

Skräddarsydd läkemedelsterapi vid hjärtsvikt – en framtidsvision

Biomarkörer kan ge stöd för individuellt styrd behandling



ULF DAHLSTRÖM, professor, överläkare, kardiologiska kliniken, Universitetssjukhuset, Linköping
ulf.dahlstrom@lio.se

Användningen av natriuretiska peptider (NP) (framför allt BNP [brain natriuretic peptide] och NT-proBNP [pro-brain natriuretic peptide]) vid handläggning av patienter med hjärtsvikt ökar. Studier har visat att låga nivåer av NP med stor sannolikhet kan utesluta att patienten har hjärtsvikt. Höga nivåer innebär att sannolikheten för att patienten har hjärtsvikt ökar betydligt; diagnosen måste dock bekräftas av kompletterande diagnostiska undersökningar (framför allt ekokardiografi).

Riktlinjer ger hjälp tolka NP-värdet

I den diagnostiska algoritmen som ingår i de europeiska riktlinjerna [1] rekommenderas att ett blodprov för bestämning av NP tas hos alla patienter med klinisk misstanke om hjärtsvikt. Baserat på nivån i detta blodprov kan man sedan antingen med stor sannolikhet utesluta hjärtsvikt eller, hos dem med förhöjda värden, gå vidare för att bekräfta diagnosen.

Eftersom NP även påverkas av förekomsten av andra strukturella hjärtsjukdomar, ålder, njurfunktion, obesitas och kardiovaskulär medicinering, och eftersom det föreligger en betydande biologisk variation (25–50 procent), är det inte lätt att tolka NP-värdet hos den enskilde patienten.

Därför har två beslutsnivåer införts i riktlinjerna: en nedre där man med stor sannolikhet kan utesluta hjärtsvikt och en övre där hjärtsvikt är mer sannolik men måste bekräftas. Mellan dessa finns en sk gråzon där sannolikheten för hjärtsvikt är mindre. Detta beskrivs i en konsensusartikel av Maisel et al [2]. I den artikeln beskrivs mer praktiskt hur man ska gå till väga när man hand-

lägger hjärtsviktpatienter baserat på NP-nivåer.

Stark biomarkör

NP har i flera studier visat sig ha en stark prognostisk betydelse och är kanske en av de starkaste biomarkörerna vi har [2]. En hög NP-nivå i blodet innebär en dålig prognos, och därför är det särskilt viktigt för en sådan patient att man försöker optimera medicineringen. Förnyad analys av NP ska göras när patienten har fått en förmodad optimal behandling så att man får ett basvärde på NP, som sedan kan användas för att lättare identifiera klinisk försämring.

Men kan NP även ge patienter en mer optimal behandling genom att behandlingen styrs av NP-nivån i blodet? Flera studier har belyst detta, men samtliga har hittills varit för små för att man ska kunna komma till någon konsensus om denna behandlingsstrategi. Problemet är också att bara två av studierna har publicerats; dessa studier inkluderade 69 respektive 220 patienter [3, 4]. Två ytterligare studier, BATTLE-SCARRED [5] och STARBRITE [6], har presenterats vid internationella vetenskapliga möten [5].

I det följande kommer jag mer i detalj att diskutera den sk TIME-CHF-studien [7]. Detta är en randomiserad kontrollerad multicenterstudie, vars syfte var att jämföra effekten av behandling styrd med hjälp av NT-proBNP med effekten av behandling styrd av patientens symtom hos patienter >60 år med symtomatisk hjärtsvikt och med förhöjd NT-proBNP-nivå i blodet [7]. Kortfattat kommer jag även att diskutera den holländska PRIMA-studien, som presenterades på det årliga mötet vid American College of Cardiology i mars 2009 [8].

TIME-CHF-studiens design

Designen av TIME-CHF-studien har utförligt beskrivits [9]. I studien inkluderades 499 åldersstratifierade patienter



Ett bra skydd för hjärtat hos yngre hjärtsviktpatienter kanske kan bli möjligt med individuellt styrd läkemedelsbehandling, där natriuretiska peptider ger vägledning för dosering. Fler studier behövs dock.

Illustration: David Mack/SPL/IBL

ter (grupp A 60–74 år och grupp B >75 år) med systolisk hjärtsvikt (ejektionsfraktion [EF] <45 procent).

Inkluderade patienter skulle ha förhöjda NT-proBNP-värden (>400 pg/ml i grupp A och >800 pg/ml i grupp B), vara minst i NYHA-funktionsklass II (New York Heart Association) och ha varit in-

SAMMANFATTAT

Studier har visat att äldre patienter (≥75 år) med hjärtsvikt inte har någon effekt av styrd behandling. I stället har de mer bieffekter i form av hypotension och påverkad njurfunktion. Har äldre en annan form av hjärtsvikt? **Styrd behandling** ska kanske enbart användas hos yngre patienter (50–75 år) och i synnerhet till dem där man tidigt, efter insatt behandling, ser en klar minskning av halten av natriuretiska peptider i blodet.

Användningen av biomarkörer blir alltmer betydelsefull vid handläggning av patienter med hjärtsvikt, visar studier.

lagda på sjukhus på grund av hjärtsvikt under de senaste 12 månaderna.

Effektskillnad äldre–yngre i TIME-CHF

Primärt effektmått i TIME-CHF-studien var överlevnad utan sjukhusvård under 18 månader samt enkätbedömd livskvalitet.

Skillnader i baskaraktistika förelåg mellan äldre och yngre patienter avseende kön, NYHA-klass, etiologi, NT-proBNP-nivåer, livskvalitet och behandling. Generellt var patienterna i grupp B sjukare avseende livskvalitet och NYHA-klass, och de hade högre daglig dos av loop-diuretika.

Tydlig behandlingsstrategi förelåg för upptitrering av behandlingen i syfte att reducera nivåerna av NT-proBNP för patienterna i den aktiva gruppen (behandling styrd med NT-proBNP-nivån).

Båda grupperna förbättrade såväl sina symtom som sina NT-proBNP-nivåer. Det primära effektmåttet (överlevnad efter 18 månader utan sjukhusvård), skiljde sig inte mellan grupperna. Däremot noterades en signifikant förbättring avseende det sekundära effektmåttet överlevnad efter 18 månader utan vård för hjärtsvikt (72 procent vs 62 procent; $P=0,01$) för patienter i den aktiva gruppen.

Tydlig skillnad mellan äldre respektive yngre patienter avseende effektmåttet kunde noteras. Hos yngre patienter uppnåddes såväl effektmåttet överlevnad efter 18 månader utan sjukhusvård ($P=0,02$) som överlevnad efter 18 månader utan vård för hjärtsvikt ($P=0,01$) och totalt minskad dödlighet ($P=0,01$).

Ingen skillnad i livskvalitet mellan de två grupperna kunde ses vid studiens slut. Mer biverkningar som sannolikt var relaterade till behandlingen noterades i den aktiva gruppen med styrd behandling, i synnerhet hos de äldre patienterna.

PRIMA – viss effekt av styrd terapi

PRIMA-studien inkluderade bara patienter där man initialt efter behandling av deras hjärtsvikt såg en minskning av NT-proBNP-nivån med >10 procent. Sammanlagt inkluderades 174 patienter till behandlingsstyrning med NT-proBNP och 171 till konventionell behandling. Primärt effektmått var antal dagar levande utan sjukhusvistelse.

Medelåldern för inkluderade patienter

var 72 år, ca 67 procent var i NYHA-klass II, och medeluppföljningstiden i studien var nästan 2 år.

Avseende primärt effektmått, mortalitet och hospitalisering, fanns ingen skillnad mellan grupperna. Däremot fann man signifikant effekt på antal dagar levande utan sjukhusvistelse hos de 58 procent av patienterna som nådde avsett målvärde av NT-proBNP (en betydligt kraftigare sänkning av utgångsvärdet av NT-proBNP). Likaså var mortaliteten hos dessa patienter signifikant minskad.

Det visade sig således gynnsamt att styra behandlingen med hjälp av NT-proBNP hos de patienter som visat sig vara sk responders, dvs de som svarat på ökad behandling med minskade nivåer av NT-proBNP.

Studierna har väckt frågor

Äldre patienter hade till skillnad från yngre ingen effekt av styrd behandling, i stället får de snarare mer bieffekter i form av hypotension och påverkad njurfunktion. Dessa resultat stämmer väl med de preliminära resultat som rapporterats från BATTLE-SCARRED-studien [5]. Med andra ord tycks denna behandlingsstrategi vara skadlig hos äldre, multisjuka patienter.

Hos yngre patienter (60–74 år) tycks den däremot vara framgångsrik med mindre dödlighet, mindre total sjukhusvård och mindre vård på grund av hjärtsvikt. Dessa effekter kan sannolikt tillskrivas den mer optimala behandlingen med högre måldoser av verksamma läkemedel som yngre patienter får och som de i större utsträckning tål utan bieffekter som hypotension och påverkad njurfunktion.

Man kan också fråga sig om äldre patienter har en helt annan typ av hjärtsvikt än yngre med mer inslag av diastolisk dysfunktion med mer styvhet i kärlen och hjärtmuskeln (nästan 80 procent av patienterna i TIME-CHF-studien hade bakomliggande hypertoni). Kanske kan detta bidra till ökad känslighet för höga doser av verksamma läkemedel.

Man kan också utifrån effekten på NT-proBNP fråga sig om det viktigaste effektmåttet för förbättrad överlevnad och minskat behov av sjukhusvård framdeles när det gäller hjärtsvikt är att behandlingen resulterar i en klar

minskning av halten av natriuretiska peptider eller andra biomarkörer, som visats i PRIMA-studien.

Individuell behandling vid hjärtsvikt

TIME-CHF, den största studien inom detta område, gav oss inte besked om huruvida NT-proBNP-styrd behandling vid hjärtsvikt är bra eller dåligt. Två studier har nu pekat på att äldre patienter har ringa behandlingsvinster med denna behandlingsstrategi. Vi behöver större, randomiserade, kontrollerade studier inom detta område och då särskilt hos äldre patienter.

Kanske ska man tydligare fokusera behandlingsstyrning med hjälp av NP på de yngre patienterna och kanske i synnerhet hos de patienter där man tidigt ser ett tydligt svar i form av minskade NP-nivåer. Kanske ska vi mer börja titta på hjärtsviktspatienten som individ och ge en individuell behandling i stället för att behandla alla lika. Framtiden får utvisa detta, eftersom sådana studier är pågående.

Fler studier avseende NP:s roll vid behandlingsstyrning vid hjärtsvikt pågår. Resultat från den svenska SIGNAL-studien, som inkluderar patienter med hjärtsvikt i primärvården, och den skandinaviska UPSTEP-studien, som inkluderar patienter med systolisk hjärtsvikt, förväntas under år 2009.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. Maisel A, Mueller C, Adams K Jr, Anker SD, Aspromonte N, Cleland JG, et al. State of the art using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail*. 2008;10:224–39.
2. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espner EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet*. 2000;355:1126–30.
3. Jourdain P, Jondeau G, Funck F, Gueffet P, Le Helloc A, Donal E, et al. Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure, the STARS-BNP multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1733–9.
4. Pfisterer M, Buser P, Rickli H, Gutmann M, Erne P, Rickenbacher P, et al. BNP-guided vs symptom-guided heart failure therapy. *JAMA*. 2009;301:383–92.
5. Eurlings L, Pinto Y. PRIMA trial presented at American College of Cardiology congress in Orlando March 2009. <http://www.acc.org>