

# BNP-geleide medicatie-aanpassingen bij patiënten met chronisch hartfalen

**Duiding:** G. De Keulenaer, Dienst Cardiologie, AZ Middelheim; Laboratorium voor Fysiologie, Universiteit Antwerpen

**Referentie:** Porapakkham P, Porapakkham P, Zimmet H, et al. B-type Natriuretic Peptide-guided heart failure therapy: a meta-analysis. Arch Intern Med 2010;170:507-14.

## Klinische vraag

Wat is het effect op mortaliteit en hospitalisatie van BNP- versus klinisch geleide medicatie-aanpassingen bij patiënten met chronisch hartfalen?

## Achtergrond

Het nut van plasmabepalingen van BNP (Brain Natriuretic Peptide) of NT-proBNP voor de diagnose van chronisch hartfalen is aangetoond<sup>1,2</sup>. Uit verschillende studies bleek dat plasmaconcentraties van BNP dalen tijdens een medicamenteuze behandeling van hartfalen<sup>3</sup>. Hieruit groeide de idee om BNP als parameter voor een werkzame medicamenteuze behandeling te gebruiken. De studies die het nut van BNP moesten onderzoeken hadden echter te weinig power om de impact van BNP-geleide therapie op mortaliteit en cardiovasculaire gebeurtenissen in te schatten. Vandaar het nut van een meta-analyse.

## Samenvatting van de studie

### Methodologie

Systematische review en meta-analyse

### Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, EMBASE, Cochrane Controlled Clinical Trials Register Database, the Clinical Trials.gov Website (tot december 2008)
- literatuurlijsten van gevonden studies, abstracts van wetenschappelijke congressen.

### Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: RCT's bij ambulante patiënten met chronisch hartfalen
- exclusiecriteria: studies met minder dan twintig patiënten, studies met eindpunten die slechts in één studie voorkwamen
- 1 020 potentieel relevante artikels gevonden, 8 RCT's met in het totaal 1 726 patiënten geïncludeerd (41 tot 499 patiënten per studie).

### Bestudeerde populatie

- patiënten van 18 tot 85 jaar, hoofdzakelijk mannen, met hartfalen klasse NYHA II-IV en linkerventrikeljectiefraction <50%.

### Uitkomstmeting

- globale mortaliteit, hospitalisatie door eender welke oorzaak, overleving zonder hospitalisatie, mortaliteit bij patiënten ouder of jonger dan 75 jaar, aantal dagen zonder hospitalisatie, percentage patiënten dat medicatie voor hartfalen voorgeschreven kreeg en bij wie de streefdosis van ACE-inhibitoren en bèta-blokkers werd bereikt
- pooling met het fixed-effect model.

### Resultaten

- de gemiddelde follow-up bedroeg 17 maanden (3 tot 24 maanden)
- de globale mortaliteit was significant lager in de BNP- versus de klinisch geleide groep: RR 0,76; 95% BI van 0,63 tot 0,91;  $p = 0,003$  (N=8; geen significante **heterogeniteit**; weinig kans op **publicatiebias**); een subgroepanalyse (N=2) bevestigde dit resultaat bij patiënten jonger dan 75 jaar (RR 0,52; 95% BI van 0,33 tot 0,82,  $p = 0,005$ ) maar niet bij patiënten ouder dan 75 jaar
- hospitalisatie door eender welke oorzaak en overleving zonder hospitalisatie: geen significant verschil tussen beide groepen (resp. N=3 en N=2)
- meer medicatie-aanpassingen (N=2) voor diuretica, aldactone, ACE-inhibitoren, sartanen en bèta-blokkers in de BNP-geleide dan in de klinisch geleide groep; dubbel zoveel patiënten met de streefdosis van ACE-inhibitoren en bèta-blokkers in de BNP geleide versus de klinisch geleide groep.

### Besluit van de auteurs

De auteurs van deze meta-analyse besluiten dat een BNP-geleide versus een klinisch geleide medicamenteuze behandeling, de globale mortaliteit van patiënten met chronisch hartfalen verlaagt, voornamelijk van patiënten jonger dan 75 jaar. Dat resultaat is mogelijk het gevolg van een intensiever gebruik van medicatie met een bewezen effect op mortaliteit bij hartfalen. Er bleek evenwel geen effect te zijn op hospitalisatie of overleving zonder hospitalisatie.

Financiering van de studie: geen vermeld

Belangenconflicten van de auteurs: niet vermeld

### Methodologische beschouwingen

De selectieprocedure van deze systematische review is correct beschreven volgens de **QUORUM**-richtlijnen (quality of reporting of meta-analyses). De auteurs includeerden echter vier RCT's waarvan de gegevens alleen via abstract of presentatie bekend waren. Anderzijds is het onduidelijk waarom twee relevante studies niet zijn behouden. Individuele patiëntgegevens ontbreken. Uit een funnel plot besluiten de auteurs dat de kans op publicatiebias klein is, maar door het kleine aantal geïncludeerde studies kunnen we publicatiebias eigenlijk niet uitsluiten. De methodologische kwaliteit van de verschillende studies is niet gecontroleerd. De auteurs evalueerden de statistische heterogeniteit met de  $\text{Chi}^2$ -test. Voor de uitkomstmaten globale mortaliteit en hospitalisatie voor eender welke oorzaak, voerden ze een sensitiviteitsanalyse uit om de impact van elke studie op het resultaat te evalueren.

### Resultaten in perspectief

Het onderwerp van deze studie is zeer relevant en actueel en past in een bredere vraagstelling naar het gebruik van biomarkers bij cardiovasculaire en andere aandoeningen<sup>4</sup>. De verdedigers van herhaaldelijke dosages van natriuretische peptiden gaan ervan uit dat deze dosages meer informatie bieden dan traditionele klinische parameters en een stimulans of hulp zijn bij de optimalisering van de medicamenteuze behandeling van patiënten met chronisch hartfalen<sup>5</sup>. Deze meta-analyse toont een daling aan van de globale mortaliteit met 25% wanneer de medicamenteuze behandeling van hartfalen begeleid werd door BNP-bepalingen in plaats van door de kliniek. In een subgroepanalyse bij patiënten jonger dan 75 jaar was deze daling zelfs 50%. Dat resultaat is alleen gebaseerd op twee studies. Uit de resultaten blijkt ook dat de medicamenteuze behandeling voor chronisch hartfalen frequenter werd opgetitreerd en dat dubbel zoveel patiënten de streefdosissen van ACE-inhibitoren en bèta-blokkers kregen wanneer de behandelende arts beschikte over de waarde van de BNP-plasmaconcentratie. Mogelijks werkt een verhoogd BNP dus 'sensibiliserend' of 'stimulerend' om medicatie met een beuzen gunstig effect op de prognose van hartfalen (ACE-inhibitoren en bèta-blokkers) op te titreren terwijl de klinische status minder aanspoort om dit te doen. Dat is slechts een hypothese en wordt niet rechtstreeks door deze meta-analyse bewezen.

Waarom vond men in de subgroep van patiënten ouder dan 75 jaar geen verschil in mortaliteit tussen een BNP- en een klinisch geleide behandeling? Dat kan te maken hebben met het feit dat bij ouderen de kliniek duidelijker is waardoor de meerwaarde van BNP kleiner wordt of dat ouderen met hartfalen vaker een bewaarde ejection fractie hebben waarbij het effect van medicatie verkleint en optitratie van medicatie dus minder belangrijk wordt voor de prognose. Een effect van BNP-geleide behandeling op hospitalisatie door eender welke oorzaak kon niet aangetoond worden, misschien als gevolg van de co-morbiditeit die in beide groepen even groot was<sup>6</sup>.

Wat in deze meta-analyse evenzeer opvalt is de grote klinische heterogeniteit tussen de verschillende studies. Drie studies gebruikten BNP en vijf studies NT-pro-BNP. Sommige studies hadden een 'streef-BNP-waarde' (of streef NT-pro-BNP-waarde), andere studies gebruikten een combinatie van klinische parameters samen met een streef-BNP of NT-pro-BNP-waarde. Er was ook een grote heterogeniteit in het protocol om medicatie op basis van BNP aan te passen. De vraag welk protocol gevolgd dient te worden in een BNP-geleide strategie blijft na deze meta-analyse dus onbeantwoord. Dient er een uniforme BNP-waarde

nagestreefd te worden, gelijk voor elke patient (wat is die waarde dan, BNP-waarden verschillen immers sterk per patient), of dient er een individuele streef-BNP-waarde bepaald te worden voor elke patiënt (en wat is de beste methode hiervoor)? Welke cut-off hanteren om een daling of stijging van de BNP-waarden te interpreteren (absolute versus relatieve veranderingen?). Wat dient er te gebeuren indien de BNP-informatie niet overeenkomt met informatie uit anamnese en klinisch onderzoek? Aan welke moet voorrang gegeven worden? Welke parameter is accurater, BNP of NT-pro-BNP?

### Besluit Minerva

Deze meta-analyse toont aan dat het gebruik van BNP of NT-pro-BNP-serumconcentraties in de ambulante zorg van patiënten met chronisch hartfalen leidt tot een optimalere medicamenteuze behandeling en een verlaging van de mortaliteit, voornamelijk bij patiënten jonger dan 75 jaar. Het gaat echter om een beperkt aantal studies van onduidelijke methodologische kwaliteit. Bovendien waren de geïncludeerde studies klinisch te heterogeen om de plaats van BNP binnen de medicamenteuze behandeling van hartfalen af te lijnen.

### Voor de praktijk

In de recente NHG-Standaard beveelt men aan om zoveel mogelijk de maximale dosis na te streven van de medicatie die de prognose van chronisch hartfalen verbetert (ACE-inhibitoren en bèta-blokkers). Of de patiënt een bepaalde dosis verdraagt, zal bepalen of er verder kan opgetitreerd worden. Wanneer de patiënt ondanks adequate instelling op een ACE-remmer en een bèta-blokker ernstige klachten blijft behouden, voegt men K-sparende diuretica toe<sup>2</sup>. In deze context is het onduidelijk wat de meerwaarde is van een BNP-geleide behandelingsstrategie bij patiënten die zonder problemen op een maximale dosis ACE-I en bèta-blokkers (en K-sparende diuretica) geraken. BNP wordt overigens niet terugbetaald in België!

### Referenties

- Mant J, Doust J, Roalfe A, et al. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health Technol Assess* 2009;13:1-207.
- Hoes AW, Voors AA, Rutten FH, et al. NHG-Standaard Hartfalen (Tweede herziening). *Huisarts Wet* 2010;53:368-89.
- van Veldhuisen DJ, Genth-Zotz S, Brouwer J, et al. High- versus low-dose ACE inhibition in chronic heart failure: a double-blind, placebo-controlled study of imidapril. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1811-8.
- Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2148-59.
- Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 2009;119:e391-479.
- Richards AM. B-type natriuretic peptide-guided therapy for chronic heart failure reduces all-cause mortality compared with usual care but does not affect all-cause hospitalisation or survival free of hospitalisation. *Evid Based Med* 2010;15:137-8.