

# Health Technology Assessment



## HTA-rapport ANP

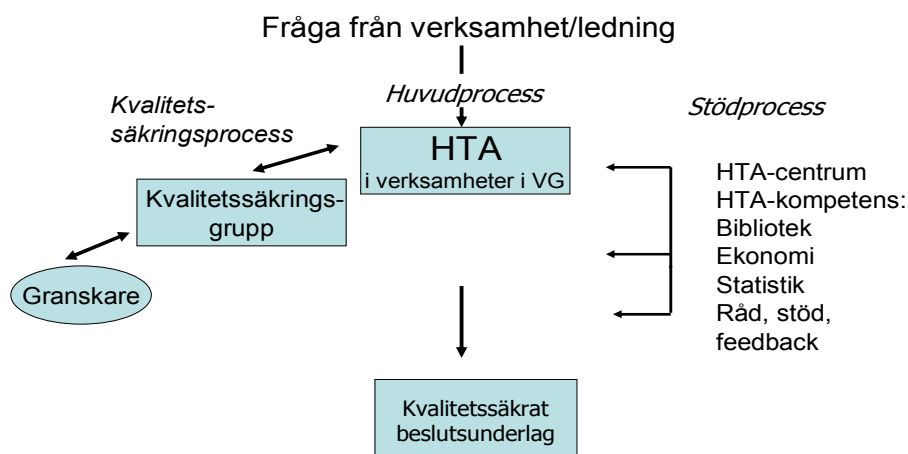
# HTA-centrum



## Vad är HTA?

HTA står för Health Technology Assessment – en systematisk granskning av den vetenskapliga dokumentationen för en metod eller teknologi inom hälso- och sjukvården. Avsikten med ett HTA-projekt är att värdera en viss teknik eller metod avseende.

- Effekten i form av patientnytta och risker
- Etiska aspekter
- Organisatoriska aspekter
- Kostnader



Christina Bergh, professor, HTA-chef  
HTA-centrum

## Innehållsförteckning

VAD ÄR HTA? .....	1
INNEHÅLLSFÖRTECKNING .....	2
UTLÅTANDE OCH SAMMANFATTANDE BEDÖMNING FRÅN KVALITETSSÄKRINGSGRUPPEN....	3
PROJEKTETS NAMN OCH DELTAGARE .....	6
AKTUELL SJUKDOM OCH VÅRD.....	7
AKTUELL TEKNOLOGI.....	8
EVIDENSPRÖVNING.....	10
ETISKA ASPEKTER.....	13
ORGANISATIONEN .....	13
EKONOMI.....	14
OBESVARADE FRÅGESTÄLLNINGAR .....	15
SAMMANFATTNING.....	16
BILAGOR.....	17

# Utlåtande och sammanfattande bedömning från Kvalitetssäkringsgruppen

## EFFEKT AV FÖRMAKSPEPTID (atrial natriuretic peptide, ANP) PÅ DIALYSBEHOV VID BEHANDLING ELLER PREVENTION AV AKUT NJURSVIKT HOS INTENSIVVÅRDPATIENTER

### Utlåtande och sammanfattande bedömning från Kvalitetssäkringsgruppen

HTA-kvalitetssäkringsgruppen i Västra Götalandsregionen har ett uppdrag att yttra sig över genomförda HTA i VGR. Yttrande skall innefatta sammanfattning av frågeställning, samlat evidensläge, patientnytta, risker, ekonomiska och etiska aspekter för den studerade teknologin.

Denna HTA-rapport har genomförts på begäran av Verksamhetschef Per Nellgård, Thorax operation (TOP)/ Thorax IVA (TIVA) samt Adj professor, överläkare Sven-Erik Ricksten, TOP/TIVA. Projektet har pågått under perioden 2009-03-25 – 2009-06-15.

HTA-rapporten har skrivits av en arbetsgrupp, utsedd av verksamhetschefen bestående av förutom ovanstående personer, även Johan Malmgren, läkare TIVA.

Resurspersoner från HTA-centrum har varit docent Annika Strandell och professor Christina Bergh samt från Medicinska biblioteket bibliotekarierna Ulla Wikberg och Eva-Lotte Daxberg som svarat för biblioteksarbetet.

#### Granskning av HTA-rapporten:

Rapporten och åberopad och förtecknad litteratur har granskats av Åsa Axelsson, Sjuksköterska, Med dr, Institutionen för vårdvetenskap, HIA/SU/Sahlgrenska sjukhuset samt Ulla Molander, Docent, Specialist internmedicin och geriatrik, Geriatriska kliniken, SU/Sahlgrenska sjukhuset

Inklusion av artiklar, granskning och slutsatser av granskningen har diskuterats vid sammanlagt 7 möten mellan HTA-centrum och HTA-projektgruppen.

Ett förslag till utlåtande har tagits fram vid HTA-centrum och diskuterats och fastställts vid HTA-kvalitetssäkringsgruppens möte 2009-06-10.

#### Frågeställning:

Kan behandling/prevention av akut njursvikt med förmakspeptid/ANP minska behovet av dialys inom intensivvården?

#### PICO

- P = Vuxna patienter med, eller med risk för, akut ischemisk njursvikt efter större kirurgi inklusive kärkirurgi, eller vid hjärtsvikt samt vid organtransplantation (nefrotoxisk njursvikt).
- I = Natriuretiska Peptider (ANP, anaritide, nesiritide, urodilatin)
- C = Konventionell behandling eller placebo
- O = Primärt utfall: 1. Dialysbehov (dikotomt, dvs ja eller nej)  
Sekundära utfall: 2. Mortalitet  
3. Njurfunktion mätt som "GFR", "creatinine clearance" och/eller "peak creatinine"  
4. Komplikationer  
5. Vårdtid på IVA/sjukhus

## Resultatet av HTA-processen:

### Metod och målgrupp:

I samband med större operationer eller organtransplantationer är det inte ovanligt att patienten drabbas av akut njursvikt som kräver dialys. Patientgruppen tar stora IVA-resurser i anspråk och har dessutom en hög mortalitet. Patienter med akut njurfunktionsnedsättning behandlas med vätskedrivande, blodtryckshöjande och hjärtstimulerande mediciner samt vid behov dialys.

Natriuretisk förmakspeptid (ANP) är en endogen peptid (äggviteämne som bildas i kroppen) som vidgar njurens blodkärl och kan därmed förbättra njurfunktionen i tidig fas av akut njursvikt. Behandling eller prevention av akut njursvikt med ANP har därför en potential att kunna minska behovet av dialys och därmed vårdtiden på IVA. ANP vid njursvikt är ingen etablerad behandling idag, men metoden används vid enstaka fall på barn efter stora kirurgiska ingrepp.

### Kunskapsläge:

Litteraturgranskningen har omfattat två systematiska översikter och 9 randomiserade studier. Samtliga originalartiklar har granskats enligt mall och har getts ett bevisvärde (kvalitetsgradering) i skalan högt, medelhögt och lågt. Evidensstyrka, och därmed det underliggande vetenskapliga underlaget, för slutsatser i varje studerad population har angetts i 4-gradig skala enligt GRADE. Evidensstyrka har endast angetts för primärt utfall.

Studierna är redovisade som preventions- respektive behandlingsstudier beroende om ANP-behandling startades före eller efter etablerad akut njursvikt.

### **Effekt av ANP på utfallet Dialysbehov**

- Generellt bland intensivvårdspatienter

#### Prevention av akut njursvikt.

En välgjord systematisk översikt inkluderande 11 studier och 818 patienter, visade en minskning av dialysbehovet, ca en halvering men storleken av effekten är osäker. Låg evidensstyrka(++).

#### Behandling (låg dos) av akut njursvikt.

Samma systematiska översikt inkluderande 6 studier och 282 patienter, visade en halvering av dialysbehovet. Låg evidensstyrka(++).

#### Behandling (hög dos) av akut njursvikt.

Samma systematiska översikt inkluderande tre studier och 805 patienter, visade ingen effekt på dialysbehovet. Låg evidensstyrka(++).

- Postoperativa patienter

#### Behandling/prevention av akut njursvikt.

Samma systematiska översikt inkluderande 14 studier och 817 patienter, visade en halvering av dialysbehovet. Låg evidensstyrka(++).

- Hjärt-kärlkirurgiska patienter

#### Behandling/prevention (lågdos) av akut njursvikt.

En andra systematisk översikt inkluderande 11 studier och 596 patienter, visade en minskning av dialysbehovet till en tredjedel. Måttlig evidensstyrka(+++).

- Organtransplanterade patienter

#### Behandling/prevention (lågdos) av akut njursvikt.

Sammanlagt fem studier inkluderande 180 patienter har sammanställts i en meta-analys som visade en halvering av dialysbehovet. När de två studierna med låg kvalitet exkluderades var skillnaden inte längre statistiskt signifikant. Slutsatsen att ANP minskar dialysbehovet har en låg evidensstyrka(++).

### **Effekt av ANP på utfallet Mortalitet**

Ingen statistiskt signifikant minskning av mortalitet har kunnat påvisas i någon av studierna eller meta-analyserna vid behandling/prevention av intensivvårdspatienter generellt, post-operativt samt efter hjärt-kärl kirurgi.

### **Effekt av ANP på utfallet Njurfunktion (mätt som GFR, peak creatinine eller creatinine clearance)**

Förbättrad njurfunktion påvisades vid prevention hos intensivvårdspatienter, vid behandling/prevention (låg dos) av njursvikt efter hjärt-kärkirurgi (enligt systematiska översikter) och organtransplantation (en studie med medelhögt bevisvärde). Vid behandling av akut njursvikt hos patienter med hjärtsvikt, visade två av fyra studier en förbättrad njurfunktion, medan två inte visade någon effekt.

### **Effekt av ANP på utfallet Vårdtid på IVA/sjukhus**

Vårdtiden på IVA förkortades i de grupper som studerats; behandling/prevention (låg dos) generellt bland intensivvårdspatienter, samt efter hjärt-kärkirurgi.

*Samtliga ovanstående effekter är statistiskt säkerställda.*

#### Biverkningar:

Biverkningar i form av hypotension, dvs blodtrycksfall, framför allt vid behandling med högdos ANP beskrivs i några av studierna. Enligt den systematiska översikten av behandling med högdos ANP var hypotension och arytmier signifikant vanligare jämfört med kontroller. I övrigt rapporterades inga biverkningar.

#### Etiska aspekter:

Är det etiskt försvarbart att inte behandla med ANP för att minska dialysbehov i de grupper där tydlig patientnytta är visad?

#### Ekonomiska aspekter

Kostnader för behandling med ANP är hög, beräknad dygnskostnad ca 5 500 SEK. Detta skall vägas mot minskade kostnader för dialys (14 000 SEK/d) och vårdtid på IVA (ca 25 000 SEK/d). Sammantaget bedöms ANP-behandling ge en potentiell kostnadsreduktion på ca 30-45% (ca 9-12 milj SEK per år).

### **HTA-centrum sammanfattning och bedömning av utredningen**

Akut njursvikt efter stora kirurgiska ingrepp inklusive vid organtransplantation kräver ofta dyr dialysvård. Behandling/prevention med ANP kan halvera dialysbehovet i vissa grupper (begränsat vetenskapligt underlag). Största effekten sågs i gruppen med njursvikt efter hjärt-kärkirurgi där dialysbehovet minskade till 1/3 (måttlig starkt vetenskapligt underlag).

Effekten är tydlig vid lågdosbehandling, men saknas vid högdos. Biverkningarna i form av hypotension är få och relaterade till dosen. Det är angeläget med fortsatta studier, speciellt för patienter som genomgår organtransplantation.

För HTA-kvalitetssäkringsgruppen Göteborg 2009-06-10

Christina Bergh  
Ordförande

HTA-kvalitetssäkringsgruppen:

Eva Alopaeus  
Åsa Axelsson  
Magnus Hakeberg  
Hans Hedelin

Peter Johansson  
Lennart Jivegård  
Anders Larsson  
Ola Samuelson

Henrik Sjövall  
Maria Skogby  
Annika Strandell  
Therese Svanberg

### Statement from the Regional HTA Centre of the Western Region in Sweden

#### Effect of atrial natriuretic peptide, ANP, on the need for dialysis, when used as treatment or prevention of acute renal failure in intensive care.

The Regional Health Technology Assessment Centre (HTA-centrum) of the Western Region in Sweden (Region Västra Götaland, VGR) has the task to make statements on HTA reports carried out in VGR. The statement should summarise the question at issue, level of evidence, efficacy, risks, economical and ethical aspects of the particular health technology that has been assessed in the report.

Per Nellgård, Head of the Department of Cardiothoracic Anesthesia and Intensive Care and Sven-Erik Ricksten, professor and senior consultant from the same department requested the present HTA.

A working group, appointed by the Head of the Department, including the above mentioned persons and Johan Malmgren M.D., at the same department, produced the HTA report.

The participants from the HTA centre were Annika Strandell, MD, PhD, Christina Bergh, professor, and Ulla Wikberg and Eva-Lotte Daxberg, information specialists.

Ulla Molander, MD, PhD and Åsa Axelsson, PhD have critically appraised the report.

The project lasted during the period: 2009-03-25—2009-06-10

#### Question at issue:

Can treatment and prevention of acute renal failure with ANP reduce the need for dialysis in intensive care patients?

#### PICO

P = Adult patients with, or at risk for, acute ischemic renal failure after major surgery, organ transplantation or in association with cardiac failure.

I = Natriuretic peptides (ANP, anaritide, nesiritide, urodilatin)

C = Conventional treatment or placebo

O = Primary outcome:

Need for dialysis (dichotomous, YES or NO)

Secondary outcomes:

Mortality

Renal function measured as "GFR", "creatinine clearance" and/or "peak creatinine"

Complications

Length of stay in intensive care unit(ICU)/hospital

#### **Summary of the health technology assessment:**

##### Method and patient category:

In association with major surgery or organ transplantation acute renal failure which requires dialysis occurs frequently. It is associated with a high mortality despite intensive care. Patients with acute renal functional impairment are treated with diuretics, inotropic drugs and when needed dialysis. ANP is an endogenous peptide, which dilates the renal vasculature and may thereby improve renal function in the early phase of functional impairment. Treatment or prevention of acute renal failure with ANP may have the potential to reduce the need for dialysis, and subsequently also the length of stay in the intensive care unit. The use of ANP is presently not an established treatment for renal failure, but has been used in major paediatric surgery.

Level of evidence:

The literature search resulted in inclusion of two systematic reviews and nine randomised studies. All original articles have been given a quality rating (high, medium or low), and the effect of ANP has been evaluated in four various patient categories (see below). The level of evidence has been rated according to the GRADE system in a four-step scale (high, medium, low or very low), and has been graded only for the primary outcome, i.e. need for dialysis.

The effect of ANP in the patient categories are presented as prevention and/or treatment depending on whether ANP therapy was initiated before the development of or after established acute renal failure.

**Effect of ANP on the outcome Need for dialysis**

- General population of ICU patients

Prevention of acute renal failure

One systematic review included 11 studies (818 patients). It showed a reduced need for dialysis, approximately by 50%, but the size of the effect is uncertain. Low level of evidence (++)

Treatment of acute renal failure with low dose ANP

The same systematic review as above included six studies (282 patients). It showed a reduced need for dialysis, approximately by 50%. Low level of evidence (++)

Treatment of acute renal failure with high dose ANP

The same systematic review as above included three studies (185 patients). It showed no effect on the need for dialysis. Low level of evidence (++)

- Postoperative patients

Treatment / prevention of acute renal failure

The same systematic review as above included 14 studies (817 patients). It showed a reduced need for dialysis, approximately by 50%. Low level of evidence (++)

- Cardio-vascular surgery

Treatment /prevention (low dose) of acute renal failure

A second systematic review included 11 studies (596 patients). It showed a reduction of more than 60% of the need for dialysis. Medium level of evidence (+++)

- Organ transplantation

Treatment /prevention (low dose) of acute renal failure

Five studies (180 patients) were included in a new meta-analysis. It showed a reduction by approximately 50% of the need for dialysis. After the exclusion of two studies of low scientific quality, the treatment effect was no longer statistically significant. The conclusion that ANP reduces the need for dialysis has a low level of evidence (++)

**Effect of ANP on the outcome Mortality**

No statistically significant reduction of mortality has been observed in any of the individual studies or in the meta-analyses of treatment/prevention of ICU-patients in general, postoperatively or after cardio-vascular surgery.

**Effect of ANP on the outcome Renal function (measured as GFR, peak creatinine or creatinine clearance)**

An improved renal function was demonstrated in the following patient categories:

- prevention in ICU patients.
- treatment/prevention (low dose) after cardio-vascular surgery (according to systematic reviews).
- treatment/prevention (low dose) after organ transplantation (one study of medium quality).

With regard to treatment of acute renal failure in patient with cardiac failure, two of four studies demonstrated an improved renal function whereas two did not.



**Effect of ANP on the outcome Length of stay at ICU/ hospital.**

The stay at ICU was shortened in the following patient categories:

- treatment/prevention (low dose) of ICU patients in general.
- treatment/prevention (low dose) after cardio-vascular surgery.

*All effects in the above stated outcomes are statistically significant.*

Complications:

Hypotension developed frequently, particularly during treatment with high dose ANP. According to the systematic reviews, both hypotension and arrhythmias were significantly more common after treatment with high dose ANP compared with placebo-treated controls. No other side effects were reported.

Ethical aspects:

Is it ethical not to use ANP to reduce the need for dialysis in populations in which patient benefit has been demonstrated?

Economical aspects

The costs for treatment with ANP is high, approximately 5.500 SEK/day. However, the calculated reduction in dialysis (14.000 SEK/d) and the shortened length of stay at the ICU (25 000 SEK/d) can compensate for the cost of the drug. A calculation indicates a net cost reduction of 30-45% (9-12 million SEK/year).

**Concluding remarks**

Acute renal failure following major surgery, including organ transplantation, often requires expensive dialysis care. Treatment and prevention with the use of ANP may reduce the need for dialysis by half in specific patient populations. The largest effect has been observed in patients with acute renal failure after major cardio-vascular surgery where the need for dialysis decreased to one third. The effect of ANP is clearly present in low dose treatment, but missing at high dose. Complications, mainly hypotension, are few and related to the dose. Future studies are particularly needed in patients following organ transplantation.

On behalf of HTA-centrum Göteborg, Sweden, 2009-06-10

Christina Bergh, Professor, MD.  
Head of HTA-centre

HTA-centrum:

Eva Alopeus, Information specialist  
Åsa Axelsson, PhD, RN  
Magnus Hakeberg, Professor, MD  
Hans Hedelin, PhD, MD

Peter Johansson, MD  
Lennart Jivegård, PhD, MD  
Anders Larsson, PhD, MD  
Ola Samuelson, PhD, MD

Henrik Sjövall, Professor, MD  
Maria Skogby, MD,  
Annika Strandell, PhD, MD  
Therese Svanberg,  
Information specialist

## Projektets namn och deltagare

### EFFEKT AV FÖRMAKSPEPTID (atrial natriuretic peptide, ANP) PÅ DIALYSBEHOV VID BEHANDLING ELLER PREVENTION AV AKUT NJURSVIKT HOS INTENSIVVÅRDSPATIENTER

**Frågan ställd av:**

Per Nellgård, Verksamhetschef, överläkare, TOP/TIVA,  
Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Sahlgrenska sjukhuset(SU/S)

**Ytterligare frågeställare:**

Sven-Erik Ricksten ,Adj professor, överläkare TOP/TIVA , SU/S

**Samordnare:**

Sven-Erik Ricksten

**Medarbetare:**

Per Nellgård, överläkare, TOP/TIVA  
Johan Malmgren, underläkare, ST, TIVA, SU/S  
Christina Swärd, överläkare, TOP/TIVA SU/S

**Resurspersoner från HTA-centrum:**

Annika Strandell, docent (  
Christina Bergh, professor (HTA centrum)  
Ulla Wikberg Adania, bibliotekarie, SU/M  
Eva-Lotte Daxberg, bibliotekarie, SU/Ö

**Externa granskare:**

Åsa Axelsson, leg sjuksköterska, med. dr., Institutionen för vårdvetenskap, SU  
Ulla Molander, docent, Geriatriska kliniken SU

**Föreligger intressekonflikter för förslagsställare eller någon i arbetsgruppen?**

Sven-Erik Ricksten är medförfattare till ett arbete (nr. 23) som ingår i två systematiska översikter (nr. 17 o. 29).

**Projekttid:**

2009-03-04 – 2009-06-10

# AKTUELL SJUKDOM OCH VÅRD

## 2. Aktuell sjukdom och dess svårighetsgrad:

- a)  Risk för förtida död.
- b)  Risk för permanent sjukdom eller skada och nedsatt livskvalitet.
- c)  Påverkan på funktionsförmåga och hälsorelaterad livskvalitet.

### Beskrivning:

I samband med större operationer eller organtransplantationer är det inte ovanligt att patienten drabbas av akut njursvikt som kan leda till ett behov av dialys. Patienter med dialyskrävande akut njursvikt har en hög mortalitet (40-60%) och tar stora resurser i anspråk inom intensivvården. Dialysbehandlingen i sig är förenad med hög morbiditet och lång vårdtid på en intensivvårdsavdelning (IVA).

## 3. Aktuella sjukdomens prevalens och incidens?

Incidensen av dialys-krävande akut njursvikt hos patienter som genomgår hjärt- eller kärlkirurgiska ingrepp ligger mellan 2-10% och hos patienter som genomgår organtransplantation 15-30%. Dessutom drabbas ett antal patienter av akut njursvikt ledande till dialys pga systeminfektion (sepsis) eller njurtoxiska läkemedel (antibiotika, röntgenkontrastmedel). Det innebär att 200-300 patienter som vårdas på IVA hamnar i dialys årligen i Västra Götaland.

## 4. Nuvarande handläggning av den aktuella sjukdomen inom slutenvård/primärvård/tandvård?

Intensivvårdspatienter med akut njurfunktionsnedsättning behandlas med vätskedrivande samt blodtryckshöjande och hjärtstimulerande mediciner och annan allmän organunderstödjande behandling. Det finns ej någon allmänt accepterad, specifik farmakologisk terapi som påverkar förloppet hos patienter med akut njurfunktionsnedsättning, dvs som kan minska behovet av dialys hos svårt sjuka IVA patienter. Dialys i sig förlänger vårdtiden på IVA med i genomsnitt 1-2 veckor.

### 4a. Antal patienter som utreds/behandlas på nuvarande sätt per år?

Se ovan.

### 4b. Patientens normala väg genom vården.

Patienter vårdas initialt på IVA pga akut njursvikt. En del av dessa patienter återhämtar sig aldrig i sin njurfunktion, efter intensivvården, utan blir kroniska dialyspatienter.

### 4c. Faktisk väntetid till utredning/ behandling i dagar.

Ej applicerbart.

## AKTUELL TEKNOLOGI

### **5a. Namn, beteckning för aktuell teknologi som detta HTA-projekt avser.**

Behandling/prevention av akut njursvikt med natriuretisk förmakspeptid (atrial natriuretic peptide, ANP)

Natriuretisk förmakspeptid (atrial natriuretic peptide, ANP) är en endogen peptid innehållande 28 aminosyror. ANP ingår i en "familj" av natriuretiska peptider (ANP, BNP, CNP, urodilatin) som alla har identisk molekylär struktur men som varierar något i antalet ingående aminosyror. De natriuretiska peptiderna vidgar njurens blodkärl och ökar njurens sk. glomerulära filtration, dvs njurens förmåga att rena blodet från slaggprodukter.

### **5b. Verksamhetens/ HTA-projektgruppens uppfattning om teknologins potentiella värde. Max 1 A4**

Patienter med dialyskrävande akut njursvikt har en hög mortalitet (40-60%) och tar stora resurser i anspråk inom intensivvården. Dialysbehandlingen i sig är förenad med hög morbiditet och lång vårdtid på en intensivvårdsavdelning. Förmakspeptid (ANP) förbättrar njurfunktionen i tidig fas av akut njursvikt hos patienter som genomgått hjärtkirurgi och organtransplantation. Behandling/prevention av akut njursvikt med ANP har därför potentialen att minska vårdtiden på IVA och därmed det lidande och de besvär patienten erfar av dialysbehandling och förlängd vistelse på IVA.

Ett av de stora sjukvårdsproblemen inom Västra Götalandsregionen (VGR) idag är bristen på IVA platser. Detta leder bl. a. till att angelägna, planerade större intensivvårdskrävande operationer får skjutas på framtiden med stor frustration hos patient och primär vårdgivare.

De patienter som kan bli föremål för behandling med ANP är de som vårdas på IVA efter större kirurgi tex hjärtkirurgi eller stor kärlkirurgi. Dessa patienter löper stor risk att drabbas av cirkulatorisk instabilitet pga av blödning eller hjärtsvikt vilket leder till upprepade episoder av mer eller mindre långvariga blodtrycksfall. Detta i sin tur nedsätter genombloodningen i njurarna med akut s.k. ischemisk njursvikt som följd. ANP ökar renalt blodflöde och glomerulär filtration i tidig fas av akut njursvikt hos dessa patienter. Organtransplanterade patienter är en annan grupp av patienter som kan bli föremål för behandling med ANP. Dessa löper också stor risk att drabbas av njursvikt efter operation pga det immunhämmande läkemedlet cyclosporins kärleksammandragande effekt i njuren. ANP ökar njurens blodflöde och filtration hos dessa patienter.

C:a 1400 patienter hjärtopereras, 300-350 organtransplanteras och c.a 150 patienter genomgår stor kärlkirurgi årligen i V:a Götaland. 200-300 av dessa patienter drabbas av dialys-krävande njursvikt.

En annan grupp är patienter med njursvikt till följd av akut hjärtsvikt. Natriuretiska peptider är en accepterad behandling av dessa patienter för att förbättra hjärtfunktionen.

### **5c. Fokusera frågan för aktuellt HTA-projekt i en mening.**

Kan ANP (förmakspeptid) minska behovet av dialys hos intensivvårdspatienter med/eller risk för akut njursvikt och kan ANP förbättra njurfunktionen hos patienter med hjärtsvikt?

## **5d. Ange PICO**

Patients: Vuxna patienter med eller med risk för akut ischemisk njursvikt efter större kirurgi, inklusive hjärt/kärl kirurgi, eller vid hjärtsvikt samt vid organtransplantation (nefrotoxisk njursvikt).

Intervention: Natriuretiska peptider (ANP, anaritide, nesiritide, urodilatin)

Comparison: Placebo eller konventionell behandling

Outcome: Primärt utfall: Dialysbehov (Dikotom variabel - ja eller nej), Sekundära utfall: 1) Mortalitet, 2) Njurfunktion mätt som "GFR", "kreatinin clearance" och/eller "peak" kreatinin, 3) Komplikationer 4) Vårdtid

## **5e. Ämnesord**

"Akut njursvikt", "natriuretiska peptider", "dialys"  
"Acute renal failure", "natriuretic peptides", "dialysis"

## EVIDENSPRÖVNING

### **6. Systematisk litteratursökning - görs av biblioteket i samråd med projektgruppen och HTA-centrum.**

Biblioteket utförde i början av mars 2009 litteratursökning i PubMed, Cochrane, olika HTA-databaser samt gick igenom ett antal referenslistor. Sammanlagt hittades 564 artiklar. En kompletterande sökning gjordes i PubMed i slutet av månaden. Totalt sorterades 528 artiklar bort. 11 artiklar har granskats enligt mall och utgör underlag för denna rapport. Sökstrategier, databaser, inklusions- och exklusionskriterier, limitering och urvalsprocess redovisas i detalj i bilaga 3. I bilagan ingår även referenslistor. Sökning samt bortsortering av abstracts genomfördes av två bibliotekarier i samråd med HTA-centrum och projektgrupp.

### **6 a-e. Redovisas av biblioteket, bilaga 3**

#### **7a. Beskriv kortfattat kunskapsläget för teknologin.**

I vår HTA rapport rörande behandling med natriuretisk peptid (ANP) av patienter, med risk för, eller med akut njursvikt för att minska behovet av dialys (primärt utfall), identifierade vi 36 artiklar, varav två var välgjorda systematiska översikter (17, 29, bilaga 1a). De ingående artiklarna var uppdelade i prevention- eller behandlingsstudier beroende på tidpunkten när ANP-behandling startade, före eller efter etablerad akut njursvikt. Akut njursvikt definierades enligt fastlagda kriterier avseende kreatininstegring och urinproduktion. Fem artiklar studerade effekten av natriuretiska peptider som behandling/prevention vid organtransplantation för att förhindra dialys (lever n=3, hjärta n=1 och njure n=1, bilaga 1b). Dessa var inkluderade i en meta-analys (bilaga 1c). Ytterligare 4 publikationer inkluderades i vilka man studerat effekten av natriuretiska peptider på njurfunktion (sekundär variabel) vid behandling av svår hjärtsvikt (bilaga 1d). Alla inkluderade artiklar är randomiserade studier. Tio artiklar exkluderades (bilaga 2) från HTA-rapporten då de ej var randomiserade och en pga duplikatpublicering. I vår analys av natriuretiska peptider och dess betydelse för behandling/prevention av akut njursvikt, har vi graderat evidensstyrkan enligt "the GRADE Working Group" (Atkins, BMJ 2004). Vid gradering enligt GRADE delas evidensstyrkan in i fyra nivåer: mycket låg(+), låg(++), måttlig(+++) samt hög(++++) och det vetenskapliga underlaget beskrivs på motsvarande nivåer som otillräckligt, begränsat, måttligt starkt och starkt.

#### **NATRIURETISKA PEPTIDER VID PREVENTION AV AKUT NJURSVIKT**

I en av de systematiska översiktarna (29) inkluderades 11 preventionsstudier där olika natriuretiska peptider jämfördes med placebo eller konventionell behandling och i vilka behov av dialys rapporterades. Meta-analysen omfattade 818 patienter med högst varierande genes till akut njursvikt (transplantation, kärlkirurgi, hjärtkirurgi, kontrast- eller cyclosporin-inducerad akut njursvikt). Poolanalys av preventiva studier påvisade ett minskat behov av dialys i ANP gruppen (OR 0.45, 95% CI, 0.21-0.99, p=0.05). Ingen skillnad noterades vad gäller mortalitet mellan natriuretiska peptider och kontroll (OR 0.67, 95% CI, 0.19-2.35, p=0.53). Kreatinivärdet (mg/dl) var lägre i behandlingsgruppen vid avslutandet av studien [-0.29 (-0.76 till -0.17), p=0.04]. IVA-vårdtid och sjukhusvårdtid (dagar) var lägre i behandlingsgruppen [-0.90 (-1.70 till -0.01), p=0.05 resp. -9.5 (-15 till -4), p<0.01]. Episoder av lågt blodtryck (hypotension) med natriuretiska peptider rapporterades inte och förekomsten av arytmier var ej högre i behandlingsgruppen. Generell prevention av akut njursvikt med natriuretisk peptid minskar dialysbehovet men storleken av effekten är osäker. Låg evidensstyrka(++).

### BEHANDLING AV AKUT NJURSVIKT, HÖG-DOS

I ovan nämnda systematiska översikt (29) inkluderades även 8 studier (1043 patienter) där man behandlat tidig akut njursvikt med natriuretisk peptid för att minska behovet av dialys. Studierna kategoriserades till låg-dos resp. hög-dos grupper. I hög-dos studierna såg man ingen effekt av ANP på dialysincidens (OR 0.87, 95% CI, 0.52-1.46, p=0.60). Ingen skillnad noterades vad gäller mortalitet mellan hög-dos natriuretisk peptid och kontroll (OR 1.05, 95% CI, 0.92-1.69, p=0.15). Ingen av studierna rapporterade förändring i njurfunktion. IVA-vårdtid och sjukhusvårdtid redovisades ej i dessa studier. Förekomsten av hypotension var signifikant högre i behandlingsgruppen (OR 4.13, 95% CI, 1.38-12.4). Även förekomsten av arytmier var högre i behandlingsgruppen (OR 2.03, 95% CI, 1.23-3.25). Slutsatsen, att behandling med hög-dos ANP inte påverkar dialysbehovet, har en låg evidensstyrka(++).

### BEHANDLING AV AKUT NJURSVIKT, LÅG-DOS

Vid behandling av akut njursvikt i låg-dos, minskade dialysincidensen signifikant (OR 0.34, 95% CI, 0.12-0.96, p=0.04) (29). Mortaliteten påverkades ej av låg-dos natriuretisk peptid (OR 0.61, 95% CI, 0.29-1.29, p=0.20). Ingen av studierna rapporterade förändring i njurfunktion. IVA-vårdtiden var lägre i behandlingsgruppen [-2.3 (-3.4 till -1.2)], ingen av studierna redovisade sjukhusvårdtid. Incidensen av hypotension och arytmier påverkades ej av låg-dos natriuretisk peptid (OR 1.55, 95% CI, 0.84-2.87 och OR 1.65, 95% CI, 0.87-3.12, resp.). Slutsatsen, att behandling med låg-dos ANP minskar dialysbehovet, har en låg evidensstyrka(++).

### BEHANDLING/PREVENTION AV POSTOPERATIV NJURSVIKT GENERELLT

Betydelsen av natriuretiska peptider vid behandling/prevention av postoperativ njursvikt generellt, dvs flera typer av kirurgi, analyserades också i referens no. 29. Data från 14 studier inkluderande 817 patienter visar att natriuretisk peptid minskar dialysfrekvensen signifikant (OR 0.49, 95% CI, 0.27-0.88, p=0.02). Mortaliteten påverkades ej av behandlingen (OR 0.91, 95% CI, 0.53-1.54, p=0.72). Sekundära variabler rapporterades ej separat i denna analys av postoperativa patienter. Slutsatsen, att behandling/prevention med låg-dos ANP för postoperativ njursvikt generellt minskar dialysbehovet, har en låg evidensstyrka(++).

### BEHANDLING/PREVENTION AV NJURSVIKT EFTER HJÄRT-KÄRLKIRURGI

I januari i år publicerades ytterligare en meta-analys i ämnet (17). Fjorton randomiserade studier omfattande 974 hjärt-kärl kirurgiska patienter inkluderades där natriuretiska peptider, administrerade i låg dos, jfr med placebo och där minst ett av följande renala utfall rapporterades: 1) dialysbehov, 2) postoperativt "peak" kreatinin eller 3) urinproduktion. Polad analys av elva studier, där dialysfrekvensen rapporterats, visade att ANP minskade dialysfrekvensen (OR 0.32, 95% CI, 0.15-0.66, p=0.002). Trettio-dagars mortalitet rapporterades i 12 studier, där ANP visade en icke-signifikant trend till minskad mortalitet (OR 0.59, 95% CI, 0.31-1.12, p=0.11). Postoperativt "peak" kreatinin var signifikant lägre [WMD = -0.27mg/dl (-0.38 -0.16), p < 0.002] och postoperativ diures var signifikant högre [WMD = 600 ml/dygn (330-870), p < 0.001] i behandlingsgruppen. Intensivvårdstiden var signifikant lägre i ANP gruppen [WMD = -0.44 days (-0.71 till -0.17), p = 0.002]. Sjukhusvårdtid rapporterades ej. Förekomsten av hypotension (OR 0.88, 95% CI, 0.52-1.49), förmaksflimmer (OR 0.70, 95% CI, 0.37-1.33) eller kammartakykardi (OR 0.67, 95% CI, 0.18-2.52), skiljdes sig ej åt mellan grupperna. Slutsatsen, att behandling/prevention med låg-dos ANP hos hjärt-kärlkirurgiska patienter minskar dialysbehovet, har en måttlig evidensstyrka(+++).

### NATRIURETISKA PEPTIDER, AKUT NJURSVIKT EFTER ORGANTRANSPLANTATION

Gruppen gjorde själv en meta-analys (fixed model) av fem randomiserade kontrollerade studier (1, 3, 7, 12, 13) där man studerat prevention/behandling med natriuretisk peptid för att förebygga dialyskrävande akut njursvikt i samband med organtransplantation (se bilaga 1b samt 1c). Tre av dessa studier hade ett medelhögt (1, 3, 13) och två ett lågt bevisvärde (7, 12). Meta-analysen visar att natriuretiska peptider minskar dialysbehovet (OR 0.42, 95% CI, 0.19-0.89, p=0.02). Vid en sensitivitetsanalys där två studier med låg kvalitet exkluderades från meta-analysen befanns den positiva effekten ej var statistiskt säkerställd (OR 0.54, 95% CI, 0.23-1.27, p=0.16). Förbättrad njurfunktion (kreatinin clearance) rapporterades i en studie (1). Tre studier visade att antalet dialyser var lägre i behandlingsgruppen (3, 7, 12). Inga biverkningar av natriuretiska peptider rapporterades. Slutsatsen, att behandling/prevention med låg-dos ANP för njursvikt efter organtransplantation minskar dialysbehovet, har en låg evidensstyrka(++).

**NATRIURETISKA PEPTIDER OCH AKUT NJURSVIKT VID BEHANDLING AV SVÅR HJÄRTSVIKT**  
Fyra randomiserade kontrollerade studier undersökte effekten av natriuretiska peptider på njurfunktion (sekundär variabel) vid behandling av svår hjärtsvikt (se bilaga 1d). I tre av dessa hade patienterna en försämrad njurfunktion sekundärt till hjärtsvikten. Tre av studierna hade ett medelhögt bevisvärde och en av studierna ansågs ha ett högt bevisvärde. Två av studierna med medelhögt bevisvärde visade en mer uttalad sänkning av serum kreatinin eller serum urea, dvs en förbättrad njurfunktion med natriuretisk peptid. I de två övriga studierna sågs ingen effekt av natriuretisk peptid på njurfunktionen i jfr med placebo. I en studie rapporterades hypotension hos enstaka patienter med högre dos av natriuretisk peptid. I två studier noterades ingen skillnad mellan natriuretisk peptid och placebo vad gäller biverkningar som hypotension eller arytmier. I en studie rapporterades inga blodtryckseffekter av natriuretisk peptid eller biverkningar. Evidensstyrkan för slutsatsen att ANP förbättrar njurfunktionen hos patienter med hjärtsvikt, anses vara låg (++) då underlaget är otillräckligt pga motsägelsefulla resultat.

### **7b. Inkluderade artiklar - bilaga 1**

Se bilaga 1 a-d

### **7c. Exkluderade artiklar - bilaga 2**

Se bilaga 2

## **8. Pågående vetenskapliga studier?**

Känner ej till några sådana.

## **9. Vilken specialitetsförening eller sektorsråd rekommenderar teknologin?**

- a)  Socialstyrelsen
- b)  Specialistföreningar
- c)  Sektorsråd
- d)  Annat

### **Vilken specialistförening eller sektorsråd?**

--



## ETISKA ASPEKTER

### **10a. Etiska konsekvenser.**

Vi anser att det är etiskt riktigt att behandla hjärt-kärkirurgiska patienter med eller med risk för akut njursvikt med natriuretisk peptid.

Vi anser att det är etiskt motiverat att göra en stor randomiserad studie där preventiv effekt av natriuretisk peptid på dialysincidens efter organtransplantation utvärderas. Detta är en grupp patienter med hög risk för att utveckla ischemisk och/eller nefrotisk njursvikt. Tillgängliga studier är små och få och är ej konklusiva.

### **10b. Riskerar andra patientgrupper eller annan vård att trängas undan till följd av ett införande av den nya teknologin?**

Nej

## ORGANISATIONEN

### **11a. När kan den nya teknologin börja användas?**

Omedelbart.

### **11b. Används teknologin på andra sjukhus i VGR eller Sverige?**

Drottning Silvias Barn- och ungdomssjukhus, Göteborg  
Anestesi och intensivvårdskliniken, Örebro  
Thoraxi-IVA Universitetssjukhuset i Lund

### **11c. Medför nya teknologin enligt projektgruppen konsekvenser för personalen?**

Se nedan.

### **12. Påverkan för andra kliniker eller servicefunktioner på sjukhuset eller i övriga VGR?**

Om natriuretiska peptider minskar behovet av dialys vid akut njursvikt, genereras ett mindre antal patienter med behov av längre tids dialys, vilket minskar belastningen på Dialysavdelningen.

## EKONOMI

### **13. Nuvarande kostnader?**

Kostnaden per dygn för dialysbehandling på IVA uppgår till 13748 SEK (källa: Gudrun Birkestad, koordinator, Thorax-IVA Sahlgrenska Universitetssjukhuset). Patient i kronisk dialys kostar c:a 500 000 SEK/år.

### **14. Förväntade kostnader med nya teknologin?**

Kostnaden för behandling med ANP (Carperitide®, Daiichi Asubio Pharma Co., Ltd.) är hög. Beräknad dygnskostnad för en 80 kg:s patient är 5466 SEK. Detta skall dock ställas i relation till minskade kostnader för dialys och IVA-vård. Dialyskostnaden per dygn är ca 14 000 SEK. Den genomsnittliga vårdkostnad för en TIVA-patient är 25 000 SEK/d.

### **15. Totala kostnadsförändringar?**

Regionens kostnad för dialys på IVA i 5 dygn av 250 patienter uppgår till c:a 17,2 miljoner/år. Om 250 hjärt-kärl kirurgiska patienter behandlas med ANP i 5 dygn och om ANP kan reducera dialysincidensen med 68% (OR 0.32, 95% CI[0.15-0.66]), kommer totala kostnaden (dialys + ANP) för behandling av 250 patienter i 5 dygn vara 9,4-12,5 miljoner, dvs en potentiell kostnadsreduktion med c:a 30-45% under ett år. Kortare IVA-tid bidrar till ytterligare kostnadsreduktion. Färre patienter förväntas hamna i kroniskt dialysbehov, vilket innebär ytterligare besparing.

### **16. Finns utrymme för merkostnader inom egen budget? (verksamhet/område/sjukhus)**

Eventuellt införande av ANP behandling vid akut njursvikt kommer till väsentlig del att öka IVA:s läkemedelskostnader, men behandlingen har potential att minska total kostnaden för dessa svårt sjuka IVA patienter, enl ovan.

### **17. Finns hälsoekonomiska analyser?**

Nej.

## OBESVARADE FRÅGESTÄLLNINGAR

### **18. Viktiga vetenskapliga kunskapsluckor?**

Stora randomiserade studier där optimal dos (50 ng/kg/min) av natriuretisk förmakspeptid (ANP) givits för att minska dialysincidensen saknas. I de två största publicerade studierna med dialys som primär end-point har man givit ANP i hög dos (200 ng/kg/min) och under kort tid (24 tim.), vilket också är slutsatsen i en välgjord meta-analys i ämnet (nr. 29). Förekomsten av hypotension var dubbelt så stor i behandlingsgruppen som i placebogruppen.

Vi anser det osannolikt att det kommer att göras en stor randomiserad studie på hjärt-kärlkirurgiska patienter där preventiv eller terapeutisk effekt av natriuretisk peptid på dialysincidens vid akut njursvikt studeras. Den gynnsamma effekten vid låg-dos behandling är, enligt vår bedömning, tydlig hos denna patientgrupp med ringa biverkningar, dvs lågt risk/nytta förhållande.

En viktig målgrupp är patienter som genomgår organtransplantation. Hos dessa är dialysincidensen betydande och här saknas stora, prospektiva studier över de natriuretiska peptidernas betydelse. Med tanke på att Sahlgrenska Universitetssjukhuset är Sveriges största och ledande vad gäller organtransplantation är det viktigt att en sådan studie utföres snarast här i Göteborg.

### **19. Finns det inom er verksamhet intresse för att initiera studier inom området?**

Ja, se punkt 18.

# SAMMANFATTNING

## 20. Sammanfattning

**METOD OCH MÅLGRUPP:** Behandling av intensivvårdspatienter med eller med risk för akut ischemisk njursvikt efter större kirurgi, inklusive hjärt/kärl kirurgi, eller vid hjärtsvikt samt vid organtransplantation.

**FRÅGESTÄLLNING:** Kan behandling med natriuretiska peptider minska behovet av dialys?

**STUDERAD PATIENTNYTTA:** Vid behandling/prevention (lågdos) minskade behovet av dialys med hälften eller mer i alla studerade patientgrupper. Högdos minskade inte dialysbehovet, men ökade biverkningarna. Ingen statistiskt signifikant minskning av mortalitet kunde påvisas. Vårdtid på IVA förkortades.

**RISKER:** Förekomst av biverkningar är dos-beroende. Vid hög-dos behandling ökar frekvensen av lågt blodtryck och rytmrubbningar. Dessa ses ej vid låg-dos behandling.

**ETISKA ASPEKTER:** Är det etiskt att avstå från behandling med natriuretrisk peptid hos vissa grupper av intensivvårdspatienter när dialysbehov och vårdtid på IVA minskar och dessa resurser skulle kunna utnyttjas bättre?

**EKONOMISKA ASPEKTER:** Behandling/prevention av akut njursvikt med natriuretisk peptid hos patienter som genomgår t.ex. hjärt-kärlkirurgi har potentialen att reducera intensivvårdskostnaden med 30-45%.

**SAMLAD BEDÖMNING AV EVIDENSLÄGET:** Natriuretiska peptider i låg dos minskar behovet av dialys vid behandling/prevention av akut njursvikt i alla undersökta populationer. Evidenstyrkan för denna slutsats varierar något i olika populationer. Vid behandling/prevention av hjärt-kärlkirurgiska patienter är det vetenskapliga underlaget måttligt starkt. Avseende behandling/prevention av postoperativ njursvikt generellt och av organtransplanterade patienter samt vid allmän prevention bedöms det vetenskapliga underlaget som begränsat och effektens storlek är osäker.

## Bilagor

- Bilaga 1 Inkluderade artiklar
- Bilaga 2 Exkluderade artiklar
- Bilaga 3 Litteratursökningsprocessen

**Redovisa inkluderade artiklar**

Redovisa en tabell per utfall, ex. risker i separat tabell. Bilaga 1a

**Utfallsmått: Effekten av natriuretiska peptider på dialysbehov vid akut njursvikt. Resultat från meta-analyser samt gradering av evidensstyrka enligt GRADE.**

Författare, år, land, referens nr	Studiedesign, antal patienter, bortfall	Resultat Interventions- resp. kontrollgrupp	Kommentarer	Evidens-styrka
<b>29. Nigwekar et al 2009</b> Meta-analys	<b>Allmän prevention:</b> 11 studier, 818 patienter	<b>Minskat dialysbehov</b> (OR 0.45, 95% CI, 0.21-0.99, p=0.05)	<b>Heterogent material av pat. med akut njursvikt</b>	<b>Låg (++)</b>
	<b>Behandling låg-dos:</b> 6 studier, 282 patienter	<b>Minskat dialysbehov</b> (OR 0.34, 95% CI, 0.12-0.96, p=0.04)	<b>Inga biverkningar rapporterade</b>	<b>Låg (++)</b>
	<b>Behandling hög-dos:</b> 3 studier, 805 patienter	<b>Avsaknad av effekt</b> (OR 0.82, 95% CI, 0.52-1.46, p=0.60)	<b>Hög-dos gav hypotension</b>	<b>Låg (++)</b>
	<b>Behandling/prevention vid postoperativ njursvikt generellt:</b> 14 studier, 817 patienter	<b>Minskat dialysbehov</b> (OR 0.49, 95% CI, 0.27-0.88, p=0.02)		<b>Låg (++)</b>
<b>17. Nigwekar et al 2009</b> Meta-analys	<b>Behandling/prevention (låg-dos) vid njursvikt efter hjärt-kärlkirurgi:</b> 11 studier, 596 patienter	<b>Minskat dialysbehov</b> (OR 0.32, 95% CI, 0.15-0.66, p=0.002)	<b>”Peak” kreatinin lägre, diures högre och lägre IVA-vårdtid samt trend till minskad mortalitet med natriuretisk peptid.</b>	<b>Måttlig (+++)</b>
<b>HTA-gruppens egen meta-analys</b>	<b>Behandling/prevention av organtransplanterade</b> 5 studier, 180 patienter	<b>Minskat dialysbehov</b> OR 0.42, 95% CI, 0.19-0.89, p=0.02)	<b>Ej signifikant effekt när 2 studier med låg kvalitet exkluderas</b>	<b>Låg (++)</b>

**Redovisa inkluderade artiklar**

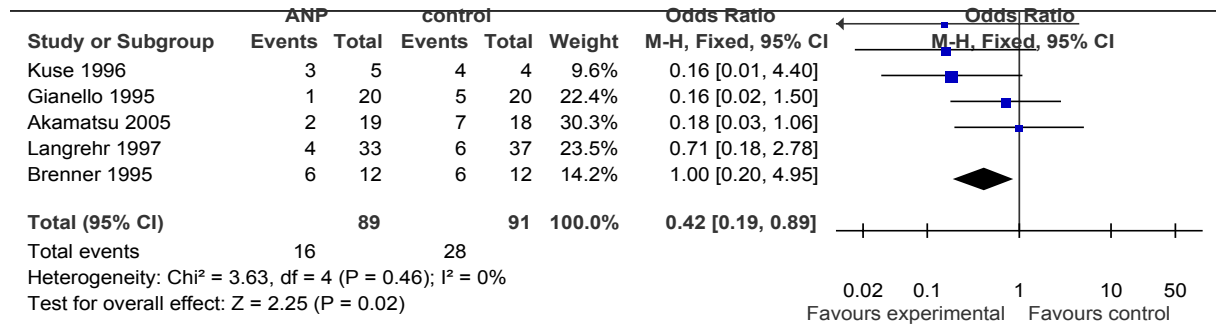
Redovisa en tabell per utfall, ex. risker i separat tabell. Bilaga 1b.

**Utfallsmått: Natriuretiska peptider och dialysbehov efter organ transplantation.**

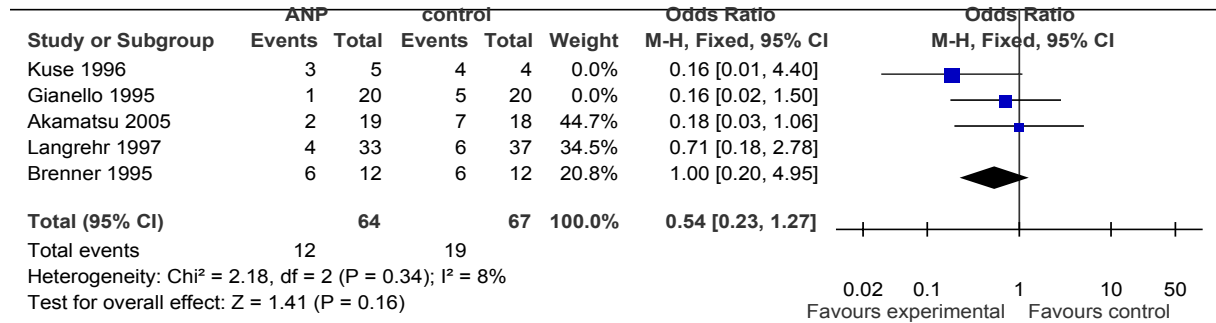
Författare, år, land, referens nr	Studiedesign, antal patienter, bortfall	Resultat Interventions- resp. kontrollgrupp	Kommentarer	Bevisvärde
1. Akamatsu et al 2005. Japan	RCT. Prevention. Lever transpl., ANP (50 ng/kg/min), n=19 vs konv. beh. n=18),	Incidensen av dialys lägre i ANP gruppen (2/19 vs 7/18, p=0.04). Högre kreatininclearance i ANP gruppen	Studerar en högrisk-grupp med dålig prognos, inga biverkningar av ANP	Medelhögt
3. Brenner et al 1995. Tyskland	RCT. Prevention. Hjärttranspl. Urodilatin, (40 ng/kg/min), n=12, vs placebo n=12	Ingen skillnad i dialysincidens m-n grupperna (6/12 vs 6/12). Antalet dialyser och oliguri/anuri durationen signifikant lägre i urodilatin gruppen	Inga biverkningar rapporterade	Medel högt
7. Gianello et al 1995. Belgien	RCT. Prevention. Njurtranspl. ANP (30 ng/kg/min), n=20 vs hyperhydration, n=20	Incidensen av dialys lägre i ANP gruppen (1/20 vs 5/20, p=0.077). En pat. i ANP gruppen fick en dialys, 5 pat. i kontrollgruppen fick i genomsnitt 5 dialyser (p=0.068)	Inga biverkningar av ANP rapporterade.	Lågt
12. Kuse et al 1996. Tyskland	RCT. Behandling. Levertranspl., urodilatin (20 ng/kg/min), n=5 vs placebo, n=4	Ingen skillnad i dialysincidens m-n grupperna. Antalet dialyser lägre i ANP gruppen (p=0.03)	För litet material. Inga biverkningar av urodilatin rapporterade	Lågt
13. Langrehr et al 1997 Tyskland	RCT. Prevention. Levertranpl., urodilatin (20 ng/kg/min), n=33 vs placebo, n=37	Ingen skillnad i dialysincidens m-n grupperna (4/33 vs 6/37).	Relativt stort material. Inga biverkningar av urodilatin rapporterade	Medel högt

## Bilaga 1c.

Meta-analys av RCT jämförande ANP mot kontroller avseende dialysbehov hos organtransplanterade patienter.



Sensitivitetsanalys med borttagande av studier med låg kvalitet.





**Redovisa inkluderade artiklar**

Redovisa en tabell per utfall, ex. risker i separat tabell. Bilaga 1d.

**Utfallsmått: Natriuretiska peptider och njurfunktion vid behandling av hjärtsvikt.**

Författare, år, land, referens nr	Studiedesign, antal patienter, bortfall	Resultat Interventions- resp. kontrollgrupp	Kommentarer	Bevisvärde
Lüss et al 2008. Tyskland	RCT. Effekten av urodilatin (7.5, 15, 30 ng/kg/min) vs placebo på njurfunktion (sekundär end-point) vid behandling av hjärtsvikt, n=221	Urodilatin (15 ng/kg/min) förbättrar njurfunktion mer än placebo (sänkt s-urea -4.1 vs -0.2 mg/dl)	Stort material. Enstaka patienter i de högre dosgrupperna hypotensiva	Medelhögt
Owan et al 2008. USA	RCT. Effekten av nesiritide (bolus + 10 ng/kg/min) vs placebo på njurfunktion (primär end-point) hos pat. med njursvikt sek. till hjärtsvikt, n=72	Nesiritide förbättrar njurfunktionen (sänkt s-urea -2.5 vs 0.6, sänkt s-krea -0.04 vs 0.06)	Relativt stort material. Ingen skillnad i incidensen av hypotension (16% vs 6%, p=0.20)	Medel högt
Wang et al 2004	RCT. Cross-over. Effekten av nesiritide (10 ng/kg/min) vs placebo (24 h) på njurfunktion (primär end-point) hos pat. med njursvikt sek. till hjärtsvikt, n=15	Ingen effekt av nesiritide på GFR el. RBF	Mätt GFR och RBF. Kort behandlingstid. Blodtryckseffekter och biverkningar ej rapporterade	Medel högt
Witteles et al 2007. USA	RCT. Effekten av nesiritide (10 ng/kg/min ± bolus) vs placebo (48 h) på njurfunktion (primär end-point) hos pat. med njursvikt sek. till hjärtsvikt, n=75	Ingen effekt av nesiritide på njurfunktion (peak kreatinin)	Ingen skillnader m-n grupperna vad gäller komplikationer eller biverkningar	Högt

**Bilaga 2****Redovisa exkluderade artiklar** efter bibliotekets sortering enligt principerna i bifogad tabell.

nr	Studie	Anledning till exklusion
5.	Chertow et al 1998	Deskriptiv analys av en placebogrupp
6.	Conger et al 1995	Ej randomiserad.
9.	Hummel et al 1993	Ej randomiserad
10.	Hummel et al 1992	Duplikatartikel
11.	Iglesias et al 2006	Ej randomiserad
19.	Rahman et al 1994	Ej randomiserad
20.	Sato et al 2006	Ej randomiserad
21.	Smits et al 1989	Ej randomiserad
22.	Swärd et al 2005	Njurfysiologisk, dose-finding study, ej randomiserad
25.	Weisberg et al 1999	Deskriptiv analys av en placebogrupp
26.	Weisberg et al 1997	Deskriptiv analys av en placebogrupp

### Bilaga 3. Litteratursökningsprocessen

#### PICO

#### Behandling av akut njursvikt med förmakspeptid/ANP för att minska behovet av dialys inom intensivvården

- P** Vuxna patienter med eller med risk för akut ischemisk njursvikt efter större kirurgi, inklusive hjärt/kärlkirurgi, eller vid hjärtsvikt samt organtransplantation (nefrotoxisk njursvikt).
- I** Natriuretiska peptider (ANP, anaritide, nesiritide, urodilatin)
- C** Konventionell behandling eller placebo
- O** *Primärt utfall:*  
Dialysbehov. (Dikotom variabel - ja eller nej)
- Sekundära utfall:*  
Mortalitet  
Njurfunktion mätt som "GFR", "creatinine clearance" och/eller "peak creatinine"  
Komplikationer  
Vårdtid på IVA/sjukhus

#### 6 a) SÖKHISTORIK

##### Pubmed 2009 03 06 fritextsökning

(acute kidney failure) OR (kidney failure, acute) OR (acute kidney impairment) OR (acute kidney insufficiency) OR (acute kidney tubular necrosis) OR (ATN) OR (acute renal failure) OR (arf) OR (acute renal dysfunction) OR (acute renal insufficiency) OR (creatinine failure) OR (cyclosporine) OR (nephrotoxic) OR (cytotoxic) OR (ischemic) AND "acute renal failure"

AND

(atrial natriuretic factor) OR (anf) OR (atrial natriuretic peptide) OR (anp) OR (human atrial natriuretic peptide) OR (human anp) OR (hANP) OR (h-ANP) OR (human atrial natriuretic factor) OR (natriuretic peptides) OR (bnp) OR (brain natriuretic peptide) OR (natriuretic peptide, brain) OR (urodilatin) OR (anaritide) OR (uraliritide) OR (atriopeptin)

AND

(diuretics) OR (diuretic agents) OR (diuretic therapy) OR (conventional treatment) OR (placebo) OR (renal replacement therapy) OR (primary renal therapy)

AND

("1980/01/01"[PDat] : "2009"[PDat])

AND

(English[lang] OR German[lang] OR Danish[lang] OR Norwegian[lang] OR Swedish[lang])

**333 träffar**

## **Pubmed 2009 03 25**

Kompletterande sökning. Språkbegränsning tas bort. En japansk och en finsk artikel hittas som inte tillför något till den tidigare gjorda sökningen

### **2 träffar**

Genomgång av litteraturlistor från PubMedsökningen

### **28 träffar**

## **COCHRANE**

Samma sökstrategi som i Pubmed, men utan språkbegränsning

Cochrane reviews 16  
Other reviews 3  
Economic evaluation 4  
Clinical trials 163

### **186 träffar**

## **HTA databaser**

CRD Centre for reviews and dissemination 3  
CADTH Canadian agency for drugs and technologies in health 7  
NCCHTA National Coordinating Centre for Health Technology Assessment 0  
Clinical trials 5

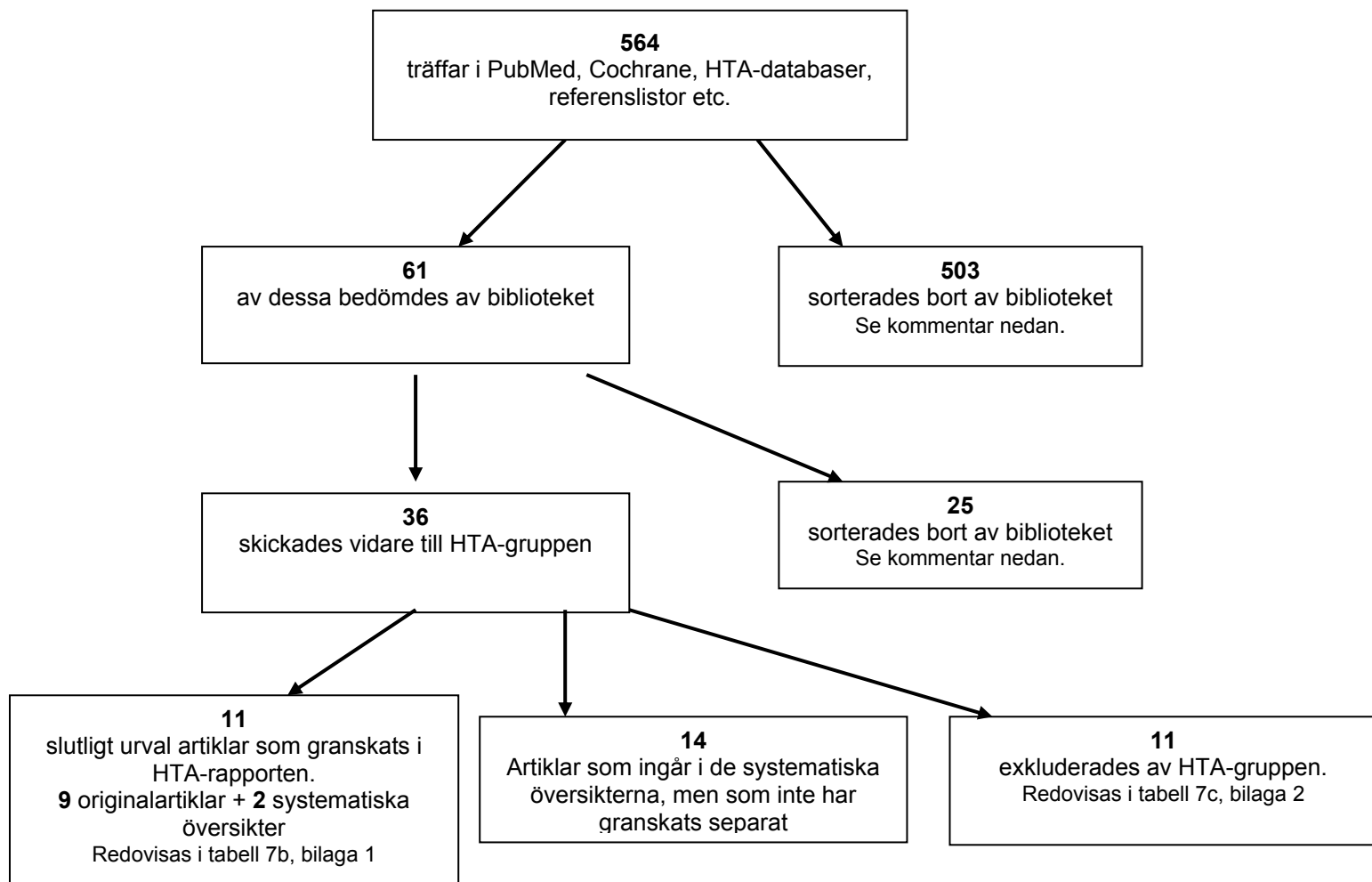
### **15 träffar**

## **b) Exklusions- och inklusionskriterier för artiklar:**

Kontrollerade studier av alla populationsstorlekar  
Prospektiva studier

## **c) Limitering**

Tid: 1980-  
Språk: engelska, tyska, svenska, danska, norska

**d) Urvalsprocessen:****Kommentar till bortsortering/exkludering:**

Patient/problem:	61	
Intervention:	16	
Comparison:	4	
Outcome:	2	
Fel studietyp/metod:	80	
Titelnivå:	178	
Övrigt (Fel ämne, dubletter, språk)	187	= 528

## e) Litteraturförteckning

### Inkluderade artiklar

1. **Akamatsu N**, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Togashi J, Kishi Y, Imamura H, Kokudo N, Makuuchi M.  
Prevention of renal impairment by continuous infusion of human atrial natriuretic peptide after liver transplantation.  
*Transplantation*. 2005 Oct 27;80(8):1093-8.
3. **Brenner P**, Meyer M, Reichenspurner H, Meiser B, Müller R, Mentz P, Schulz-Knappe P, Uberbacher HJ, Kreuzer E, Überführ P, et al.  
Significance of prophylactic urodilatin (INN: ularitide) infusion for the prevention of acute renal failure in patients after heart transplantation.  
*Eur J Med Res*. 1995 Dec 18;1(3):137-43.
7. **Gianello P**, Carlier M, Jamart J, Hulhoven R, Bernheim J, Bernard A, Ketelslegers JM, Squifflet JP.  
Effect of 1-28 alpha-h atrial natriuretic peptide on acute renal failure in cadaveric renal transplantation.  
*Clin Transplant*. 1995 Dec;9(6):481-9.
12. **Kuse ER**, Meyer M, Constantin R, Oldhafer K, Schlitt HJ, Schulz-Knappe P, Uberbacher HJ, Pichlmayr R, Forssmann WG.  
[Urodilatin (INN: ularitide). A new peptide in the treatment of acute kidney failure following liver transplantation]  
*Anaesthesist*. 1996 Apr;45(4):351-8.
13. **Langrehr JM**, Kahl A, Meyer M, Neumann U, Knoop M, Jonas S, Steinmüller T, Bechstein WO, Frei U, Forssmann WG, Neuhaus P.  
Prophylactic use of low-dose urodilatin for prevention of renal impairment following liver transplantation: a randomized placebo-controlled study.  
*Clin Transplant*. 1997 Dec;11(6):593-8.
15. **Lüss H**, Mitrovic V, Seferovic PM, Simeunovic D, Ristic AD, Moiseyev VS, Forssmann WG, Hamdy AM, Meyer M.  
Renal effects of ularitide in patients with decompensated heart failure.  
*Am Heart J*. 2008 Jun;155(6):1012.e1-8
17. **Nigwekar SU**, Hix JK.  
The role of natriuretic peptide administration in cardiovascular surgery-associated renal dysfunction: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.  
*J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2009 Jan 22. [Epub ahead of print]
18. **Owan TE**, Chen HH, Frantz RP, Karon BL, Miller WL, Rodeheffer RJ, Hodge DO, Burnett JC Jr, Redfield MM.  
The effects of nesiritide on renal function and diuretic responsiveness in acutely decompensated heart failure patients with renal dysfunction.  
*J Card Fail*. 2008 May;14(4):267-75.
24. **Wang DJ**, Dowling TC, Meadows D, Ayala T, Marshall J, Minshall S, Greenberg N, Thattassery E, Fischer ML, Rao K, Gottlieb SS.  
Nesiritide does not improve renal function in patients with chronic heart failure and worsening serum creatinine.  
*Circulation*. 2004 Sep 21;110(12):1620-5. Epub 2004 Aug 30.
28. **Witteles RM**, Kao D, Christopherson D, Matsuda K, Vagelos RH, Schreiber D, Fowler MB.  
Impact of nesiritide on renal function in patients with acute decompensated heart failure and pre-existing renal dysfunction a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial.  
*J Am Coll Cardiol*. 2007 Nov 6;50(19):1835-40. Epub 2007 Oct 23.

**29. Nigwekar, SU**, Atrial natriuretic peptide for management of acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis.  
*Clin J Am Soc Nephrol* 2009 Feb;4(2):261-72. Epub 2008 Dec 10.

#### Artiklar som ingår i de systematiska översikterna

**2. Allgren RL**, Marbury TC, Rahman SN, Weisberg LS, Fenves AZ, Lafayette RA, Sweet RM, Genter FC, Kurnik BR, Conger JD, Sayegh MH.  
Anaritide in acute tubular necrosis. Auriculin anaritide acute renal failure study group.  
*N Engl J Med*. 1997 Mar 20;336(12):828-34.

**4. Chen HH**, Sundt TM, Cook DJ, Heublein DM, Burnett JC Jr.  
Low dose nesiritide and the preservation of renal function in patients with renal dysfunction undergoing cardiopulmonary-bypass surgery: a double-blind placebo-controlled pilot study.  
*Circulation*. 2007 Sep 11;116(11 Suppl):1134-8.

**8. Herbert MK**, Ginzel S, Mühlischlegel S, Weis KH.  
Concomitant treatment with urodilatin (ularitide) does not improve renal function in patients with acute renal failure after major abdominal surgery – a randomized controlled trial.  
*Wien Klin Wochenschr*. 1999 Feb 26;111(4):141-7.

**14. Lewis J**, Salem MM, Chertow GM, Weisberg LS, McGrew F, Marbury TC, Allgren RL.  
Atrial natriuretic factor in oliguric acute renal failure. Anaritide acute renal failure study group.  
*Am J Kidney Dis*. 2000 Oct;36(4):767-74.

**16. Meyer M**, Wiebe K, Wahlers T, Zenker D, Schulze FP, Michels P, Forssmann WG.  
Urodilatin (INN: ularitide) as a new drug for the therapy of acute renal failure following cardiac surgery.  
*Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1997 May;24(5):374-6.

**23. Swärd K**, Valsson F, Odencrants P, Samuelsson O, Ricksten SE.  
Recombinant human atrial natriuretic peptide in ischemic acute renal failure: a randomized placebo-controlled trial.  
*Crit Care Med*. 2004 Jun;32(6):1310-5. Erratum in: *Crit Care Med*. 2006 Jun;34(6):1862.

**27. Wiebe K**, Meyer M, Wahlers T, Zenker D, Schulze F, Michels P, Dalichau H, Mohr FW, Borst H, Forssmann WG.  
Acute renal failure following cardiac surgery is reverted by administration of urodilatin (INN: Ularitide).  
*Eur J Med Res*. 1996 Feb 22;1(5):259-65.

**30. Bergman, A**, Odar-Cederlöf, I, Westman L, Ohqvist G.  
Effects of human atrial natriuretic peptide in patients after coronary artery bypass surgery.  
*J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1996 Jun;10(4):490-6.

**31. Hayashi Y**, Ohtani M, Sawa Y, Hiraishi T, Akedo H, Kobayashi Y, Matsuda H.  
Synthetic human alpha-atrial natriuretic peptide improves the management of postoperative hypertension and renal dysfunction after the repair of abdominal aortic aneurysm.  
*J Cardiovasc Pharmacol*. 2003 Nov; 42(5):636-41.

**32. Hayashida N**, Chihara S, Kashikie H, Tayama E, Yokose S, Akasu K, Aoyagi, S.  
Effects of intraoperative administration of atrial natriuretic peptide.  
*Ann Thorac Surg*. 2000 Oct; 70(4):1319-26.

**33. Mentzer RM Jr**, Oz MC, Sladen RN, Graeve AH, Hebel RF Jr, Luber JM Jr, Smedira NG, NAPA Investigators.  
Effects of perioperative nesiritide in patients with left ventricular dysfunction undergoing cardiac surgery: the NAPA Trial.  
*J AM Coll Cardiol*. 2007 Feb 13; 49(6):716-26. Epub 2006 Dec 11.

- 34. Mitaka C**, Kudo T, Jibiki M, Sugano N, Inoue Y, Makita K, Imai T.  
Effects of human atrial natriuretic peptide on renal function in patients undergoing abdominal aortic aneurysm repair.  
*Crit Care Med.* 2008 Mar; 36(3):745-51.
- 35. Sezai A**, Shiono M, Orime Y, Hata H, Hata M, Negishi N, Sezai Y.  
Low-dose continuous infusion of human atrial natriuretic peptide during and after cardiac surgery.  
*Ann Thorac Surg.* 2000 Mar; 69(3):732-8.
- 36. Brackbill, ML**, Stam MD, Schuller-Williams RV, Dhavle AA.  
Perioperative nesiritide versus milrinone in high-risk coronary artery bypass graft patients.  
*Ann Pharmacother.* 2007, Mar 41(3):427-432. Epub 2007 Feb 20.

### Exkluderade artiklar

- 5. Chertow GM**, Lazarus JM, Paganini EP, Allgren RL, Lafayette RA, Sayegh MH.  
Predictors of mortality and the provision of dialysis in patients with acute tubular necrosis. The Auriculin anaritide acute renal failure study group.  
*J Am Soc Nephrol.* 1998 Apr;9(4):692-8.
- 6. Conger JD**, Rahman SN, Schrier RW.  
Atrial natriuretic peptide increases creatinine clearance and reduces need for dialysis in patients with established acute renal failure.  
*Proc Assoc Am Physicians.* 1995 Apr;107(1):71-5.
- 9. Hummel M**, Kuhn M, Bub A, Mann B, Schneider B, von Eickstedt KW, Forssmann WG, Hetzer R.  
Urodilatin, a new therapy to prevent kidney failure after heart transplantation.  
*J Heart Lung Transplant.* 1993 Mar-Apr;12(2):209-17; discussion 217-8.
- 10. Hummel M**, Kuhn M, Bub A, Bittner H, Kleefeld D, Marxen P, Schneider B, Hetzer R, Forssmann WG.  
Urodilatin: a new peptide with beneficial effects in the postoperative therapy of cardiac transplant recipients.  
*Clin Investig.* 1992 Aug;70(8):674-82.
- 11. Iglesias J**, Hom D, Antoniotti M, Ayoub S, Levine JS.  
Predictors of worsening renal function in adult patients with congestive heart failure receiving recombinant human B-type brain natriuretic peptide (nesiritide).  
*Nephrol Dial Transplant.* 2006 Dec;21(12):3458-65. Epub 2006 Jul 28.
- 19. Rahman SN**, Kim GE, Mathew AS, Goldberg CA, Allgren R, Schrier RW, Conger JD.  
Effects of atrial natriuretic peptide in clinical acute renal failure.  
*Kidney Int.* 1994 Jun;45(6):1731-8
- 20. Sato K**, Sekiguchi S, Kawagishi N, Akamatsu Y, Enomoto Y, Takeda I, Fukushima D, Fujimori K, Sato A, Satomi S.  
Continuous low-dose human atrial natriuretic peptide promotes diuresis in oliguric patients after living donor liver transplantation.  
*Transplant Proc.* 2006 Dec;38(10):3591-3
- 21. Smits P**, Huysmans F, Hoitsma A, Tan A, Koene R.  
The effect of alpha-human atrial natriuretic peptide on the incidence of acute renal failure in cadaveric kidney transplantation.  
*Transpl Int.* 1989 Aug;2(2):73-7



**22. Swärd K**, Valsson F, Sellgren J, Ricksten SE.

Differential effects of human atrial natriuretic peptide and furosemide on glomerular filtration rate and renal oxygen consumption in humans.

*Intensive Care Med.* 2005 Jan;31(1):79-85. Epub 2004 Nov 23

**25. Weisberg LS**, Allgren RL, Kurnik BR.

Acute tubular necrosis in patients with diabetes mellitus.

*Am J Kidney Dis.* 1999 Dec;34(6):1010-5.

**26. Weisberg LS**, Allgren RL, Genter FC, Kurnik BR.

Cause of acute tubular necrosis affects its prognosis. The Auriculin Anaritide acute renal failure study group.

*Arch Intern Med.* 1997 Sep 8;157(16):1833-8

## Övrigt

**Atkins D**, Best D, Briss PA, et al; GRADE Working Group.

Grading quality of evidence and strength of recommendations.

*BMJ.* 2004 Jun 19;328(7454):1490.

**Kellum J**, Leblanc M, Venkataraman R.

Renal failure (acute).

*Clin Evid.* 2006 Jun;(15):1191-212.

