

B-type natriuretisk peptid i diagnostisering av hjertesvikt hos pasienter med akutt dyspné

Sammendrag

Bakgrunn. Plasmanivået av B-type natriuretisk peptid (BNP) er økt ved asymptomatisk og symptomatisk ventrikkel-dysfunksjon. Hensikten med undersøkelsen var å kartlegge diagnostisk treffsikkerhet og diagnostisk tilleggsværdi av dette peptidet for påvisning av hjertesvikt hos pasienter med akutt dyspné.

Materiale og metode. Vi inkluderte prospektivt 1 586 pasienter med akutt dyspné som hovedsymptom. Sirkulerende BNP-nivå ble målt med hurtigstest ved innkommst. Vakthavende lege, som var blindet for BNP-verdiene, vurderte pretestsansynlighet for hjertesvikt og angav denne på en skala fra 0 til 100 %, basert på anamnese, kliniske funn og supplerende undersøkelser. Den endelige diagnosen ble stilt av to kardiologer, også blindet for BNP-verdiene, som gjennomgikk alle kliniske data for hver pasient.

Resultater. Den endelige diagnosen var hjertesvikt hos 722 pasienter (47 %). Klinikerens angivelse av pretestsansynlighet for hjertesvikt ≥ 80 % hadde en sensitivitet på 49 % og en spesifisitet på 96 % for korrekt diagnose. BNP ≥ 100 pg/ml hadde en sensitivitet på 90 % og en spesifisitet på 73 % for korrekt diagnose. I diagnostiseringen av hjertesvikt versus ikke-hjertesvikt førte bruk av BNP-målinger i tillegg til kliniske funn til at den diagnostiske treffsikkerheten (accuracy) økte fra 74 % til 81 %.

Fortolkning. BNP-målinger er et nyttig hjelpemiddel i diagnostiseringen av hjertesvikt hos pasienter med akutt dyspné.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Interessekonflikter, se til slutt i artikkelen.

Basert på artikler publisert i *Circulation* (24) og *New England Journal of Medicine* (25)

> Se også side 2009

Cathrine Wold Knudsen

cath_wk@hotmail.com

Arne Westheim

Torbjørn Omland*

Hjertemedisinsk avdeling
Ullevål universitetssykehus
0407 Oslo

* Nåværende adresse:
Medisinsk avdeling
Akershus universitetssykehus

Adekvat medikamentell behandling av pasienter med hjertesvikt reduserer symptomer og bedrer leveutsikter (1–4). Feildiagnostisering av hjertesvikt og unødig behandling av pasienter uten hjertesvikt kan på den annen side være uheldig på grunn av potensielt alvorlige bivirkninger. Den kliniske diagnosen hjertesvikt er ofte vanskelig å stille (5). Symptomene er uspesifikke, og kliniske funn er ofte ikke tilstrekkelig sensitive (5, 6). Akutt dyspné, som er et hovedsymptom hos pasienter med dekomponert hjertesvikt, kan også sees ved en rekke andre tilstander. Pasienter som innlegges med akutt dyspné representerer derfor en stor diagnostisk utfordring. Ekkokardiografi eller magnetiskresonanstomografi av hjertet regnes som gullstandard for påvisning av ventrikkel-dysfunksjon (7). Undersøkelsene krever imidlertid tilgang til kostbart utstyr og kompetent personell og er ikke alltid tilgjengelige på døgnbasis i norske sykehus.

B-type natriuretisk peptid (BNP) er et nevrohormon som skilles ut fra myokard ved volum- og trykkbelastning av hjerteventriklene (8, 9). BNP-konsentrasjoner i plasma er noe økt ved ventrikkelhypertrofi og betydelig økt ved asymptomatisk og symptomatisk ventrikeldysfunksjon (9–11). Plasmanivået av BNP viser klar samvariasjon med kardial funksjon (9–13), pasientens funksjonsklasse og prognose (14–16). Av denne grunn er det knyttet stor interesse til BNP som markør for både asymptomatisk og symptomatisk ventrikeldysfunksjon. Hensikten med The Breathing Not Properly (forkortelse BNP) Multinational Study var å kartlegge den diagnostiske treffsikkerhet av BNP som hjertesviktmarkør i en stor populasjon med pasienter innlagt i sykehus med akutt dyspné. Videre ønsket vi å undersøke om måling av BNP-konsentrasjonen øker den diagnostiske treffsikkerheten til legen i akuttinnleggelsen og således er et nyttig supplement til konvensjonelle diagnostiske metoder.

Metode

Pasienter

Pasienter innlagt med akutt dyspné som hovedsymptom ble inkludert i undersøkelsen. Pasienter under 18 år og pasienter med åpenbar annen årsak til dyspné enn hjertesvikt, slik som thoraxtraume, akutt hjerteinfarkt eller nyresvikt, ble ekskludert. Dersom dyspné ikke var hovedsymptom, ble pasienter med ustabil angina pectoris også ekskludert. Alle anamnesteiske data, kliniske funn, blodprøvesvar, beskrivelse av røntgen thorax og svar fra eventuelle andre diagnostiske undersøkelser ble samlet inn. Alle pasientene ble undersøkt av vakthavende lege i akuttinnleggelsen på vanlig måte. Legen var blindet for pasientens BNP-verdi og ble etter konsultasjonen bedt om å bedømme sannsynligheten for at pasientens dyspné skyldtes hjertesvikt på en skala fra 0 til 100 % (pretestsansynlighet).

Undersøkelsen var på forhånd godkjent av de regionale etiske komiteer ved alle deltagende studiesentre og fulgte den reviderte Helsinkideklarasjonen. Skriftlig samtykke ble innhentet fra alle pasienter som oppfylte inklusjonskriteriene. Totalt ble 1 586 pasienter, fordelt på sju sentre (fem amerikanske og to europeiske, hvorav ett var Ullevål universitetssykehus), inkludert fortløpende fra april 1999 til desember 2000. 48 av disse pasientene manglet diagnostisk vurdering fra vakthavende lege i akuttinnleggelsen og ble derfor ekskludert fra deler av dataanalysen.

Definisjon av hjertesvikt

Om lag en måned etter inklusjon i studien gjennomgikk to kardiologer ved hvert stu-

Fakta

- B-type natriuretisk peptid er et hormon som skilles ut fra myokard ved volum- og trykkbelastning av hjerteventriklene
- Konsentrasjonen i plasma er noe økt ved ventrikkelhypertrofi og betydelig økt ved asymptomatisk og symptomatisk ventrikeldysfunksjon
- Måling av B-type natriuretisk peptid hos pasienter med mistenkt hjertesvikt gir diagnostisk tilleggsinformasjon til kliniske funn
- B-type natriuretisk peptid er et nyttig hjelpemiddel i diagnostiseringen av hjertesvikt hos pasienter med akutt dyspné

Tabell 1 Pasientkarakteristika. Verdier er antall (%) eller gjennomsnitt ($\pm$ SD)

Karakteristika	Verdi
Antall	1 586
Demografiske	
Alder (år)	64 $\pm$ 17
Menn (%)	56
Kvinner (%)	44
Tidligere sykdommer	
Diabetes mellitus (%)	25
Kronisk obstruktiv lungesykdom eller astma (%)	41
Hjerteinfarkt (%)	27
Hjertesvikt (%)	33
Symptomer	
Dyspné	
I slak oppoverbakke (%)	92
På flatmark (%)	78
I eget tempo (%)	76
Ortopné (%)	53
Paroksysmal nattlig dyspné (%)	46
Nattlig hoste (%)	44
Funn	
Halsvenestuvning (%)	22
Krepitasjoner	
Apikalt (%)	43
Basalt (%)	12
Pipelyder (%)	28
Tredje hjertetone eller galopptrykte (%)	7
Bilyd (%)	19
Ødemer i underekstremitetene (%)	42

diesenter uavhengig av hverandre all tilgjengelig informasjon for fastsettelse av korrekt diagnose for den enkelte pasient. Dette inkluderte beskrivelse av røntgen thorax, anamnese, blodprøvesvar og resultater av annen diagnostisk testing, slik som ekkokardiografi og nukleærmedisinske undersøkelser. Begge kardiologene var blindet for BNP-verdiene og vakthavende leges initiale vurdering av pretestsannsynlighet for hjertesvikt. Pasientene ble klassifisert i følgende tre diagnosegrupper: hjertesvikt som årsak til dyspné, ikke-kardial årsak til aktuell dyspné (f.eks. bronkitt), men kjent kronisk hjer-

tesvikt, eller dyspné uten bakgrunn i hjertesvikt. De to sistnevnte gruppene ble slått sammen for senere statistiske analyser (hjertesvikt versus ikke-hjertesvikt). I tilfeller der endelig diagnose var hjertesvikt, ble kardiologene i samråd bedt om å vurdere NYHA-klasse.

Måling av BNP-konsentrasjonen

Kort tid etter at pasienten hadde samtykket i å delta i studien, ble det tatt en blodprøve (5 ml) på EDTA-glass. BNP-konsentrasjonen ble målt ved hjelp av Triage BNP Test (Biosite Diagnostics, CA, USA), en hurtigtest som gir BNP-verdien i løpet av ca. 15 min. Testkarakteristika har vært beskrevet i detalj tidligere (13). Målbart område for BNP med denne testen er 5,0–1 300,0 pg/ml.

Statistisk analyse

Pasientenes demografiske og kliniske karakteristika er uttrykt i antall og prosent eller gjennomsnitt ($\pm$ SD). Sammenlikning av variabler mellom diagnostiske grupper ble utført med t-test for uavhengige grupper og variansanalyse. Grunnet skjevfordeling av BNP-verdiene ble disse logaritmisk transformert. Sensitivitet, spesifisitet, positiv og negativ prediktiv verdi og diagnostisk treffsikkerhet (accuracy, dvs. summen av konkordante celler dividert med summen av alle celler i en 2×2 -tabell) for BNP og kliniske funn ble beregnet.

ROC (Receiver Operating Characteristics)-kurver ble laget for å vise sensitivitet og spesifisitet for alle observerte konsentrasjoner av BNP, og arealet under kurven ble beregnet for å få et uttrykk for total diagnostisk treffsikkerhet. Arealet under ROC-kurven kan variere mellom 0,5 og 1,0. En verdi på 0,5 betyr at testen er verdiløs, mens en verdi på 1,0 betyr en perfekt diskriminerende test. Parvis sammenlikning av arealer under ROC-kurven ble utført ved hjelp av Delongs metode.

ROC-analyse ble også brukt for å finne den grenseverdi av BNP som gav optimal diagnostisk informasjon. Den optimale grenseverdien for pretestsannsynlighet for hjertesvikt ble satt til 80 %. Samsvar mellom klinisk diagnosebedømmelse og BNP-nivå

ble kvantitert ved hjelp av Cohens kappastatistikk. Den positive sannsynlighetsratioen (dvs. sensitivitet/1-spesifisitet) ble regnet ut fra stigningen på ROC-kurven for den optimale grenseverdi (100 pg/ml). Logistisk regresjon ble brukt for å kombinere klinisk vurdering av pretestsannsynlighet (for at dyspné skyldes hjertesvikt) med BNP-konsentrasjon i prediksjon av den endelige diagnosen. Disse verdiene og log BNP ble brukt som prediksjonsvariabler for den endelige diagnosen dyspné forårsaket av hjertesvikt. Både pretestsannsynlighet for hjertesvikt og BNP-konsentrasjon bidro signifikant til den endelige diagnosen. Et diagnosenomogram for hjertesvikt ble laget på bakgrunn av betakoeffisientene fra den logistiske regresjonsanalysen.

Resultater

Pasientenes ($n = 1\,586$) demografiske karakteristika var som følger: Alder: $64,0 \pm 16,7$ år (18–105 år), kjønn: 883 menn (56 %) og 703 kvinner (44 %), og det var 773 hvite (49 %), 715 afroamerikanere (45 %) og 98 av andre raser (6 %). Andre pasientkarakteristika er gjengitt i tabell 1.

Endelig diagnosefordeling

Den endelige diagnosefordelingen var: 722 pasienter (47 %) med hjertesvikt som årsak til dyspné, 68 pasienter (4 %) med ikke-kardialt betinget dyspné, men underliggende venstre ventrikkeldysfunksjon og 748 pasienter (49 %) med dyspné uten bakgrunn i hjertesvikt. Det var signifikante forskjeller ($p < 0,001$ for hver parvise sammenlikning) i gjennomsnittlig BNP-verdi mellom de tre diagnosegruppene (dyspné på bakgrunn av hjertesvikt: 675 ± 450 pg/ml, ikke-kardialt betinget dyspné, men underliggende venstre ventrikkeldysfunksjon: 346 ± 390 pg/ml og dyspné uten bakgrunn i hjertesvikt: 110 ± 225 pg/ml). Som vist i tabell 2 var BNP-konsentrasjon ≥ 100 pg/ml en sterk og uavhengig prediksjonsvariabel for diagnosen hjertesvikt.

Beslutningsanalyse

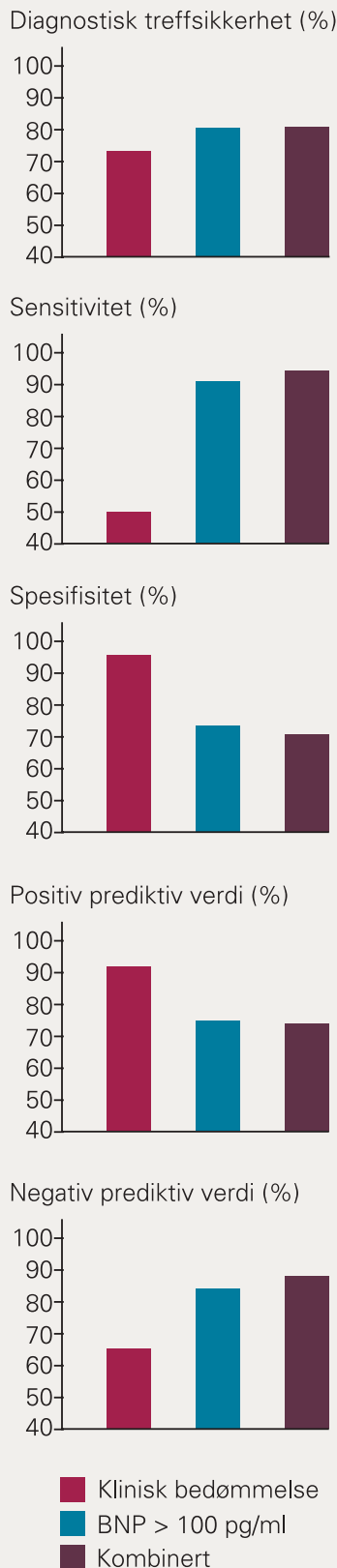
Den diagnostiske treffsikkerhet for høy (80–100 %) klinisk pretestsannsynlighet for hjertesvikt var 74,0 %. Diagnostisk treffsikkerhet for BNP ≥ 100 pg/ml var 81,2 %. Kombinasjonen av klinisk pretestsannsynlighet mellom 80 % og 100 % og/eller BNP ≥ 100 pg/ml gav diagnostisk treffsikkerhet 81,5 % (fig 1). Sensitivitet, spesifisitet, positiv og negativ prediktiv verdi for høy (80–100 %) klinisk pretestsannsynlighet, for BNP ≥ 100 pg/ml og for kombinasjonen av høy klinisk pretestsannsynlighet og/eller BNP ≥ 100 pg/ml er også grafisk fremstilt i figur 1. BNP ≥ 100 pg/ml og klinisk pretestsannsynlighet mellom 80 % og 100 % var relativt uavhengige indikatorer, reflektert ved en kappaverdi på 0,3. Hos pasienter uten selvrapporert kjent hjertesvikt ($n = 1\,027$) var diagnostisk presisjon for BNP 80,4 %.

Tabell 2 Multivariat logistisk regresjonsanalyse av faktorer brukt for å differensiere mellom pasienter med og uten hjertesvikt

Faktorer	P-verdi	Oddsforhold (95 % KI) ¹
Alder	0,04	1,02 (1,00–1,03)
Tidligere hjertesvikt	< 0,001	11,08 (6,55–18,77)
Tidligere hjerteinfarkt	< 0,001	2,72 (1,63–4,54)
Krepitasjoner	< 0,001	2,24 (1,41–3,58)
Røntgenologisk redistribusjon	< 0,001	10,69 (5,32–21,47)
Ødemer i underekstremiteter	< 0,001	2,88 (1,81–4,57)
Halsvenestuvning	0,04	1,87 (1,04–3,36)
BNP ≥ 100 pg/ml	< 0,001	29,60 (17,75–49,37)

¹ Oddsforholdet reflekterer oddsen for at pasienter med positiv faktor har hjertesvikt sammenliknet med dem med negativ faktor. Oddsforholdet for alder representerer eksponenten for hvert år i den logistiske ligningen

Figur 1



Diagnostisk treffsikkerhet (accuracy), sensitivitet, spesifisitet, positiv og negativ prediktiv verdi for høy (80–100 %) klinisk pretestsannsynlighet, for BNP ≥ 100 pg/ml og for kombinasjonen av høy klinisk pretestsannsynlighet og/eller BNP ≥ 100 pg/ml

I andre viktige undergrupper, inkludert menn, kvinner, eldre (> 70 år) og pasienter med kjent koronarsykdom, var diagnostisk presisjon for BNP henholdsvis 83,6 %, 78,0 %, 78,1 % og 81,2 %. Ved sammenlikning av ROC-kurvene (fig 2) var arealene under kurven 0,86, 0,90 og 0,93 for henholdsvis klinisk bedømmelse av høy pretestsannsynlighet, BNP ≥ 100 pg/ml og for de to i kombinasjon ($p < 0,001$ for alle parvise kombinasjoner).

Diagnosenomogram for hjertesvikt

Figur 3 viser et diagnosenomogram for hjertesvikt der pretestsannsynlighet for hjertesvikt tilsvarer den initiale kliniske diagnostiske vurderingen til vakthavende lege i akuttmottaket. Midtlinjen representerer BNP-verdien i pg/ml målt ved innkomst. Når en rett linje dras gjennom pretestsannsynligheten og BNP i pg/ml, finner man posttestsannsynligheten. Klinisk sannsynlighet for hjertesvikt 20 % med en BNP-verdi på 1 000 pg/ml vil eksempelvis gi en posttestsannsynlighet for hjertesvikt på ca. 85 % basert på disse to prediksjonsvariablene.

Diskusjon

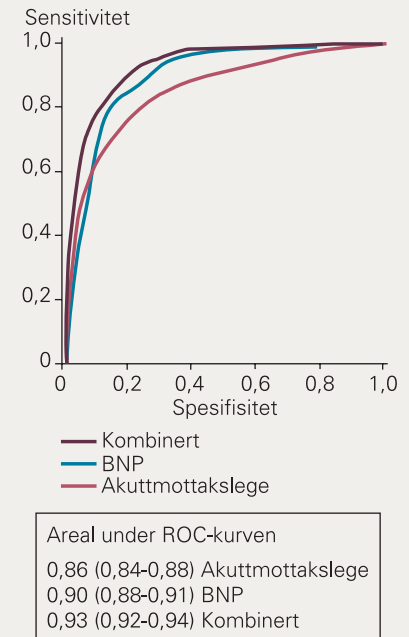
Dette er den første store prospektive undersøkelsen av BNP-måling som diagnostisk test der pretestsannsynlighet for hjertesvikt basert på kliniske funn er med. Klinisk bedømmelse har høy diagnostisk treffsikkerhet, men ved samtidig bruk av BNP-måling kan denne ytterligere bedres. Ved å bruke slik måling sammen med den kliniske vurderingen av hjertesvikt stiger den diagnostiske treffsikkerheten med 10 % hos en pasient der pretestsannsynligheten for hjertesvikt er høy. Hos gruppen av pasienter med middels høy (20–79 %) pretestsannsynlighet for hjertesvikt, ville måling av BNP i tillegg til klinisk bedømmelse ført til at 74 % av pasientene ble klassifisert riktig, mens 7 % ville blitt feilaktig klassifisert i ikke-kardial diagnosegruppe.

Resultatene fra vår undersøkelse bygger på en heterogen pasientpopulasjon fra sju sentre i USA og Europa. Våre resultater avviker noe fra det som tidligere er funnet i pilotstudier av Dao og medarbeidere (17), som målte BNP-nivået hos 250 pasienter med akutt dyspné, hvorav 96 % menn. Dao og medarbeidere fant blant annet en lavere optimal grenseverdi for BNP-nivå (80 pg/ml). Arealet under ROC-kurven for klinisk bedømmelse var det samme som i vår undersøkelse, men Dao og medarbeidere fant en høyere diagnostisk treffsikkerhet for BNP enn vi fant (17).

Dette kan skyldes at vi studerte en mer heterogen pasientpopulasjon og at dette var en multisenterstudie, der kardiologer fra ulike sykehus var med på å fastsette den endelige diagnosen.

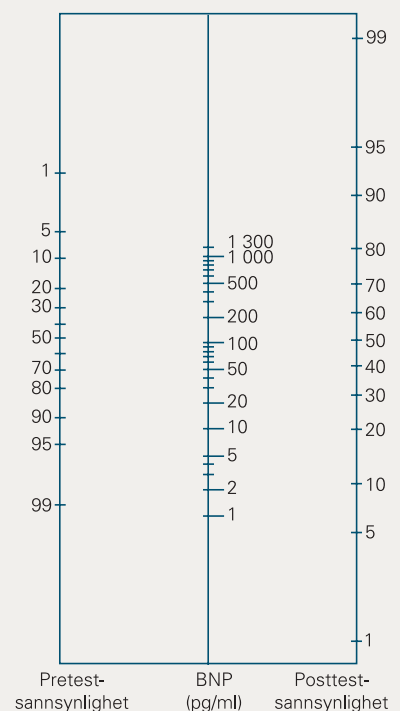
Verdien av nøyaktig sykehistorie og klinisk undersøkelse er stor hos pasienter med

Figur 2



Receiver Operating Characteristics (ROC)-kurver for klinisk bedømmelse av høy pretestsannsynlighet for hjertesvikt, BNP og en kombinasjon av disse ($p < 0,001$ for alle parvise sammenlikninger av areal under ROC-kurvene)

Figur 3



Diagnosenomogram for hjertesvikt

hjertesvikt (18). Vi har i denne undersøkelsen vist at kliniske funn som krepitasjoner og perifere ødemer var sterkt assosiert med den endelige diagnosen hjertesvikt (tab 2). Som tidligere vist i mindre undersøkelser (19, 20) gav EKG, røntgen thorax og ekkokardiografi også viktig diagnostisk informasjon.

Denne studien har flere begrensninger knyttet til bruk av et klinisk syndrom som referansestandard. Misklassifiseringsskjevhet er en mulighet og vanskelig å kvantifisere.

Vi forsøkte imidlertid å minimalisere dette problemet. Kardiologer, blindet for BNP-verdier, brukte all tilgjengelig informasjon da de fastsatte endelig diagnose. Det er også mulig at målingen av BNP-nivå er blitt påvirket av ukjente faktorer, f.eks. akutt iskemi eller lettgradig nyresvikt (21, 22).

Våre data støtter de nylig utgitte europeiske retningslinjer for diagnostisering og behandling av hjertesvikt, som nevner BNP som en viktig diagnostisk test (23). BNP-måling er et nyttig hjelpemiddel for å stille diagnosen hjertesvikt.

Vi takker Alexandra Finsen og Jon Sigurd Riis, som deltok i datainnsamling, og Tor Ole Klemsdal, som deltok i arbeidet med å stille referansestandarddiagnosen ved Ullevål universitetssykehus, og leger og sykepleiere i akuttmottaket ved Ullevål universitetssykehus, som var til stor hjelp under pasientinkluderingen.

Følgende sykehus inkluderte pasienter i multisenterstudien:

Ullevål universitetssykehus, Norge, Hôpital Bichat, Paris, Frankrike; Veterans Affairs Medical Center, University of California, San Diego, California, USA, University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, Ohio, USA, Henry Ford Hospital, Detroit, Michigan, USA, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania, USA, Hartford Hospital, Hartford, Connecticut, USA

Forfatterne er medlemmer av The Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study Investigators

Interessekonflikt

Arne Westheim har mottatt honorar, reisestipend eller forskningsmidler fra AstraZeneca, Aventis, Bayer, Bristol-Meyer-Squibb, Glaxo-SmithKline, MSD, Novartis, Pfizer, Pharmacia Upjohn, Roche, Sanofi-Winthrop, Wyell Lederle og Biosite.

Torbjørn Omland har mottatt foredrags- og konsulenthonorar fra Biosite, Bayer Diagnostics og Roche Diagnostics, som produserer målemetoder for B-type natriuretisk peptid.

Litteratur

- Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Bast L, Brown EJ, Cuddy TE et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 327: 669–77.
- The SOLVD investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fraction. *N Engl J Med* 1992; 327: 685–91.
- Packer M, Cohn JN, red. Consensus recommendations for the management of chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1999; 83 (suppl): 1A–38A.
- Nohria A, Lewis E, Stevenson LW. Medical management of advanced heart failure. *JAMA* 2002; 287: 628–40.
- Remes J, Miettinen H, Reunanen A, Pyörälä K. Validity of clinical diagnosis of heart failure in primary health care. *Eur Heart J* 1991; 12: 315–21.
- Stevenson LW, Perloff JK. The limited reliability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure. *JAMA* 1989; 261: 884–8.
- Devereaux RB, Liebson PR, Horan MJ. Recommendations concerning use of echocardiography in hypertension and general population research. *Hypertension* 1987; 9 (suppl II): 97–104.
- Nakagawa O, Ogawa Y, Itoh H, Suga S, Komatsu Y, Kishimoto II et al. Rapid transcription activation and early mRNA turnover of brain natriuretic peptide in cardiocyte hypertrophy: evidence for brain natriuretic peptide as an «emergency» cardiac hormone against ventricular overload. *J Clin Invest* 1995; 96: 1280–7.
- Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, Hisanaga T, Kinoshita M. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 1998; 135: 825–32.
- Omland T, Aakvaag A, Vik-Mo H. Plasma cardiac natriuretic peptide determination as a screening test for the detection of patients with mild ventricular impairment. *Heart* 1996; 76: 232–7.
- McDonagh TA, Robb SD, Murdoch DR, Morton J, Ford I, Morrison CE et al. Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction. *Lancet* 1998; 351: 9–13.
- Maisel AS, Koon J, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Gardetto N et al. Utility of B-natriuretic peptide as a rapid, point-of-care test for screening patients undergoing echocardiography to determine left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 2001; 141: 367–74.
- Krishnaswamy P, Lubien E, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, Wanner E et al. Utility of B-natriuretic peptide levels in identifying patients with left ventricular systolic or diastolic dysfunction. *Am J Med* 2001; 111: 274–9.
- Cheng V, Kazanegra R, Garcia A, Lenert L, Krishnaswamy P, Gardetto N et al. A rapid bedside test for B-type peptide predicts treatment outcomes in patients admitted for decompensated heart failure: a pilot study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 386–91.
- Omland T, Aakvaag A, Bonarjee VVS, Caidahl K, Lie RT, Nilsen DW et al. Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and long-term survival after acute myocardial infarction. *Circulation* 1996; 93: 1963–9.
- Harrison A, Morrison LK, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Maisel AS. B-type natriuretic peptide predicts future cardiac events in patients presenting to the emergency department with dyspnea. *Ann Emerg Med* 2002; 39: 131–8.
- Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Harrison A, Amirnovin R, Lenert L et al. Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 379–85.
- Drazner MH, Rame JE, Stevenson LW, Dries DL. Prognostic importance of elevated jugular venous pressure and a third heart sound in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 574–81.
- Wheeldon NM, MacDonald TM, Flucker CJ, McKendrick AD, McDavitt DG, Struther AD. Echocardiography in chronic heart failure in the community. *Q J Med* 1993; 86: 17–23.
- Davie AP, Francis CM, Love MP, Caruana L, Starkey IR, Shaw TR et al. Value of the electrocardiogram in identifying heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. *BMJ* 1996; 312: 222.
- Akiba T, Tachibana K, Togashi K, Hiroe M, Marumo I. Plasma brain natriuretic peptide in chronic renal failure. *Clin Nephrol* 1995; 44 (suppl 1): 61–4.
- de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001; 345: 1014–21.
- Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001; 22: 1527–60.
- McCullough PA, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Herrmann HC, Steg PG et al. B-type natriuretic peptide and clinical judgement in the emergency diagnosis of heart failure. *Circulation* 2002; 106: 416–22.
- Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 161–7.