

Optimering av hjärtsviktsbehandling genom upprepade mätningar av natriuretiska peptider

Hjärtsvikt innebär att hjärtat inte förmår att pumpa tillräckligt med blod. Vanliga symtom är andfåddhet som förvärras i liggande läge, trötthet och ansamling av vätska i kroppen. Sjukdomen är allvarlig och kan ge en avsevärt nedsatt livskvalitet samt är förenad med hög dödlighet. Prognosen är ofta dålig men kan förbättras om sjukdomen upptäcks i ett tidigt skede och om den medicinska handläggningen optimeras.

Natriuretiska peptider är biomarkörer som används vid diagnostik och bedömning av prognos av hjärtsvikt [1]. Peptidnivåerna visar också förändring av graden av hjärtsvikt. För att optimera behandlingen och därmed förbättra det kliniska utfallet hos hjärtsviktpatienter har upprepade mätningar av natriuretiska peptider använts.

Fråga

Finns det för hjärtsviktpatienter i öppenvård evidens för att tillägg av upprepade mätningar av natriuretiska peptider förbättrar utfall som till exempel ett minskat återintag på sjukhus och en ökad livskvalitet jämfört med enbart vård och behandling enligt kliniska riktlinjer?

Frågeställare: Utvecklingschef, Region Gävleborg

Sammanfattning

SBU:s upplysningstjänst har efter litteratursökning och kvalitetsgranskning av systematiska översikter inkluderat två systematiska översikter i svaret [2,3]. Författarna till den ena översikten [2] drog slutsatsen att monitorering av natriuretiska peptider hos patienter med akut eller kronisk hjärtsvikt, oavsett sjukdomsgrad, inte medför ytterligare nytta för de primära utfallsmåtten total mortalitet eller hjärtsviktsrelaterad sjukhusvård. Författarna till den andra översikten [3] konkluderade att guidning av hjärtsviktsbehandling med natriuretiska peptider inte reducerade mortalitet men reducerade hjärtsviktsrelaterad inläggning och vård på sjukhus. Översiktförfattarna bedömde tillförlitligheten till resultaten som låg eller mycket låg beroende på stora metodologiska skillnader. Resultatens betydelse för hjärtsviktpatienter i

allmänhet och särskilt för de patienter som handläggs i primärvård, bedömdes av författarna till den andra översikten som oklar.

Resultaten i de två översikterna bygger på studier från Europa, Nordamerika, Australien och Nya Zeeland. Författarnas slutsatser har inte analyserats utifrån svenska förhållanden. Det finns en stor variation internationellt i hur vården av hjärtsviktpatienter är organiserad. Resultat från studier gjorda i andra länder kan därför inte direkt antas gälla för svenska förhållanden.

SBU:s upplysningstjänst har inte tagit ställning i sakfrågan eftersom vi inte har bedömt risken för systematiska fel i primärstudier och inte heller vägt samman resultaten eller bedömt graden av vetenskaplig tillförlitlighet. Här redovisar vi därför endast författarnas slutsatser från systematiska översikter som bedöms ha låg eller måttlig risk för systematiska fel.

Bakgrund

Hjärtsvikt

Hjärtsvikt innebär att hjärtat inte förmår pumpa tillräckligt med blod. Vanliga symtom är andfåddhet som förvärras i liggande läge, trötthet och ansamling av vätska i kroppen. Hjärtsvikt är en allvarlig sjukdom, som ofta innebär nedsatt livskvalitet och som har hög dödlighet. En vanlig bakomliggande orsak är kranskärlssjukdom (cirka 75 %). Andra bidragande orsaker är högt blodtryck, hjärtmuskelsjukdomar eller klaffel. Även annat kan orsaka hjärtsvikt såsom läkemedel och gifter. Hjärtsviktpatienter har ofta andra komplicerande sjukdomar och handläggning och behandling av hjärtsvikt är ofta komplex. Hjärtsvikt är en vanlig orsak till upprepade inläggningar och vård på sjukhus.

Natriuretiska peptider

Det finns två typer av natriuretiska peptider: brain natriuretic peptide (BNP) som är en biologiskt aktiv peptid samt N-terminalt proBNP som är ett biologiskt inaktivt fragment av förstadiet till BNP, vanligen benämnt N-terminalt-proBNP (NT-proBNP). En sammanfattande benämning av de två peptidtyperna är B-typ natriuretiska peptider. Hjärtmuskeln kan insöndra natriuretiska peptider. Peptiderna påverkar blodcirkulationen men också hjärtmuskeln's ämnesomsättning. Nivåerna av natriuretiska peptider korrelerar med graden av hjärtsvikt. Koncentrationen av peptiderna stiger vid försämring och sjunker vid förbättring.

Natriuretiska peptider är biomarkörer som används vid diagnostik och bedömning av prognos av hjärtsvikt [1]. För att optimera behandlingen och därmed förbättra det kliniska utfallet hos hjärtsviktpatienter har upprepade mätningar av peptiderna använts. Andra benämningar för ”upprepade mätningar” är monitorering alternativt guidning av behandlingen.

Avgränsningar

Vi har gjort sökningar (se avsnittet Litteratursökning) i databaserna PubMed, Embase och Cochrane Library. Vi har begränsat sökningen till systematiska översikter.

Vi har exkluderat översikter som primärt varit inriktade på diagnos och prognos gällande hjärtsvikt.

Vi har formulerat frågan enligt följande PICO¹:

- Population: hjärtsviktpatienter
- Intervention: regelbunden provtagning med natriuretiska peptider, BNP eller NT-proBNP (monitorering, guidning av behandling)
- Control: behandling och vård enligt kliniska riktlinjer
- Outcome: till exempel en minskad vårdkonsumtion (återinläggningar, oplanerade kontakter med öppenvården), en ökad patientupplevd livskvalitet eller dödlighet

För att vi skulle inkludera en artikel i svaret krävde vi att den var publicerad på engelska eller ett av de nordiska språken.

Resultat från sökningen

Upplýsningstjänstens litteratursökning genererade totalt 581 referenser (abstrakt). En projektledare på SBU läste alla artikelsammanfattningar och bedömde att 28 kunde vara relevanta. Dessa artiklar lästes i fulltext av projektledaren. De artiklar som inte var relevanta för frågan exkluderades. 17 artiklar uppfyllde PICO men vi har avgränsat svaret och kvalitetsgranskningen till de två senaste relevanta systematiska översikterna. Båda dessa klarade kvalitetsgranskningen och ingår i svaret.

Bedömning av risk för systematiska fel

Under genomförandet av en systematisk översikt finns det risk för att resultatet blir snedvridet på grund av brister i avgränsning, litteraturgenomgång och hantering av resultaten. Det är därför viktigt att granska metoden i en systematisk översikt. Projektledaren bedömde risken för systematiska fel i översikten med stöd av de frågor som finns beskrivna i AMSTAR granskningsmall [4] utifrån sex delsteg (detaljerad beskrivning återges i Bilaga Granskningsmall för att översiktligt bedöma risken för snedvridning/systematiska fel hos systematiska översikter). Dessa delsteg är: 1) Frågeställning och litteratursökning, 2) Relevansbedömning, 3) Kvalitetsbedömning och datapresentation av ingående studier, 4) Sammanvägning och analys, 5) Evidensgradering och slutsatser samt 6) Transparent dokumentering. Om översikten inte uppfyllde kraven i ett steg bedömdes den inte vidare för efterföljande steg.

Systematiska översikter med låg eller måttlig risk för systematiska fel beskrivs i text och tabell. De översikter som bedöms ha hög risk för systematiska fel presenteras inte i text och tabell eftersom risken för att resultaten är missvisande bedöms vara för hög. Primärstudier bedöms inte för risk för systematiska fel av

¹ PICO är en förkortning för patient/population/problem, intervention/index test, comparison/control (jämförelseintervention) och outcome (utfallsmått).

SBU:s upplysningstjänst. Det är därför möjligt att flera av studierna kan ha haft högre risk för systematiska fel än vad SBU inkluderar i sina andra rapporttyper.

Systematiska översikter

SBU:s upplysningstjänst inkluderade två systematiska översikter [2,3] från år 2018 med måttlig risk för systematiska fel (Tabell 1). I den ena översikten ingick 18 primärstudier och i den andra 14. Tolv av de inkluderade studierna var identiska och ingick som underlag i båda de systematiska översikterna.

Kahn och medarbetare [2] har studerat effekten av behandling av hjärtsvikt styrd av upprepade mätningar och analyser av natriuretiska peptider som tillägg till vård och behandling enligt kliniska riktlinjer jämfört med enbart terapi enligt riktlinjer. Översikten sammanfattar resultaten från 18 inkluderade randomiserade kontrollerade studier (RCT-studier) omfattande totalt 5 116 patienter. Elva RCT-studier var multicenterstudier och sju singelcenterstudier. En RCT-studie genomfördes i primärvård [5] och de resterande 17 på hjärtspecialistkliniker/mottagningar.

Fem studier inkluderade patienter med såväl akut som kronisk hjärtsvikt och analysen omfattade 1 257 patienter med akut hjärtsvikt och 3 859 patienter med kronisk hjärtsvikt. Studiepopulationerna varierade från 41 till 894 deltagare. Åldersspannet var 61–80 år med 72 år som medelålder. Uppföljningstiden var 16 månader i medeltal. Utfallsmåtten var total mortalitet (18 studier, 5 116 patienter), kardiovaskulär mortalitet (6 studier, 2 069 patienter), hjärtsviktsorsakad sjukhusvård (14 studier, 4 143 patienter) och total sjukhusvård (8 studier, 2 086 patienter). Övriga utfallsmått var symtomgivande hypotension eller nedsatt njurfunktion (5 studier, 1 732 patienter) samt förändring av vänsterkammerfunktion (left ventricular ejection fraction, LVEF) (3 studier) respektive New York Heart klassificering (NYHA class) (5 studier).

Enligt författarna till en metaanalys baserad på aggregerade data från de ingående studierna kunde ingen statistisk signifikant skillnad visas mellan de patienter som monitorerats med peptider som tillägg till behandling enligt riktlinjer jämfört med de som behandlats enligt kliniska riktlinjer gällande: total mortalitet (RR = 0,91, 95 % KI, 0,81 till 1,03), sjukhusvård på grund av hjärtsvikt, (RR = 0,81, 95 % KI, 0,65 till 1,01) eller total sjukhusvård (RR = 0,93, 95 % KI, 0,86 till 1,01). Resultaten var oberoende av typen natriuretisk peptid som biomarkör (NT-proBNP eller BNP) och typ av hjärtsvikt (akut eller kronisk hjärtsvikt med HF_rEF (heart failure reduced ejection fraction) eller HF_pEF (heart failure preserved ejection fraction)).

Pufulete och medarbetare [3] utvärderade effekten av upprepade mätningar och analyser av natriuretiska peptider som tillägg till kliniska riktlinjer jämfört med terapi enbart enligt riktlinjer för att optimera läkemedelsbehandling för hjärtsvikt. Översikten sammanfattar resultaten från fjorton inkluderade RCT-studier

omfattande totalt 3 968 patienter. Tio studier var multicenterstudier och fyra singlecenter-studier. En RCT-studie genomfördes i primärvård [5] och resterande 13 på hjärtsviktskliniker/mottagningar.

Studiepopulationerna varierade från 60 till 894 patienter. Medelåldern varierade mellan 60 och 80 år och uppföljningstiden från fyra månader till tre år. Primärt utfallsmått var total mortalitet. Sekundära utfallsmått var hjärtsviktsrelaterad mortalitet, kardiovaskulärt relaterad mortalitet, sjukhusvård oavsett orsak, sjukhusvård på grund av hjärtsvikt, komplikationer samt livskvalitet.

Översiktsförfattarna visade att guidning av läkemedelsbehandling med natriuretiska peptider minskade risken för hjärtsviktsrelaterad inläggning på sjukhus med 19 procent (13 studier, HR 0,81, 95 % KI, 0,68 till 0,98) men minskade inte risken för utfallsmåtten total mortalitet (13 studier; HR 0,87, 95 % KI, 0,75 till 1,01) eller kardiovaskulär mortalitet (5 studier; OR 0,88, 95 % KI, 0,67 till 1,16).

För total mortalitet visades ett samband mellan behandlingsstrategi och ålder med ett samband hos patienter under 75 års ålder (11 studier; HR 0,70, 95 % KI, 0,53 till 0,92) men inte ett sådant samband för patienter ≥ 75 år (11 studier; HR 1,07, 95 % KI, 0,84 till 1,37); samt ett samband mellan behandlingsstrategi och reducerad ejektionsfraktion (HFrEF) (11 studier; HR 0,84, 95 % KI, 0,71 till 0,99), men inte ett sådant samband för patienter med hjärtsvikt och bibehållen ejektionsfraktion (HFpEF) HR 1,33 (95 % KI, 0,83 till 2,11).

Biverkningar var signifikant mer vanliga vid guidning av behandlingen med peptider jämfört med behandling enligt riktlinjer enbart (5 studier; OR 1,29, 95 % KI, 1,04 till 1,60).

Det finns viktiga begränsningar i de systematiska översikterna som betydande variationer i utförande av de ingående studierna. Några exempel är rapportering om hur ofta peptiderna mättes, om tillräckligt låga målnivåer för peptiderna var definierade, vilken typ av läkemedelsbehandling som gavs samt vilka strategier som var definierade för justering av läkemedelsbehandlingen. I de flesta studierna var patienter eller behandlande läkare inte blindade. Rapporteringen som gällde biverkningar var relativt begränsad och uppföljningstiden var förhållandevis kort.

Det finns stor variation internationellt i hur vården av hjärtsviktpatienter är organiserad. Resultat från studier gjorda i andra länder kan därför inte direkt antas gälla för svenska förhållanden.

Tabell 1. Systematiska översikter med låg/måttlig risk för systematiska fel/ Table 1. Systematic reviews with low/medium risk of bias

Included studies	Population/Intervention	Outcome
Kahn et al 2018 [2]		
18 RCT:s* (11 multi center and 7 single center studies, in total 5 116 patients)	Monitoring of natriuretic peptides in treatment of heart failure patients	Total mortality, cardiovascular mortality, HF hospitalisations, all-cause hospitalisations, change in LVEF, change in NYHA class, symptomatic hypotension, and renal dysfunction
One study was performed in primary care		
Authors' conclusion:		
"This meta-analysis showed no significant reduction in mortality or HF-related hospitalizations with NP-guided therapy. The quality of evidence is affected by risk of bias in individual studies. NP-guided therapy should be further tested in a clinical trial which accounts for the current limitations."		
Pufulete et al 2018 [3]		
14 RCT:s* (10 multicenter and 4 single center studies) in total 3 968 patients	Monitoring of natriuretic peptides in treatment of heart failure patients	Primary outcome: all cause mortality Secondary outcomes: HF related death, cardiovascular death, all-cause hospitalisation, HF hospitalisation, adverse advents and quality of life
One study was performed in primary care.		
Authors' conclusion:		
"BNP-guided therapy did not reduce mortality but reduced HF hospitalisation. The overall quality of the evidence varied from low to very low. The relevance of these findings to unselected patients, particularly those managed by community generalists, are unclear."		

* = 12 RCT:s occurred in both of the systematic reviews

HF = heart failure; LVEF = left ventricular ejection fraction; NYHA = New York Heart Association; NP = natriuretic peptide; BNP = B-type natriuretic peptide

Projektgrupp

Detta svar är sammanställt av Claes Lennmarken (projektledare), Sally Saad (utredare), Sara Fundell (projektadministratör) och Miriam Entesarian Matsson (produktsamordnare) vid SBU.

Litteratursökning

PubMed via NLM 190426

Natriuretic Peptide for heart failure diagnosis

Search terms	Items found
Population:	
1. "Heart Failure"[Mesh] OR "Heart Failure"[tiab] OR "Cardiac Failure"[tiab] OR "Heart Decompensation"[tiab] OR "Myocardial Failure"[tiab] OR chf[tiab] OR "cardiac backward failure"[tiab] OR "cardiac decompensation"[tiab] OR "cardiac incompetence"[tiab] OR "cardiac insufficiency"[tiab] OR "cardial decompensation"[tiab] OR "cardial insufficiency"[tiab] OR "chronic heart insufficiency"[tiab] OR "heart backward failure"[tiab] OR "heart decompensation"[tiab] OR "heart incompetence"[tiab] OR "heart insufficiency"[tiab] OR "myocardial insufficiency"[tiab]	202317
Intervention:	
2. "Natriuretic Peptide, Brain"[Mesh] OR BNP[tiab] OR "Brain Natriuretic Peptide"[tiab] OR "Type B Natriuretic Peptide"[tiab] OR "Ventricular Natriuretic Peptide"[tiab] OR Nesiritide[tiab] OR "Natriuretic Peptide Type B"[tiab] OR "B-Type Natriuretic Peptide"[tiab] OR "Brain Type Natriuretic Peptide"[tiab] OR "pro bnp"[tiab] OR probnp[tiab] OR ntpprobnp[tiab] OR "Natriuretic Factor"[tiab] OR Natrecor[tiab]	25661
Study types:	
3. Systematic[sb]	
Combined sets:	
4. 1 AND 2	10864
5. 3 AND 4	112
Final 5	112

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

" " = Citation Marks; searches for an exact phrase

Cochrane Library via Wiley 190426

Natriuretic Peptide for heart failure diagnosis

Search terms	Items found
Population:	
1. "Heart Failure"[Mesh] OR "Heart Failure":ti,ab,kw OR "Cardiac Failure":ti,ab,kw OR "Heart Decompensation":ti,ab,kw OR "Myocardial Failure":ti,ab,kw OR chf:ti,ab,kw OR "cardiac backward failure":ti,ab,kw OR "cardiac decompensation":ti,ab,kw OR "cardiac incompetence":ti,ab,kw OR "cardiac insufficiency":ti,ab,kw OR "cardial decompensation":ti,ab,kw OR "cardial insufficiency":ti,ab,kw OR "chronic heart insufficiency":ti,ab,kw OR "heart backward failure":ti,ab,kw OR "heart decompensation":ti,ab,kw OR "heart incompetence":ti,ab,kw OR "heart insufficiency":ti,ab,kw OR "myocardial insufficiency":ti,ab,kw	27048
Intervention:	
2. "Natriuretic Peptide, Brain"[Mesh] OR BNP:ti,ab,kw OR "Brain Natriuretic Peptide":ti,ab,kw OR "Type B Natriuretic Peptide":ti,ab,kw OR "Ventricular Natriuretic Peptide":ti,ab,kw OR Nesiritide:ti,ab,kw OR "Natriuretic Peptide Type B":ti,ab,kw OR "B-Type Natriuretic Peptide":ti,ab,kw OR "Brain Type Natriuretic Peptide":ti,ab,kw OR "pro bnp":ti,ab,kw OR probnp:ti,ab,kw OR ntpprobnp:ti,ab,kw OR "Natriuretic Factor":ti,ab,kw OR Natrecor:ti,ab,kw	5966
Limits:	
3. Cochrane reviews	
Combined sets:	
4. 1 AND 2	3136
5. 3 AND 4	3
Final 5	3

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts

au = Author

MeSH = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

this term only = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

:ti = Title

:ab = Abstract

:kw = Keyword

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, "trials"

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, "other reviews"

EED = Economic Evaluations

HTA = Health Technology Assessments

Embase via embase.com 190426

Natriuretic Peptide for heart failure diagnosis

Search terms	Items found
Population:	
1. 'heart failure'/exp OR "Heart Failure":ti,ab OR "Cardiac Failure":ti,ab OR "Heart Decompensation":ti,ab OR "Myocardial Failure":ti,ab OR chf:ti,ab OR "cardiac backward failure":ti,ab OR "cardiac decompensation":ti,ab OR "cardiac incompetence":ti,ab OR "cardiac insufficiency":ti,ab OR "cardial decompensation":ti,ab OR "cardial insufficiency":ti,ab OR "chronic heart insufficiency":ti,ab OR "heart backward failure":ti,ab OR "heart decompensation":ti,ab OR "heart incompetence":ti,ab OR "heart insufficiency":ti,ab OR "myocardial insufficiency":ti,ab	524449
Intervention:	
2. 'brain natriuretic peptide'/exp OR bnp:ti,ab OR 'brain natriuretic peptide':ti,ab OR 'type b natriuretic peptide':ti,ab OR 'ventricular natriuretic peptide':ti,ab OR nesiritide:ti,ab OR 'natriuretic peptide type b':ti,ab OR 'b-type natriuretic peptide':ti,ab OR 'brain type natriuretic peptide':ti,ab OR 'pro bnp':ti,ab OR probnp:ti,ab OR ntpprobnp:ti,ab OR 'natriuretic factor':ti,ab OR natrecor:ti,ab	52732
Study types:	
3. [cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim	
Combined sets:	
4. 1 AND 2	29228
5. 3 AND 4	467
Final 5	467

/de= Term from the EMTREE controlled vocabulary

/exp= Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy

/mj = Major Topic

:ab = Abstract

:au = Author

:ti = Article Title

:ti,ab = Title or abstract

* = Truncation

'' = Citation Marks; searches for an exact phrase

Referenser

1. Swedish Council on Health Technology A. SBU Systematic Review Summaries. In: Role of Natriuretic Peptides in Diagnosing Heart Failure. Stockholm: Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU) Copyright (c) 2006 by the Swedish Council on Health Technology Assessment.; 2006.
2. Khan MS, Siddiqi TJ, Usman MS, Sreenivasan J, Fugar S, Riaz H, et al. Does natriuretic peptide monitoring improve outcomes in heart failure patients? A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2018;263:80-7.
3. Pufulete M, Maishman R, Dabner L, Higgins JPT, Rogers CA, Dayer M, et al. B-type natriuretic peptide-guided therapy for heart failure (HF): a systematic review and meta-analysis of individual participant data (IPD) and aggregate data. *Syst Rev* 2018;7:112.
4. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2007;7:10.
5. Persson H, Erntell H, Eriksson B, Johansson G, Swedberg K, Dahlstrom U. Improved pharmacological therapy of chronic heart failure in primary care: a randomized Study of NT-proBNP Guided Management of Heart Failure--SIGNAL-HF (Swedish Intervention study--Guidelines and NT-proBNP AnaLysis in Heart Failure). *Eur J Heart Fail* 2010;12:1300-8.