

Kan een beslissingsondersteuningstool een meerwaarde zijn bij de diagnose van acuut hartfalen?

Referentie

Lee KK, Doudesis D, Anwar M, et al. Development and validation of a decision support tool for the diagnosis of acute heart failure: systematic review, meta-analysis, and modelling study. *BMJ* 2022;377:e068424. DOI: 10.1136/bmj-2021-068424

Duiding

Miek Smeets, huisarts
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is de diagnostische accuraatheid van NT-proBNP met afkapwaarde van 300 pg/ml en van de CoDe-HF beslissingsondersteuningstool met integratie van NT-proBNP als continue waarde voor de diagnose van acuut hartfalen?

Achtergrond

De diagnose van hartfalen is moeilijk omdat patiënten zich vaak presenteren met aspecifieke symptomen en klinische tekens (1). Heel wat richtlijnen bevelen N-terminaal pro-B-type natriuretische peptide (NT-proBNP) aan als diagnostische test om de diagnose te ondersteunen (1-4). Het gebruik van NT-proBNP is echter in de praktijk nog niet breed geïmplementeerd, deels door een gebrek aan toegankelijkheid van de test (niet terugbetaald in België), deels omdat de interpretatie van de test bemoeilijkt wordt door beïnvloedende factoren zoals leeftijd, geslacht, BMI en nierfunctie (5). Een Belgische studie uit 2016 vergeleek de waarde van 4 diagnostische beslissingsregels voor de diagnose van hartfalen bij 80-plussers in de eerste lijn en kwam tot het besluit dat een NT-proBNP met een afkapwaarde van 400 pg/ml de beste (en enige) discriminator was om te besluiten tot verwijzing in deze leeftijdsgroep (6). Het nut van NT-proBNP voor het aantonen of uitsluiten van acuut hartfalen werd echter nog onvoldoende onderzocht (7).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review en meta-analyse op basis van individuele patiëntgegevens

Geraadpleegde bronnen

- Embase, Medline, Cochrane Central Register of Controlled Trials

Geselecteerde studies

- inclusie van studies bij patiënten ≥ 18 jaar met vermoeden van acuut hartfalen in een setting voor acute zorg, waarbij NT-proBNP in het bloed bepaald werd op de dag van aanmelding en waarbij de diagnose van hartfalen met een aanvaardbare referentietest werd aangetoond; van de 30 studies die aan de inclusiecriteria voldeden waren voor 14 studies de individuele patiëntgegevens beschikbaar: 2 RCT's en 12 prospectieve cohortstudies met mediaan 488 (IQR 322 tot 1 053) patiënten per studie

Bestudeerde populatie

- 10 369 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 69,3 jaar, 53,3% mannen, die zich met een vermoeden van acuut hartfalen aanmeldden op de spoedgevallendienst (N=13) of op de afdeling cardiologie en pneumologie (N=1).

Uitkomstmeting

- gepoolde sensitiviteit, specificiteit, negatief voorspellende waarde, positief voorspellende waarde van NT-proBNP met afkapwaarde < 300 pg/ml om acuut hartfalen uit te sluiten en met

afkapwaarde >450, >900 en >1 800 pg/ml (voor respectievelijke leeftijd <50 jaar, 50-75 jaar en >75 jaar) om acuut hartfalen aan te tonen; aangevuld met diagnostische accuraatheid van deze afkapwaarden in subgroepen gestratificeerd volgens leeftijd, geslacht, etniciteit, BMI, nierfunctie, anemie en de aanwezigheid van comorbiditeit (hartfalen, hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus, VKF, COPD)

- bepaling van de NT-proBNP-afkapwaarde die het hoogste percentage van patiënten kan uitsluiten (NPV \geq 98%) en de NT-proBNP-afkapwaarde die het hoogste percentage van patiënten kan aantonen (PPV \geq 75%)
- ontwikkeling en validatie van een beslissingsondersteuningstool voor acuut hartfalen (Collaboration for the Diagnosis and Evaluation of Heart Failure (CoDE-HF)*) met een waarschijnlijkheidsscore van 0 tot 100, dat NT-proBNP als continue variabele integreert met een selectie van eenvoudige objectieve klinische kenmerken die geassocieerd zijn met acuut hartfalen (leeftijd, eGFR, hemoglobine, BMI, hartritme, bloeddruk, perifeer oedeem, COPD en ischemisch hartlijden); bepaling van de score-afkapwaarde die het hoogste percentage van patiënten kan uitsluiten (NPV \geq 98%) en de score-afkapwaarde die het hoogste percentage van patiënten kan aantonen (PPV \geq 75%).

* <https://decision-support.shinyapps.io/code-hf>

Resultaten

- **prevalentie van acuut hartfalen** bedroeg globaal 43,9% (4 549 van de 10 369 geïncludeerde patiënten) met een mediane prevalentie van 46% (IQR 31 tot 54%) per studie; de prevalentie was hoger voor patiënten met een voorgeschiedenis van hartfalen (73,3% of 2 286/3 119 patiënten met hartfalen) dan zonder voorgeschiedenis van hartfalen (29,0% of 1 802/6 208 patiënten zonder hartfalen)
- **diagnostische accuraatheid van NT-proBNP met vaste afkapwaarde:**
 - gepoolde sensitiviteit, specificiteit en negatief voorspellende waarde (NPV) van NT-proBNP met afkapwaarde <300 pg/ml: zie tabel 1 en vierveldentabel; NPV was lager bij patiënten \geq 75 jaar (88,2% met 95% BI van 83,5% tot 91,8%), met gekend hartfalen (79,4% met 95% BI van 68,4% tot 87,3%) en met overgewicht (90,4% met 95% BI van 84,5% tot 94,2%)
 - gepoolde sensitiviteit, specificiteit en positief voorspellende waarde (PPV) van NT-proBNP met afkapwaarde >450, >900 en >1800 pg/ml (voor respectievelijke leeftijd <50 jaar, 50-75 jaar en >75 jaar): zie tabel 1

Tabel 1. Gepoolde sensitiviteit, specificiteit en negatief voorspellende waarde (NPV) van NT-proBNP met afkapwaarde <300 pg/ml, >450, >900 en >1 800 pg/ml.

NT-proBNP-afkapwaarde	Sensitiviteit (met 95% BI)	Specificiteit (met 95% BI)	NPV (met 95% BI)	PPV (met 95% BI)
<300 (alle leeftijden)	96,8 (94,6 – 98,1)	49,3 (35,4 – 63,4)	94,6 (91,9 – 96,4)	62,9 (51,3 – 73,3)
>450 (<50 jaar)	91,4 (87,0 – 94,5)	87,8 (79,5 – 93,0)	98,4 (96,2 – 99,3)	61,0 (55,3 – 66,4)
>900 (50-75 jaar)	83,2 (76,0 – 88,6)	81,1 (72,6 – 87,5)	88,3 (82,9 – 92,2)	73,5 (62,3 – 82,3)
>1 800 (>75 jaar)	79,3 (74,2 – 83,5)	73,1 (65,2 – 79,8)	72,2 (63,4 – 79,7)	80,2 (70,9 – 87,1)

Vierveldentabel voor NT-proBNP met afkapwaarde <300 pg/ml.

	HF	Geen HF	
NT-proBNP \leq 300 pg/ml	161	2 987	3 148
NT-proBNP >300 pg/ml	4 388	2 833	7 221
	4 549	5 820	10 369

- sensitiviteit: 96,8 (95% BI van 94,6 tot 98,1)
- specificiteit: 49,3 (95% BI van 35,4 tot 63,4)
- PPV: 62,9 (95% BI van 51,3 tot 73,3)
- NPV: 94,6 (95% BI van 91,9 tot 96,4)

- o een NT-proBNP-afkapwaarde <100 pg/ml kon het best patiënten met acuut hartfalen uitsluiten (NPV 97,8% (95% BI van 95,8% tot 98,8%)); slechts 17,9% van alle deelnemers zaten onder deze afkapwaarde; NPV was lager bij ouderen en bij patiënten met gekend hartfalen, ischemische hartziekte en verminderde nierfunctie
- o een NT-proBNP-afkapwaarde >1 000 pg/ml kon het best patiënten met acuut hartfalen aantonen (PPV van 74,9% (95% BI van 64,4% tot 83,2%)); 52,7% van alle deelnemers zaten boven deze afkapwaarde; PPV was lager bij patiënten met gekend hartfalen

- **diagnostische accuraatheid van de CoDe-HF-beslissingstool:**

- o de diagnostische accuraatheid van **CoDe-HF** bedroeg 0,846 (95% BI van 0,830 tot 0,862) voor patiënten met voorgeschiedenis van hartfalen en 0,925 (95% BI van 0,919 tot 0,932) voor patiënten zonder voorgeschiedenis van hartfalen
- o diagnostische accuraatheid van CoDe-HF bij patiënten zonder voorgeschiedenis van hartfalen:

CoDe-HF-score	Sensitiviteit (met 95% BI)	Specificiteit (met 95% BI)	NPV (met 95% BI)	PPV (met 95% BI)
<4,7	98,1 (96,9-98,9)		98,6 (97,8-99,1)	
>51,2		90,7 (89,9-91,5)		76,3 (74,5-78)

- o een score <4,7 identificeert 40,3% (2 502/6 208) patiënten met hoge waarschijnlijkheid (NPV=98,6) op acuut hartfalen; een score >51,2 identificeert 28% patiënten (1 731/6 208) met hoge waarschijnlijkheid (PPV= 76,3) op acuut hartfalen

- o diagnostische accuraatheid van CoDe-HF bij patiënten met voorgeschiedenis van hartfalen

CoDe-HF-score	Sensitiviteit (met 95% BI)	Specificiteit (met 95% BI)	NPV (met 95% BI)	PPV (met 95% BI)
Geen afkapwaarde met NPV \geq 98% mogelijk				
>84,5		90,2 (84,0 – 94,1)		92,7 (89,1 – 95,2)

- o een score >84,5 identificeert 45,5% (1 420/3 119) van de patiënten met hoge waarschijnlijkheid (PPV= 92,7%) op acuut hartfalen
- o in tegenstelling tot NT-proBNP alleen was de diagnostische accuraatheid van CoDe-HF gelijk in alle subgroepen
- o de hoogte van de score voor CoDe-HF en de waarde van NT-proBNP correleerde met het risico van globaal en cardiovasculair overlijden.

Besluit van de auteurs

In deze internationale evaluatie van de diagnostische accuraatheid van NT-proBNP zag men voor belangrijke patiëntengroepen een sterke variatie van de door richtlijnen aanbevolen afkapwaarden om acuut hartfalen te diagnosticeren. De CoDe-HF beslissingsondersteuningstool die NT-proBNP integreert als continue waarde met andere klinische variabelen geeft een meer consistent, accuraat en geïndividualiseerd resultaat.

Financiering van de studie

British Heart Foundation.

Belangenconflicten van de auteurs

Volledig beschreven; grote auteursgroep waarvan verschillende auteurs persoonlijke en andere fondsen ontvangen hebben van bedrijven die belang hebben bij deze publicatie.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

De onderzoekers van deze systematische review selecteerden 30 prospectieve diagnostische studies met NT-proBNP als indextest en de diagnose van acuut hartfalen op basis van alle beschikbare informatie toegewezen door een panel van klinici als referentietest. Door het gebruik van individuele gegevens van 10 369 patiënten uit 14 studies konden de onderzoekers een robuuste meta-analyse uitvoeren van de diagnostische accuraatheid van NT-proBNP met verschillende afkapwaarden in verschillende subgroepen op basis van leeftijd, andere patiëntkenmerken en comorbiditeiten. Omdat men 16 studies niet kon includeren wegens gebrek aan individuele patiëntgegevens is selectiebias niet uitgesloten. Want, mogelijk includeerde men selectief kwalitatief sterkere studies die deze data wel konden aanleveren. Nochtans zag men in de niet-geïnccludeerde studies een gelijkaardige prevalentie van hartfalen en ging het om geografisch, demografisch en klinisch gelijkaardige patiëntpopulaties. Voorts waren niet alle variabelen voor de statistische analyses beschikbaar en moest men dus een deel van de ontbrekende variabelen statistisch imputeren. We gaan ervan uit dat er ad random variabelen ontbraken waardoor de interne validiteit van de resultaten niet in gevaar komt. Tot slot moeten we ook aangeven dat niet in alle studies de toewijzing van de diagnose van hartfalen blind voor het NT-proBNP-resultaat gebeurde. Een bijkomende sensitiviteitsanalyse met exclusie van de 2 studies waar dit niet gebeurde, toonde echter gelijklopende resultaten.

Beoordeling van de resultaten

Er werden in de meta-analyse alleen studies meegenomen die plaatsvonden in het ziekenhuis, meestal op spoed, waar patiënten zich presenteerden met acuut hartfalen. Het gevolg is dat we voorzichtig moeten zijn bij de extrapolatie van de resultaten van deze studie naar de huisartspraktijk of de eerstelijnswachtpost waar de voorkans op acuut hartfalen lager is. De grote verdienste van de onderzoekers is dat ze een beslissingsondersteuningstool ontwikkelden waarbij NT-proBNP als continue variabele werd meegenomen in de inschatting van het risico van hartfalen, rekening houdend met andere patiëntkarakteristieken (leeftijd, eGFR, hemoglobine, BMI, hartritme, bloeddruk, perifere oedeem, COPD en ischemisch hartlijden). Deze tool bleek diagnostisch accurater te zijn dan een dichotome afkapwaarde voor NT-proBNP. Uit eerder onderzoek was reeds bekend dat bepaalde factoren de waarde van NT-proBNP kunnen beïnvloeden en zo een invloed hebben op de diagnostische accuraatheid van het testresultaat (5). De onderzoekers wijzen er echter op dat mogelijke integratie van andere parameters zoals EKG en RX thorax de diagnostische accuraatheid nog kon verbeteren. Belangrijker is waarschijnlijk nog dat de diagnostische accuraatheid van deze beslissingsondersteuningstool verder onderzocht wordt in de eerstelijns geneeskunde. We moeten er echter nog op wijzen dat de presentatie van de resultaten in het artikel soms misleidend is. Bij de beschrijving van de diagnostische accuraatheid van NT-proBNP met een afkapwaarde van 300 pg/ml wordt de hele populatie patiënten meegenomen (n=10 369) en toont men aan dat deze afkapwaarde minder goed scoort in de groep van patiënten met gekend hartfalen. Bij de beschrijving van de diagnostische accuraatheid van de beslissingsondersteuningstool kiest men ervoor om meteen te focussen op de groep van patiënten zonder voorgeschiedenis van hartfalen (n=6 208). De beslissingsondersteuningstool in de andere groep haalde immers niet de vereiste diagnostische accuraatheid. Ook presenteert men een figuur die aantoont dat de beslissingsondersteuningstool in staat is om het risico van overlijden te voorspellen, maar we kunnen niet achterhalen in hoeverre dat beter of slechter gebeurt dan met NT-proBNP alleen. Tot slot gaat men niet dieper in op de groep van patiënten zonder voorgeschiedenis van hartfalen die ook met de beslissingsondersteuningstool in de ‘grijze zone’ valt (32% van de populatie).

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

De belangrijkste (inter)nationale richtlijnen bevelen het gebruik van NT-proBNP aan bij de diagnose van hartfalen in de huisartspraktijk, echter met variërende afkapwaarden (NICE: 400 pg/ml; NHG: 125 pg/ml; Domus Medica: <400 pg/ml om uit te sluiten en >2000 pg/ml om aan te tonen) (1,3,4). In de aanbeveling van Domus Medica wordt erop gewezen dat de waarde van NT-proBNP daalt na behandeling en stijgt bij hogere leeftijd en bij comorbiditeit zoals nierfalen. De bepaling van NT-

proBNP wordt daarom best gekoppeld aan de evaluatie van de nierfunctie (1). In eerdere studies zijn daarom ook leeftijdsafhankelijke afkapwaarden voorgesteld als oplossing (8).

Besluit van Minerva

Deze methodologisch correct opgezette systematische review en meta-analyse gebaseerd op individuele patiëntgegevens van 10 369 patiënten toont aan dat de diagnostische accuraatheid van NT-proBNP met vaste afkapwaarde in verschillende subgroepen van patiënten varieert. De negatief voorspellende van een afkapwaarde <300 pg/ml was lager bij ouderen en bij patiënten met obesitas of gekend hartfalen. Leeftijdsgebonden afkapwaarden bleken nuttig te zijn om acuut hartfalen aan te tonen bij ouderen. De diagnostische accuraatheid van een beslissingsondersteuningstool die NT-proBNP als continue waarde integreert samen met andere klinische variabelen voor hartfalen (leeftijd, eGFR, hemoglobine, BMI, hartritme, bloeddruk, perifeer oedeem, COPD en ischemisch hartlijden) bleek consistent te zijn over alle subgroepen heen. Of de resultaten van deze meta-analyse met studies uitgevoerd op de spoedafdeling naar de eerste lijn geëxtrapoleerd kunnen worden is onduidelijk en vraagt om verder onderzoek in gecontextualiseerde RCT's.

Referenties

1. Van Royen P, Boulanger S, Chevalier P, et al. Chronisch hartfalen. Huisarts Nu 2011;40:158-86. Ebpracticenet. Bijgewerkt door producent: 05/04/2013.
2. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J 2021;42:3599-726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368
3. De Boer RA, Dieleman-Bij de Vaate AJ, Isfordink LM, et al. NHG standaard hartfalen (M51) 2021.
4. Taylor CJ, Moore J, O'Flynn N. Diagnosis and management of chronic heart failure: NICE guideline update 2018. Br J Gen Pract 2019;69:265-6. DOI: 10.3399/bjgp19X702665
5. Booth RA, Hill SA, Don-Wauchope A, et al. Performance of BNP and NT-proBNP for diagnosis of heart failure in primary care patients: a systematic review. Heart Fail Rev 2014;19:439-51. DOI: 10.1007/s10741-014-9445-8
6. Smeets M, Degryse J, Janssens S, et al. Diagnostic rules and algorithms for the diagnosis of non-acute heart failure in patients 80 years of age and older: a diagnostic accuracy and validation study. BMJ Open 2016;6:e012888. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-012888
7. Lee KK, Doudesis D, Anwar M, et al. Development and validation of a decision support tool for the diagnosis of acute heart failure: systematic review, meta-analysis, and modelling study. BMJ 2022;377:e068424. DOI: 10.1136/bmj-2021-068424
8. Hildebrandt P, Collinson PO, Doughty RN, et al. Age-dependent values of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide are superior to a single cut-point for ruling out suspected systolic dysfunction in primary care. Eur Heart J 2010;31:1881-9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq163