cardiac function and anatomy*. Am J Cardiol, 2011. **108**(1): p. 88-91.
20. Ferrer-Sistach, E., et al., *High-sensitivity troponin T in asymptomatic severe aortic stenosis*. Biomarkers, 2019. **24**(4): p. 334-340.

21. Dahou, A., et al., *B-Type Natriuretic Peptide and High-Sensitivity Cardiac Troponin for Risk Stratification in Low-Flow, Low-Gradient Aortic Stenosis: A Substudy of the TOPAS Study*. JACC Cardiovasc Imaging, 2018. **11**(7): p. 939-947.
22. Melton, L.J., 3rd, *Hip fractures: a worldwide problem today and tomorrow*. Bone, 1993. **14 Suppl 1**: p. S1-8.
23. Dhanwal, D.K., et al., *Epidemiology of hip fracture: Worldwide geographic variation*. Indian J Orthop, 2011. **45**(1): p. 15-22.
24. Adunsky, A., et al., *Aortic stenosis in elderly hip fractured patients*. Arch Gerontol Geriatr, 2008. **46**(3): p. 401-8.
25. Leibowitz, D., et al., *Effect of severe aortic stenosis on the outcome in elderly patients undergoing repair of hip fracture*. Gerontology, 2009. **55**(3): p. 303-6.
26. Thabane, L., et al., *A tutorial on pilot studies: the what, why and how*. BMC medical research methodology, 2010. **10**: p. 1-1.
27. Olsson, A., *Aortastenos*, in *Ekokardiografi*. 2015, Ultraview AB: Stockholm. p. 70-73.
28. Carabello, B.A., *Syncope in Aortic Stenosis: Is it Too Late to Wait?* JACC Cardiovasc Imaging, 2019. **12**(2): p. 233-235.
29. Goliash, G., et al., *Syncope: The Underestimated Threat in Severe Aortic Stenosis*. JACC Cardiovasc Imaging, 2019. **12**(2): p. 225-232.
30. Duceppe, E., et al., *Preoperative N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and Cardiovascular Events After Noncardiac Surgery: A Cohort Study*. Ann Intern Med, 2020. **172**(2): p. 96-104.
31. Karthikeyan, G., 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): p. 1599-606.
32. Ryding, A.D., et al., *Prognostic value of brain natriuretic peptide in noncardiac surgery: a meta-analysis*. Anesthesiology, 2009. **111**(2): p. 311-9.