

# Helpt de bepaling van BNP de huisarts bij de diagnostiek van chronisch hartfalen?

**Duiding:** P. Koeck, huisarts Antwerpen, medewerker commissie aanbevelingen Domus Medica

**Referentie:** Kelder JC, Cowie MR, McDonagh TA, et al. Quantifying the added value of BNP in suspected heart failure in general practice: an individual patient data meta-analysis. *Heart* 2011;97:959-63.

## Klinische vraag

Wat is de diagnostische waarde van BNP-bepaling versus ECG en RX-thorax als aanvulling op klinische gegevens, bij patiënten in de huisartsenpraktijk met vermoeden van chronisch hartfalen?

## Achtergrond

Een snelle diagnose van chronisch hartfalen is belangrijk want een vroege start van de behandeling kan de overleving en de levenskwaliteit van patiënten met hartfalen gunstig beïnvloeden<sup>1</sup>. In de huisartspraktijk presenteren oudere patiënten met chronisch hartfalen (en vaak met heel wat co-morbiditeit) zich veelal met milde symptomen en ziekte tekens. De kliniek is dan ook meestal onvoldoende om de diagnose van hartfalen te kunnen stellen of uit te sluiten. BNP (Brain Natriuretic Peptide) of NT-proBNP (N-Terminal pro Brain Natriuretic Peptide), een eiwit dat de ventriculaire myocyten vrijzetten bij toenemende wandspanning zoals bij hartfalen, zou een belangrijk hulpmiddel kunnen zijn bij de diagnose van hartfalen. De waarde van BNP ten opzichte van ECG en RX-thorax als aanvulling op klinische tekens is echter nog onduidelijk.

## Samenvatting van de studie

### Methodologie

Meta-analyse van individuele patiëntgegevens

### Geselecteerde studies

- de Hillingdon (n=127) en Rotterdamstudie (n=149) voor de opstelling van een diagnostisch model
- de UK Natriuretic Peptide studie (n=306) voor externe validatie van het diagnostisch model.

### Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: patiënten waarbij de huisarts nieuw ontstaan chronisch hartfalen vermoedt en voor verdere diagnostiek doorverwijst naar een polikliniek
- exclusiecriteria: patiënten verwezen naar spoeddiensten en patiënten met gekend hartfalen
- de 276 patiënten van de Hillingdon- en de Rotterdam-studie hadden een gemiddelde leeftijd >70 jaar, 60% was vrouw, meer dan de helft had een voorgeschiedenis van hypertensie en 30,8% had uiteindelijk hartfalen volgens de criteria van de ESC-richtlijn (European Society of Cardiology) (aanwezigheid van symptomen van hartfalen + een bewezen afwijking van de hartspier en/of de hartspierfunctie)<sup>2</sup>.

### Uitkomstmeting

- bepaling van de diagnostische accuraatheid van een klinisch model en van de toename in diagnostische accuraatheid van het klinische model na toevoeging van EKG, RX-thorax of BNP-bepaling door middel van uni- en multivariate logistische regressie
- diagnostische accuraatheid uitgedrukt in **Area Under the Curve (AUC)** (0,5=geen discriminerende waarde tot 1=maximale discriminerende waarde)
- statistische significantie van de toename in AUC berekend met likelihood ratio test en uitgedrukt in p-waarde
- **imputatie van ontbrekende gegevens**
- externe validatie van de diagnostische accuraatheid van het diagnostische model met de gegevens van de UK Natriuretic Peptide study.

### Resultaten

- een multivariaat klinisch model met als items leeftijd, geslacht, voorgeschiedenis van coronair hartlijden (MI, PTCA, CABG) en diabetes, orthopnee, verhoogde centraal veneuze druk, long-crepities, pitting oedeem en S3 gallopritmie had een AUC van 0,79
- met univariate logistische regressie waren zowel RX-thorax (met cardiothoracale index >0,55 versus ≤ 0,55), ECG (normaal versus abnormaal) als BNP (<100 versus >400 pg/ml) statistisch significante voorspellers voor de diagnose van hartfalen
- toevoeging van RX-thorax, ECG en BNP aan het klinische, multivariate model verhoogde de AUC tot respectievelijk 0,84 (p<0,0001), 0,85 (p<0,0001) en 0,92 (p<0,0001)
- geen significante toename van de diagnostische accuraatheid wanneer RX-thorax of ECG worden toegevoegd aan het klinische model + BNP
- diagnostische accuraatheid van het klinische model + BNP was 0,91 na externe validatie.

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat BNP-bepaling een belangrijke diagnostische waarde heeft als aanvulling op symptomen en klinische tekens bij eerstelijns patiënten met vermoeden van hartfalen. Alleen BNP gebruiken met de huidige aanbevolen afkapwaarden, is echter onvoldoende om een betrouwbare diagnose van hartfalen te stellen.

**Financiering van de studie:** niet vermeld

**Belangenconflicten van de auteurs:** de auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

### Methodologische beschouwingen

Deze meta-analyse van individuele patiëntgegevens is methodologisch goed opgesteld. Voor de opstelling van een diagnostisch model voor hartfalen gebruikten de onderzoekers de gegevens van twee eerstelijnsstudies met gelijkaardige studiepopulatie, gezondheidszorgsysteem, studie-opzet en BNP-bepaling. De auteurs benadrukken het feit dat de studie uitging van een eerstelijnsstudie met vermoeden van hartfalen. Waarom ze kozen voor studies met BNP en niet met NTproBNP is onduidelijk. NTproBNP heeft immers mogelijk theoretische voordelen omdat het een stabielere molecule is met een langere halfwaardetijd, alhoewel er geen studies zijn die dit verschil in de klinische praktijk kunnen aantonen<sup>3,4</sup>.

In beide studies werd de uiteindelijke diagnose van hartfalen gesteld door een panel van experts die zich baseerden op de richtlijnen van de European Society of Cardiology voor hartfalen. Er is jammer genoeg geen verdeling gebeurd van hartfalen in verschillende subklassen. De diagnostische gegevens werden geanalyseerd door middel van een univariate en een multivariate logistische regressieanalyse. Een poweranalyse voor deze analyse is echter niet terug te vinden in de publicatie. Wel werden patiënten met onvolledige data geïncludeerd en de auteurs gebruikten de imputatiemethode om te compenseren voor de ontbrekende gegevens. Dat kan resulteren in een minder betrouwbare accuratheid alhoewel het aantal 'missing values' aanvaardbaar was (<5%).

Het meest accurate diagnostische model werd uiteindelijk getoetst in een andere studie met gelijkaardig studie-opzet en prevalentie van hartfalen (34%), wat de resultaten betrouwbaar maakt.

### Interpretatie van de resultaten

Volgens de resultaten van deze studie heeft kliniek aangevuld met BNP, ECG of RX-thorax een hogere diagnostische waarde dan kliniek alleen. Betrouwbaarheidsintervallen worden echter niet gegeven. Er wordt evenmin nagegaan of de toegevoegde waarden van BNP, ECG en RX-thorax onderling statistisch significant verschillend zijn. Een AUC van 0,92 voor kliniek + BNP kunnen we wel als sterk discriminerend beschouwen en is een ondersteuning van het diagnostische algoritme dat door de aanbeveling voor goede medische praktijkvoering over chronisch hartfalen wordt voorgesteld<sup>1</sup>. Ook in vele andere richtlijnen wordt het diagnostische belang van BNP erkend<sup>2,5,6</sup>.

Het is niet vanzelfsprekend om AUC te vertalen naar de praktijk. Zo is het onmogelijk om uit een dergelijke waarde de uitsluitende kracht van BNP te bepalen. Het is nochtans de uitsluitende kracht die zeer belangrijk is in de huisartsgeneeskunde waar de voorkans meestal kleiner is. Ook belangrijk is welke afkappunten voor BNP in de huisartsenpraktijk een aanvaardbaar laag percentage vals-negatieven zullen opleveren. De auteurs vergeleken hiervoor de afkapwaarden van ESC (<100 voor zeker geen hartfalen en >400 pg/ml voor zeker wel hartfalen)<sup>2</sup> met die van de NHC-Standaard (<35 en >100)<sup>5</sup>. Voor beide afkapwaarden bevond 31% van de patiënten zich binnen de grijze zone. Met de lagere afkapwaarden van de NHC-Standaard waren er 4% minder vals-negatieven (1% versus 5%) maar ook 19% meer vals-positieven (27% versus 8%). Tot slot moeten we benadrukken dat zelfs voor hoge BNP-waarden ook verder echocardiografisch moet gebeuren om een

onderscheid te kunnen maken tussen hartfalen met en zonder bewaarde ejectiefractie. Alleen behandeling van hartfalen met gedaalde ejectiefractie verbetert immers de prognose van hartfalen<sup>1</sup>.

### Andere studies

In Minerva hadden we tot nu alleen aandacht voor het nut van BNP bij de opvolging van hartfalen<sup>7</sup>. De diagnostische waarde van BNP werd reeds meermaals onderzocht<sup>8</sup>, maar dit is de eerste studie die de aanvullende diagnostische waarde van BNP analyseert bovenop klinisch onderzoek en anamnese in de eerstelijnssetting.

### Besluit Minerva

Deze studie besluit dat BNP een belangrijke aanvullende diagnostische waarde heeft naast anamnese en klinisch onderzoek bij de diagnostiek van chronisch hartfalen in de huisartspraktijk. Uit deze studie kunnen we echter de uitsluitende kracht van BNP niet afleiden en evenmin komen we te weten waar de BNP-bepaling zich positioneert ten opzichte van RX-thorax en ECG binnen het diagnostisch arsenaal.

### Voor de praktijk

Volgens de aanbeveling van Domus Medica maken een verhoogde MICE-score (Man, Infarct, Crepitaties, Enkeloedeem) of een suggestieve anamnese en typische symptomen, met gelijktijdige aanwezigheid van versterkte ictus cordis, longcrepitaties, derde harttoon en verhoging van de centraalveneuze druk, de diagnose van hartfalen meer waarschijnlijk (GRADE 1C). De arts verwijst patiënten die verdacht zijn van hartfalen door naar de cardioloog voor een echocardiografie om hartfalen te bevestigen (Grade 2C). Als op basis van anamnese en klinisch onderzoek de diagnose echter onzeker is, laat de arts natriuretische peptiden (BNP) bepalen, eventueel voorafgegaan door een ECG en een RX-thorax, om hartfalen uit te sluiten (Grade 2C)<sup>1</sup>. Deze meta-analyse ondersteunt het belang van BNP als aanvullende test voor de diagnose van hartfalen in de eerste lijn.

BNP-bepaling is momenteel niet terugbetaald en de test kost ongeveer 35 euro. Mogen we met de gegevens uit deze meta-analyse nogmaals aandringen op de terugbetaling van de bepaling van BNP in de diagnostische setting van hartfalen?

Referenties: zie [www.minerva-ebm.be](http://www.minerva-ebm.be)